

УДК 547.022 + 547.514

УСТАНОВЛЕНИЕ СТРОЕНИЯ ДИАСТЕРЕОМЕРОВ БИС-ТИААДДУКТОВ МИХАЭЛЯ ИЗ РЕАКЦИИ МЕТИЛ(5-МЕТИЛИДЕН-4-ОКСОЦИКЛОПЕНТ-2-ЕН-1-ИЛ)-АЦЕТАТА С ЭТИЛМЕРКАПТАНОМ

© 2019 г. А. Н. Лобов^{а, *}, Н. С. Востриков^а, З. Р. Макаев^б, Ю. Н. Биглова^б, Л. В. Спирихин^а, М. С. Мифтахов^а

^а ФГБУН «Уфимский Институт химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН», 450054, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, пр. Октября 71
*e-mail: bioereg@anrb.ru

^б ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет», 450076, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. З. Валиди 32

Поступила в редакцию 31 октября 2018 г.

После доработки 12 ноября 2018 г.

Принята к публикации 16 декабря 2018 г.

Из четырех, ожидаемых по реакции тиа–Михаэля продуктов, были выделены и охарактеризованы три диастереомера. Преобладающим является all-trans диастереомер, суммарное содержание минорных *cis-trans*- и *trans-cis*-изомеров не превышает 30%. Отнесение диастереомеров сделано с учетом характеристичных значений КССВ смежных протонов при кольцевых тризамещенных углеродах в спектрах ЯМР ¹H.

Ключевые слова: реакция тиа–Михаэля, циклопентанон, относительная конфигурация, диастереомеры, вицинальные константы спин-спинового взаимодействия.

DOI: 10.1134/S0514749219030091

Кросс-сопряженные циклопентадиеноны, в частности Δ^{12} -простагландины J (PGJ), представляют особый интерес в поиске антиракового действия структур [1–3] (см. например, структуру Δ^{12} -PGJ₂).

Синтезированный нами ранее циклопентадиенон **1** [4], содержащий фармакологически важный фрагмент кольцевой части упомянутых кросс-сопряженных простагландинов, привлекает внимание как оригинальный прекурсор и более доступный биоизомер последних. Как известно, антираковую активность кросс-сопряженных Δ^{12} -PGJ₂ и др. связывают с их способностью к ковалентному связыванию с SH- и NH-группами ферментов [5, 6].

В данной работе мы с целью оценки реакционной способности изучили реакцию **1** с EtSH. При экспериментальной проверке эта реакция гладко протекала в растворе CH₂Cl₂ при катализе NEt₃, приводя с высоким выходом к стереоизомерной смеси **2a**, **2b** и **2в** в соотношении 5:1:0.8

(ЯМР ¹H). Колоночной хроматографией на SiO₂ удалось выделить в индивидуальном состоянии соединения **2a** и **2b**, третье соединение **2в** охарактеризовано в смесях с первым или вторым в отдельности. Четвертый возможный изомер **2г** не был обнаружен.

Известно, что для циклопентанона наличие *sp*²-гибридизованного атома приводит к значительному увеличению барьера внутрициклической инверсии (~2.5 ккал/моль против 0.1 ккал/моль для циклопентана), делает предпочтительным С-2 конформацию полукресла (*T*) и исключает из конформационного движения C_s форму

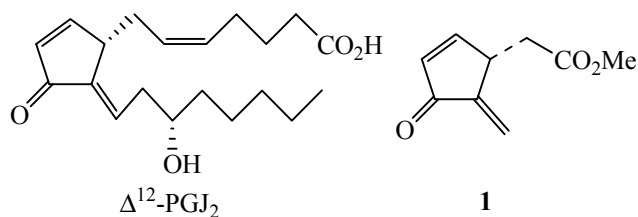
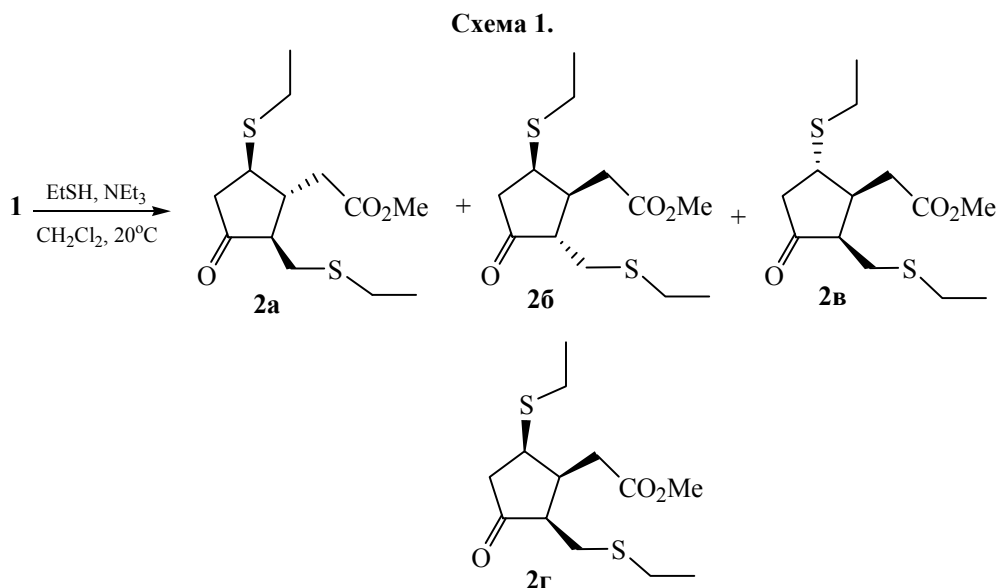


Рис. 1. Структуры Δ^{12} -PGJ₂ и циклопентадиенона **1**.



конверта (*E*) – интерконверсия циклопентанона происходит через планарное состояние [7–9]. Работы, посвященные исследованию конформационного состояния в замещенных циклопентанонах с использованием оптической [10, 11] и ЯМР [12, 13] спектроскопии, показали, что наличие различных заместителей не влияет на предпочтительность конформации полукресла (*T*). Таким образом, более простой конформационный состав циклопентанона позволяет с успехом использовать внутрициклические вицинальные протон-протонные константы спин-спинового взаимодействия ($^3J_{\text{HH}}$) для интерпретации стереохимического строения его производных.

Предварительные отнесения сигналов для стереоизомеров **2а–в** сделаны на основании данных двумерных корреляционных спектров

ЯМР: $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ HSQC, $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ HMBC и $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ COSY-DQF. Анализ тонких расщеплений в спектрах ЯМР ^1H сопровождался симуляцией [14] спектров и итерационным [15] подбором параметров спектров (рис. 2), что позволило надежно установить химические сдвиги (ХС) и константы спин-спинового взаимодействия (КССВ) всех сигналов, как для индивидуальных соединений **2а** и **2б**, так и для спектров смесей стереоизомеров **2а+2в** и **2б+2в**.

Установлено, что для соединения **2а** константы спин-спинового взаимодействия между протонами цикла составили $^3J_{1-5}$ 10.3 и $^3J_{1-2}$ 10.9 Гц, что указывает на *транс*-ориентацию протонов при С-5, С-1 и С-2 относительно друг друга. Псевдо-аксиальное расположение протона Н-5 подтверждает и величина вицинальной КССВ с одним из протонов при С-4, равная 10.6 Гц.

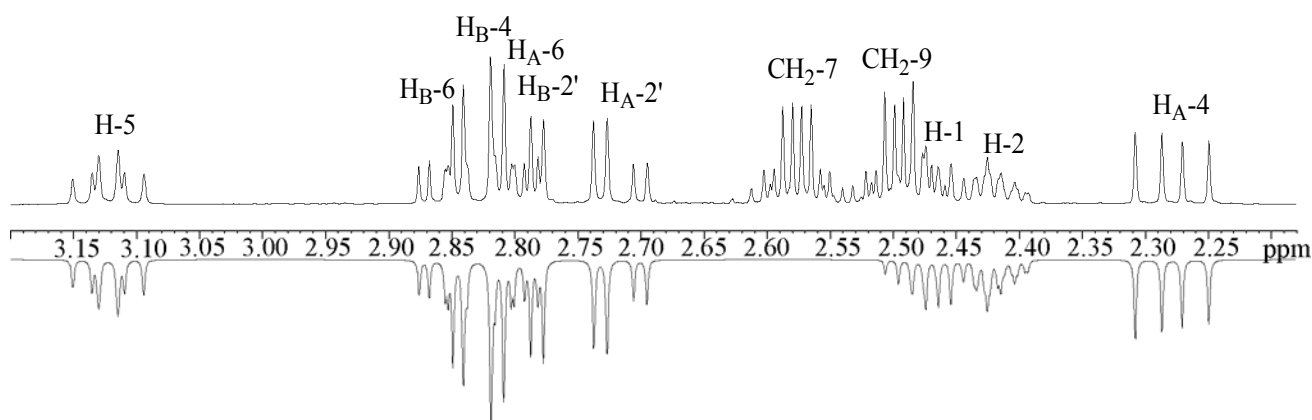


Рис. 2. Экспериментальный (вверху) и симулированный (снизу) спектры ЯМР ^1H для соединения **2а**.

Данные спектров ЯМР ^1H и ^{13}C (м.д.) в CDCl_3 для стереоизомерных соединений **2a–в**

№ соединения	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	H-1	H-2	H-4	H-5
2a	43.08	53.99	214.40	46.55	43.08	2.48	2.41	2.28; 2.83	3.12
2б	41.09	51.19	215.41	46.57	42.93	2.93	2.33	2.57; 2.61	3.76
2в	40.68	48.92	215.35	42.98	41.78	2.89	3.11	2.27; 2.68	3.35

Таким образом, соединение **2a** имеет *транс*-, *транс*-конфигурацию с псевдо-экваториальной ориентацией заместителей (схема 2).

Для соединения **2б** значение КССВ $^3J_{1-2}$ 11.1 Гц указывает на *транс*-диаксиальное расположение протонов H-1 и H-2. Величина же КССВ протонов H-1 и H-5 $^3J_{1-5}$ 5.6 Гц свидетельствует о *цис*-расположении. С учетом этих данных стереоизомеру приписана структура **2б** с *транс*-, *цис*-конфигурацией заместителей. Псевдоэкваториальное расположение протона H-5 подтверждает малые величины КССВ этого протона с протонами

при C-4 углеродном атоме равным 5.6 и 2.8 Гц (схема 3).

Для соединения **2в** были установлены величины КССВ протонов цикла $^3J_{1-2}$ 8.1, $^3J_{1-5}$ 3.6, $^3J_{5-4B}$ 8.1 и $^3J_{5-4A}$ 3.6 Гц. Значения величин КССВ указывают на *цис*-, *транс*-расположение заместителей при C-2, C-1 и C-5 со сдвигом конформационного равновесия в сторону формы *полукресла* с псевдоаксиальным протоном при C-2 и псевдоэкваториальным расположением протонов при C-5 и C-1 углеродных атомах (схема 4).

Схема 2.

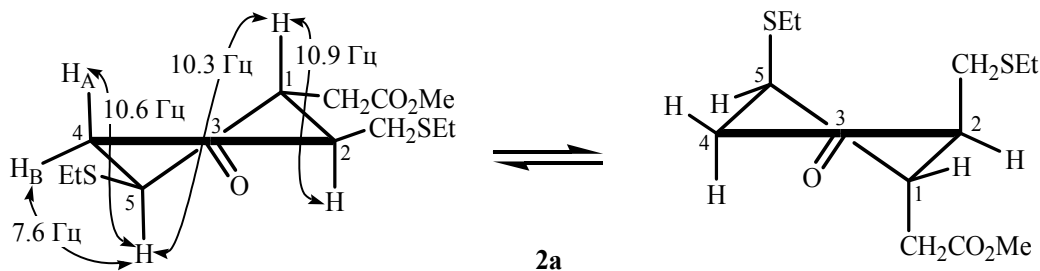


Схема 3.

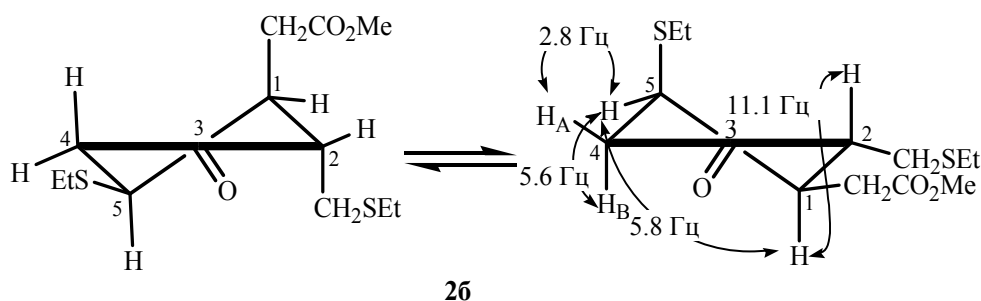
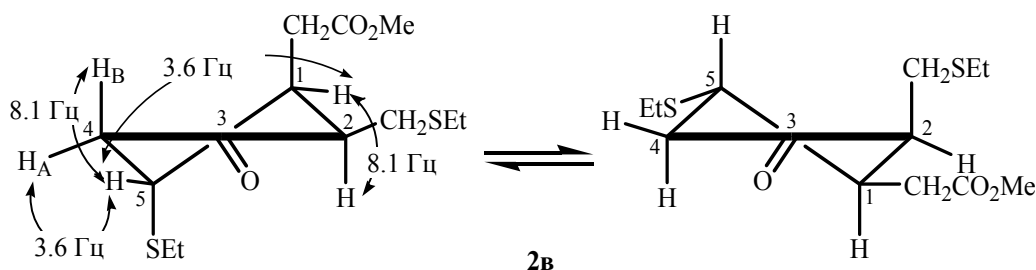


Схема 4.



Химические сдвиги циклических углеродных атомов в спектре ЯМР ^{13}C (см. таблицу) подтверждают найденное расположение заместителей по данным спектров ЯМР ^1H . Так, для *транс*-дизамещенного соединения **2а** в сравнении с **2б** и **2в** все сигналы углеродных атомов при заместителях находятся в слабом поле: 53.99 (С-2), 43.08 (С-5) м.д. Для соединения **2б**, где заместитель при С-2 атоме в *транс*-расположении к заместителю при С-1, имеет химический сдвиг С-2 также в слабом поле 51.19 м.д. Для соединения **2в** с *цис*-расположением заместителей при С-2 и С-1 углеродных атомах наблюдаются сдвиги в сильное поле 48.92 (С-2) и 40.68 (С-1) м.д.

Таким образом, на основании анализа величин вицинальных констант спин-спинового взаимодействия кольцевых протонов, установлена относительная конфигурация в диастереомерных тризамещенных бис-гиааддуктов Михаэля из реакции метил(5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил)ацетата с этилмеркаптаном.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Анализы проведены на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ РАН. 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 MHz (рабочая частота 500.13 МГц, ^1H и 125.47 МГц, ^{13}C) 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.

Синтез сульфидов 2а–в. К раствору 166.2 мг (1 ммоль) циклопентадиенона **1** в 30 мл CH_2Cl_2 добавили 310 мг (1.39 мл, 5 ммоль) этилмеркаптана, 1010 мг (1.39 мл, 10 ммоль) триэтиламина и массу перемешивали при комнатной температуре до полного израсходования исходного соединения **1** (ТСХ). После этого раствор упарили на роторном

испарителе, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле и выделили сульфиды **2а–в** суммарным выходом более 95%.

Метил {(1R*,2R*,5R*)-5-(этилтио)-2-[(этилтио)-метил]-3-оксоциклопентил}ацетат (2а). Бесцветное масло, R_f 0.71 (петролейный эфир–EtOAc, 7:3). ИК спектр (KBr), ν_{max} , cm^{-1} : 2967, 2928, 2872, 1741, 1437, 1263, 1171, 1148. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , J , Гц), δ , м.д.: 1.21 т (3H, $^3J_{8-7}$ 7.4, H-8); 1.25 т (3H, $^3J_{10-9}$ 7.4, H-10); 2.28 д.д (1H, 2J 18.6, $^3J_{4A-5}$ 10.6, H_A-4); 2.41 д.д.д.д (1H, $^3J_{2-1}$ 10.9, $^3J_{2-6A}$ 5.5, $^3J_{2-6B}$ 4.1, $^4J_{2-4B}$ 1.2, H-2); 2.48 д.д.д.д (1H, $^3J_{1-2}$ 10.9, $^3J_{1-5}$ 10.3, $^3J_{1-2'A}$ 5.5, $^3J_{1-2'B}$ 5.1, H-1); 2.50 кв (2H, $^3J_{7-8}$ 7.4, H-7); 2.58 кв (2H, $^3J_{9-10}$ 7.4, H-9); 2.72 д.д (1H, 2J 15.8, $^3J_{2'A-1}$ 5.5, H_A-2'); 2.80 д.д (1H, 2J 15.8, $^3J_{2'B-1}$ 5.1, H_B-2'); 2.80 д.д (1H, 2J 13.4, $^3J_{6A-2}$ 5.5, H_A-6); 2.83 д.д.д (1H, 2J 18.6, $^3J_{4B-5}$ 7.6, $^4J_{4B-2}$ 1.2, H_B-4); 2.86 д.д (1H, 2J 13.4, $^3J_{6B-2}$ 4.1, H_B-6); 3.12 д.д.д (1H, $^3J_{5-4A}$ 10.6, $^3J_{5-1}$ 10.3, $^3J_{5-4B}$ 7.6, H-5); 3.68 с (3H, OCH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.67 (С-8); 14.96 (С-10); 25.13 (С-9); 27.28 (С-7); 30.19 (С-6); 35.31 (С-2'); 43.08 (С-5); 43.08 (С-1); 46.55 (С-4); 51.75 (OCH₃); 53.99 (С-2); 172.31 (С-1'); 214.40 (С-3). ESI m/z : 229 [$M - \text{EtSH}$]⁺ (100%), 199 [$M - \text{EtSH} - \text{C}_2\text{H}_6$]⁺ (60%), 167 [$M - 2\text{EtSH}$]⁺ (95%).

Метил {(1S*,2S*,5R*)-5-(этилтио)-2-[(этилтио)-метил]-3-оксоциклопентил}ацетат (2б). Бесцветное масло, R_f 0.71 (петролейный эфир–EtOAc, 7:3). ИК спектр (KBr), ν_{max} , cm^{-1} : 2964, 2926, 2872, 1740, 1436, 1262, 1165. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , J , Гц), δ , м.д.: 1.21 т (3H, $^3J_{10-9}$ 7.4, H-10); 1.22 т (3H, $^3J_{8-7}$ 7.4, H-8); 2.33 д.т (1H, $^3J_{2-1}$ 11.1, $^3J_{2-6}$ 5.0, H-2); 2.50 кв (2H, $^3J_{9-10}$ 7.4, H-9); 2.51 кв (2H, $^3J_{7-8}$ 7.4, H-7); 2.57 д.д (1H, 2J 18.5, $^3J_{4A-5}$ 2.8, H_A-4); 2.61 д.д (1H, 2J 18.5, $^3J_{4B-5}$ 5.6, H_B-4); 2.71 д.д (1H, 2J 16.9, $^3J_{2'A-1}$ 5.3, H_A-2'); 2.78 д.д (1H, 2J 16.9, $^3J_{2'B-1}$ 9.4, H_B-2'); 2.80 д (2H, $^3J_{6-2}$ 5.0, H-6); 2.93 д.д.д.д (1H, $^3J_{1-2}$ 11.1, $^3J_{1-5}$ 5.8, $^3J_{1-2'B}$ 9.4, $^3J_{1-2'A}$ 5.3, H-1); 3.70 с (3H, OCH₃); 3.76 д.д.д (1H, $^3J_{5-1}$ 5.8, $^3J_{5-4B}$ 5.6, $^3J_{5-4A}$ 2.8, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.54 (С-8); 14.64 (С-10); 25.55 (С-9); 27.37 (С-7); 29.99 (С-6); 34.59 (С-2'); 41.09 (С-1); 42.93 (С-5); 46.57 (С-4); 51.19 (С-2); 51.80 (OCH₃); 172.44 (С-1'); 215.41 (С-3). ESI m/z : 291 [$M + \text{H}$]⁺ (8%), 229 [$M - \text{EtSH}$]⁺ (55%), 199 [$M - \text{EtSH} - \text{C}_2\text{H}_6$]⁺ (80%), 167 [$M - 2\text{EtSH}$]⁺ (100%).

Метил {(1S*,2R*,5S*)-5-(этилтио)-2-[(этилтио)-метил]-3-оксоциклопентил}-ацетат (2в). Бесцветное масло, R_f 0.71 (петролейный эфир–EtOAc, 7:3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , J , Гц), δ , м.д.: 1.24 т (3H, $^3J_{8-7}$ 7.4, H-8); 1.28 т (3H, $^3J_{10-9}$ 7.4, H-10); 2.24 д.д (1H, 2J 16.0, $^3J_{2'A-1}$ 9.9, H_A-2'); 2.27 д.д (1H, 2J 20.0, $^3J_{4A-5}$ 3.6, H_A-4); 2.36 д (1H, 2J 13.1, $^3J_{6A-2}$ 10.1, H_A-6); 2.53 кв (2H, $^3J_{7-8}$ 7.4,

H-7); 2.64 д.д (1H, 2J 16.0, $^3J_{2B-1}$ 5.6, H_B-2'); 2.68 д.д (1H, 2J 20.0, $^3J_{4B-5}$ 8.1, H_B-4); 2.89 д.д.д.д (1H, $^3J_{1-2A}$ 9.9, $^3J_{1-2}$ 8.1, $^3J_{1-2B}$ 5.6, $^3J_{1-5}$ 3.6, H-1); 2.95 д (1H, 2J 13.1, $^3J_{6B-2}$ 4.4, H_B-6); 3.11 д.д.д (1H, $^3J_{2-6A}$ 10.1, $^3J_{2-1}$ 8.1, $^3J_{2-6B}$ 4.3, H-2); 3.35 д.д.д (1H, $^3J_{5-4B}$ 8.1, $^3J_{5-1}$ 3.6, $^3J_{5-4A}$ 3.6, H-5); 3.69 с (3H, OCH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.58 (C-8); 14.66 (C-10); 25.59 (C-9); 26.71 (C-7); 27.30 (C-6); 32.88 (C-2'); 40.68 (C-1); 41.78 (C-5); 42.98 (C-4); 48.92 (C-2); 51.91 (OCH₃); 172.37 (C-1'); 215.35 (C-3).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках тем государственного задания АААА-А17-117011910027-0 и АААА-А17-117011910032-4.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Straus D.S., Glass C.K. *Med. Res. Rev.* **2001**, *21*, 185. doi 10.1002/med.1006
2. Roberts S.M., Santoro M.G., Sickle E.S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **2002**, 1735. doi 10.1039/B110043M
3. Das S., Chandrasekhar S., Srivari Y., Jhillu S. *Grec. Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3286. doi 10.1021/cr068365a
4. Vostrikov N.S., Lobko I.F., Spirikhin L.V., Vakhitova Yu.V., Pivnitsky K.K., Miftakhov M.S. *Mendeleev Commun.* **2017**, *27*, 125. doi 10.1016/j.mencom.2017.03.005
5. Suzuki M., Mori M., Niva T., Hirata R., Furuta K., Ishikawa T., Nojori R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2376. doi 10.1021/ja9628359
6. Fukushima M. *Eicosanoids*, **1990**, *3*, 189–199.
7. Lightner D.A., Gurst J.E., *Organic Conformational Analysis and Stereochemistry from Circular Dichroism Spectroscopy*. New York: Wiley, **2000**.
8. Tamagawa K., Hilderbrandt R.L., Shen Q. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1380. doi 10.1021/ja00239a016
9. Yufit D.S., Howard J.A.K. *Acta Cryst.* **2011**, *C67*, o104. doi 10.1107/S0108270111004069
10. Ouannes C., Jacques J. *Bull. Soc. Chim. France.* **1965**, 3611.
11. Bardet M.L., Granger R., Sablayrolles M.C., Girard J.P. *J. Mol. Struct.* **1972**, *13*, 59. doi 10.1016/0022-2860(72)87032-7
12. Sablayrolles C., Granger R., Girard J.-P., Bodot H., Aycard J.-P., Bardet L. *Org. Magn. Reson.* **1974**, *6*, 161. doi 10.1002/mrc.1270060307
13. Lambert J.B., Johnson S.C., Xue L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6167. doi 10.1021/ja00093a015
14. NMR-SIM Experiment Simulator v 5.2.1 by Bruker BioSpin GmbH, **2006**.
15. Topspin DAISY program v. 2.0.0 by Bruker BioSpin GmbH, **2007**.

Establishment of the Structure of Diastereomeric Michael Bis–Tia Adduct from Reaction of Methyl-(5-Methyliden-4-Oxocyclopent-2-en-1-yl)acetate with Ethylmercaptan

A. N. Lobov^{a,*}, N. S. Vostrikov^a, Z. R. Makaev^b, Y. N. Biglova^b,
L. V. Spirikhin^a, and M. S. Miftakhov^a

^a Ufa Institute of Chemistry, Subdivision of the Ufa Federal Research Centre, RAS,
450054, Russia, Republic of Bashkortostan, Ufa, pr. Oktyabrya 71
*e-mail: bioreg@anrb.ru

^b Bashkir State University, 450076 Russia, Republic of Bashkortostan, Ufa, ul. Validy 37

Received September 5, 2018

Revised October 12, 2018

Accepted November 8, 2018

Three of the four expected by tia–Michael reaction diastereomers were isolated and characterized. The all-trans diastereomer is predominant, the total content of the minor cis-trans and trans-cis isomers does not exceed 30%. The stereochemistry of these diastereomers was established by a characteristic vicinal coupling constant values of ring protons in 1H NMR spectra.

Keywords: tia–Michael reaction, cyclopentanone, relative configuration, diastereomers, vicinal coupling constants