

УДК 547.473.2 + 547.514.4

ПОДХОДЫ К 15-ДЕЗОКСИ- $\Delta^{12,14}$ -ПРОСТАГЛАНДИНУ J₂. НОВЫЙ КЛЮЧЕВОЙ БЛОК НА ОСНОВЕ (3aR,6R,6aS)-6- (ТРИМЕТИЛСИЛИЛ)-3,3a,6,6a-ТЕТРАГИДРО-1H- ЦИКЛОПЕНТА[с]ФУРАН-1-ОНА

© 2019 г. А. М. Гимазетдинов, А. З. Альмухаметов, М. С. Мифтахов*

ФГБНУ «Уфимский Институт химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
450054, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, пр. Октября 71

*e-mail: bioreg@anrb.ru

Поступила в редакцию 31 мая 2018 г.

После доработки 4 марта 2019 г.

Принята к публикации 15 марта 2019 г.

Исходя из (3aR,6R,6aS)-6-(триметилсилил)-3,3a,6,6a-тетрагидро-1H-циклопента[с]фуран-1-она синтезирован {(1S,4R,5R)-5-[трет-бутил(диметил)силилоксиметил]-4-гидроксициклопент-2-ен-1-ил} ацетальдегид – ключевой блок-синтон в разрабатываемом подходе к 15-дезоксиде $\Delta^{12,14}$ -простагландину J₂.

Ключевые слова: циклопентеноновые простагландины, 15-дезоксиде $\Delta^{12,14}$ -простагландин J₂, асимметрический синтез, бициклический γ -лактон, аллилсилан.

DOI: 10.1134/S0514749219060132

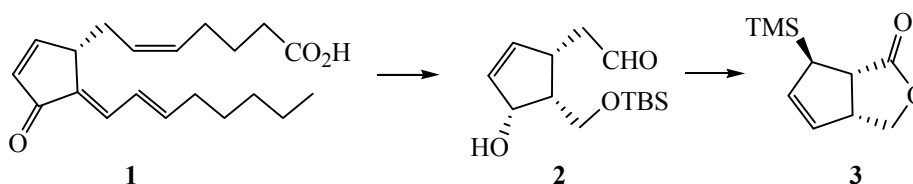
В отличие от других простагландинов 15-дезоксиде $\Delta^{12,14}$ -простагландин J₂ **1** привлекает внимание не только своеобразием архитектуры (кроссопроявление), но экстраординарной биологической активностью в модуляции воспалительных процессов, апоптоза и др. [1–3]. Известны 8 полных вариантов синтеза соединения **1** [4–11], огромное количество статей посвящено его биомедицинским исследованиям [12–14].

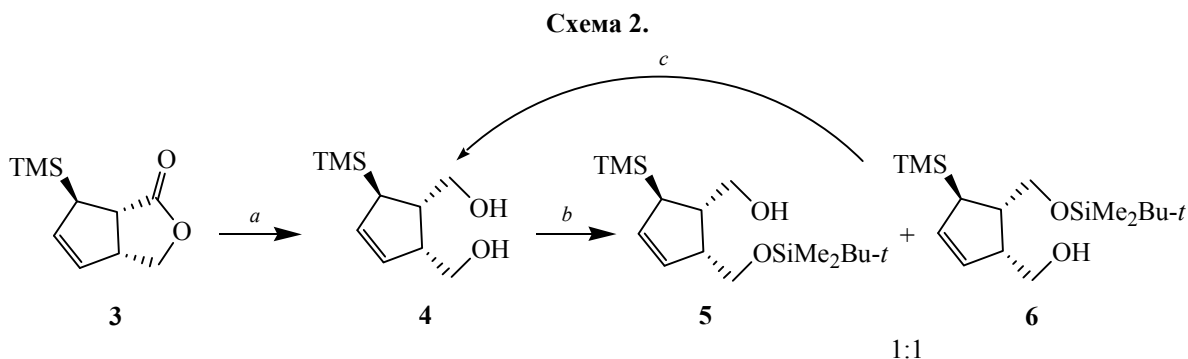
С целью выхода к простагландину **1** и его модификатаммы предлагаем синтез ключевого блок-синтона **2** из бициклического лактона **3** [15] (схема 1). Выбор хирального лактона **3** в качестве исходного соединения обусловлен тем, что он имеет вицинальные группы и аллилсилановый фрагмент, необходимые при достраивании боковых цепей и генерировании еноновой системы **1**.

На пути к соединению **2** по ранее описанным методикам из лактона **3** через диол **4** были получены *t*-BuMe₂Si-эфиры **5** и **6** [16, 17], которые имели достаточные различия в хроматографической подвижности и были выделены в индивидуальном виде. Эфир **5** может быть вовлечен в последующие превращения, направленные на построение α -цепи простагландина **1**, а соединение **6** после десилилирования через диол **4** превращали в эфир **5** (схема 2).

Следующие этапы работы включали: 1) превращение гидроксиметильного заместителя в соединении **5** в формилметильную группу, что необходимо для построения α -цепи олефинированием по Виттигу соответствующим ω -карбоксиилидом, и 2) стадию превращения аллилсиланового фрагмента в соединении **5** в аллильно-спиртовую группировку со сдвигом двойной связи (схема 3).

Схема 1.



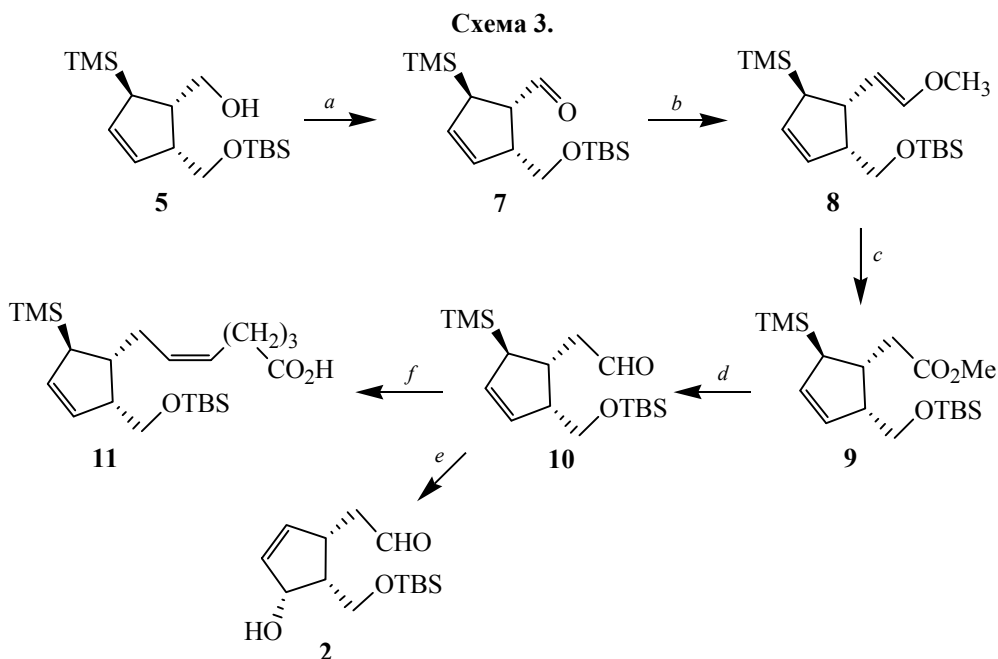


a: LiAlH₄, ТГФ, 0°C, 30 мин., 95%; *b*: *t*-BuMe₂SiCl, имидазол, DMAP, CH₂Cl₂, 20°C, 91%; *c*: Bu₄NF, ТГФ, 20°C, 5 ч, 97%.

Спиртовую группу в соединении **5** окислением по Сверну превратили в лабильный в условиях колоночной хроматографии альдегид **7**, который без выделения ввели в реакцию Виттига с илидом, полученным из трифенилфосфониевой соли метоксиметилхлорида. В результате был синтезирован енолэфир **8** в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров в соотношении 5:1 (согласно данным ЯМР). Для получения необходимой для дальнейшей работы альдегидной функции кислотный гидролиз эфира **8** был неприемлем ввиду лабильности силильной защитной группы. Попытка гидратации енолэфирной функции бромгидроксилированием с последующим восстановительным удалением галогена последовательным действием *N*-бромсукцинимида

и цинка соответственно [18] привела к сложной смеси неразделяемых соединений.

Енолэфир **8** окисляли пиридинийхлорхроматом (PCC) до метилового эфира **9**, который восстанавливали ди-*изо*-бутилалюминий гидридом до альдегида **10**. Модельный вариант этапа построения α -цепи продемонстрирован на примере реакции Виттига альдегида **10** с илидом, полученным из фосфониевой соли 5-бромпентановой кислоты. Соединение **11** получили высоким выходом (схема 3). На завершающем этапе окислением *in situ* альдегида **10** диметилдиоксираном с последующей очисткой на SiO₂ было получено соединение **2**.



a: Оксалил хлорид, ДМСО, Et₃N, CH₂Cl₂, -78°C, 1 ч; *b*: Ph₃P⁺(CH₂OCH₃)Cl⁻, NaN(SiMe₃)₂, толуол, от -78 до 20°C, 1 ч; 75% (на две стадии); *c*: PCC, CH₂Cl₂, 20°C, 8 ч, 72%; *d*: *i*-Bu₂AlH, CH₂Cl₂, -78°C, 30 мин, 95%; *f*: Ph₃P⁺[(CH₂)₄COOH]Br⁻, NaN(SiMe₃)₂, ТГФ, -5°C, 1 ч; 94%; *e*: Oxone®, NaHCO₃, ацетон, вода, от 0 до 20°C, 1.5 ч, 83%.

Таким образом, нами получен новый хиральный блок **2** для выхода к 15-дезоксиде- $\Delta^{12,14}$ -простагландину **2**. Соединение **2** имеет подходящую функционализацию в циклопентеновом кольце и корректную стереохимию при центре C^3 , соответствующую единственному хиральному центру C^8 в простагландине **1**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на спектрофотометре UR-20 в тонком слое или в виде суспензии в нуйоле. Спектры ЯМР 1H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker AM-300 [300 (1H) и 75.47 (^{13}C) МГц] или Bruker Avance III [500 (1H) и 125 (^{13}C) МГц]; для растворов в $CDCl_3$ внутренний стандарт $CHCl_3$ или TMS, для растворов в CH_3OD внутренний стандарт TMS. Масс-спектры сняты в этаноле на спектрометре Shimadzu LCMS-2010 EV. Для ТСХ анализа применяли хроматографические пластины Sorbfil. Углы вращения измерены на приборе Perkin-Elmer 241 MC. Элементный анализ выполнен на приборе EuroEA 3000 CHNS-analyzer. Чистоту исходных соединений контролировали методом ГЖХ на приборе CHROM 5.

2-[(1S,4R,5R)-5-[трет-Бутил(диметил)силил-оксиметил]-4-гидроксициклопент-2-ен-1-ил]ацетальдегид (2). К охлаждаемому смеси льда с водой раствору 0.96 г (11.4 ммоль) $NaHCO_3$, 18 мл ацетона и 12 мл воды при перемешивании прибавляли 0.96 г (1.96 ммоль) Oxone® и выдерживали 30 мин. К полученному раствору добавляли 0.33 г (0.96 ммоль) соединения **10** в 5 мл ацетона. Через 15 мин температуру смеси поднимали до комнатной и перемешивали 1 ч. После окончания реакции (контроль методом ТСХ) выпаривали органический растворитель, добавляли 20 мл воды, продукт реакции экстрагировали этилацетатом (3×30 мл), объединенные органические экстракты сушили $MgSO_4$, упаривали при пониженном давлении. Остаток сушили в вакууме и хроматографировали на колонке, элюент – петролейный эфир–этилацетат, 5:1. Выход 0.23 г (83%), прозрачная вязкая жидкость. R_f (петролейный эфир–этилацетат, 5:1) 0.3. $[\alpha]_D^{20} +22.0$ (c 1.0, CH_2Cl_2). ИК спектр (жидкая пленка), ν , cm^{-1} : 3415, 2954, 2929, 2896, 2856, 1725, 1471, 1253, 1085, 837, 776. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.07 с [6H, $(CH_3)_2Si$], 0.89 с [9H, $(CH_3)_3C$], 2.33 квинтет (1H, H^3 , J 7.9 Гц), 2.47 д.д (1H, CH^aH^bOSi , J 1.5, 8.4 Гц), 2.75 д.д (1H, CH^aH^bOSi , J 1.5, 5.8 Гц), 2.85 уш.с (1H, OH), 3.09–

3.12 м (1H, H^4), 3.78 т (1H, CH^aH^bCHO , J 10.4 Гц), 3.96 д.д (1H, $CH^aH^bOSiCHO$, J 6.5, 10.5 Гц), 4.62 т.д (1H, H^1 , J 2.3, 6.0 Гц), 5.87 д.д (1H, H^3 , J 2.2, 4.1 Гц), 6.02 д.д (1H, H^2 , J 2.5, 5.5 Гц), 9.79 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: -6.10 [$(CH_3)_2Si$], 17.84 [$(CH_3)_3C$], 25.38 [$(CH_3)_3C$], 39.62 (C^4), 46.09 (CH_2CHO), 47.33 (C^3), 60.02 (CH_2OSi), 74.87 (C^1), 133.44 (C^3), 137.87 (C^2), 201.80 (CHO). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %) 289 (100) [$M + H$]⁺. Найдено, %: C 57.92; H 10.02. $C_{14}H_{28}O_4Si$. Вычислено, %: C 58.23; H 9.70.

[(1S,2R,5R)-5-(Триметилсилил)циклопент-3-ен-1,2-диил]диметанол (4). а. К раствору 0.25 г (0.8 ммоль) соединения **6** в 25 мл свежеперегнанного ТГФ при комнатной температуре при перемешивании добавляли 1.0 мл (1 ммоль) 1M раствора Bu_4NF в ТГФ. Реакцию контролировали методом ТСХ (петролейный эфир–этилацетат, 1:1) и после перемешивания в течение 6 ч реакционную массу упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии в системе петролейный эфир–этилацетат, 1:1. Выход 0.16 г (98%), светло-коричневая маслообразная жидкость.

б. К раствору 2.1 г (10.7 ммоль) лактона **3** в 70 мл абсолютного ТГФ при 0°C при перемешивании добавляли 1.2 г (31.5 ммоль) $LiAlH_4$. Перемешивали 1 ч при 0°C (контроль методом ТСХ), к раствору прибавляли 20 мл насыщенного раствора NH_4Cl , полученную смесь фильтровали, упаривали при пониженном давлении. Продукт реакции экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные экстракты сушили $MgSO_4$, упаривали при пониженном давлении, остаток сушили в вакууме и очищали методом колоночной хроматографии, элюент – петролейный эфир–этилацетат, 1:1. Выход 1.95 г (91%). R_f (петролейный эфир–этилацетат, 1:1) 0.3. $[\alpha]_D^{20} +103.4$ (c 0.975, CH_2Cl_2). ИК спектр (жидкая пленка), ν , cm^{-1} : 3310, 1248, 1051, 837, 728. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.0 с [9H, $(CH_3)_3Si$], 1.54–1.60 м (1H, H^3), 2.55–2.64 м (1H, H^1), 3.01–3.12 м (1H, H^2), 3.55–3.81 м (6H, 2 CH_2OH), 5.31–5.35 м (1H, H^4), 5.68–5.72 м (1H, H^4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 1.90 [$(CH_3)_3Si$], 34.31 (C^5), 42.21 (C^1), 49.38 (C^2), 61.70 (CH_2O), 62.93 (CH_2O), 130.68 (C^4), 133.35 (C^3). Масс-спектр m/z ($I_{отн}$, %) 201 (100) [$M + H$]⁺. Найдено, %: C 59.74; H 9.86. $C_{10}H_{20}O_2Si$. Вычислено, %: C 59.91; H 9.98.

[(1S,2R,5R)-2-[(трет-Бутил(диметил)силил-оксиметил]-5-(триметилсилил)циклопент-3-ен-1-ил]метанол (5) и **[(1R,4R,5S)-5-[(трет-бутил-**

(диметил)силилоксиметил]-4-(триметилсилил)-циклопент-2-ен-1-ил}метанол (6). К раствору 1.24 г (8.25 ммоль) *трет*-бутил(диметил)хлорсилана, 0.56 г (8.25 ммоль) имидазола и 30 мл хлористого метилена при 0°C при перемешивании добавляли 1.5 г (7.5 ммоль) диола **4** в 80 мл хлористого метилена. Реакционную массу перемешивали 3 ч при 0°C (контроль методом ТСХ), добавили 15 мл воды, продукты реакции экстрагировали хлористым метиленом (3×20 мл). Объединенные органические экстракты сушили MgSO₄, упаривали при пониженном давлении, остаток сушили в вакууме и очищали с помощью колоночной хроматографии, элюент – петролейный эфир–этилацетат, 10:1. Получили индивидуальные соединения **5** и **6**.

Соединение 5. Выход 1.13 г (48%), прозрачная вязкая жидкость. R_f (петролейный эфир–этилацетат, 10:1) 0.4. $[\alpha]_D^{20} +106.4$ (c 1.03, CH₂Cl₂). ИК спектр (жидкая плёнка), ν , см⁻¹: 3456, 2955, 2873, 1472, 1464, 1249, 1061, 841, 832, 778. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.0 с [9H, (CH₃)₃Si], 0.10 с [6H, (CH₃)₂Si], 0.91 с [9H, (CH₃)₃C], 1.78 д.т (1H, H⁵, J 2.3, 5.0 Гц), 2.46–2.53 м (1H, H¹), 2.92–3.01 м (1H, H²), 3.62–3.65 м (2H, CH₂OSi), 3.67 д.д (1H, CH ^{α} H ^{β} OH, J 5.8, 10.3 Гц), 3.78 д.д (1H, CH ^{α} H ^{β} OH, J 7.7, 10.3 Гц), 4.09–4.12 уш.с (1H, OH), 5.48 д.т (1H, H³, J 2.3, 5.8 Гц), 5.70 д.т (1H, H⁴, J 2.3, 5.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: -6.12 [(CH₃)₂Si], -3.57 [(CH₃)₃Si], 18.21 [(CH₃)₃C], 25.37 [(CH₃)₃C], 37.63 (C⁵), 44.33 (C¹), 50.63 (C²), 62.62 (CH₂OSi), 62.76 (CH₂OH), 127.17 (C³), 132.42 (C⁴). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %) 315 (100) [$M + H$]⁺. Найдено, %: С 60.88; Н 10.56. C₁₆H₃₄O₂Si₂. Вычислено, %: С 61.03; Н 10.81.

Соединение 6. Выход 1.11 г (47%), прозрачная вязкая жидкость. R_f (петролейный эфир–этилацетат, 10:1) 0.3. $[\alpha]_D^{20} +118.6$ (c 1.17, CH₂Cl₂). ИК спектр (жидкая плёнка), ν , см⁻¹: 3415, 2999, 2885, 1686, 1464, 1249, 836, 777. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.0 с [9H, (CH₃)₃Si], 0.10 с [6H, (CH₃)₂Si], 0.91 с [9H, (CH₃)₃C], 1.80 д.т (1H, H⁴, J 2.7, 5.6 Гц), 2.50 д.т.д (1H, H⁵, J 3.6, 6.0, 8.0 Гц), 2.94 д.д.д.д (1H, H¹, J 3.6, 6.0, 6.6, 7.8 Гц), 3.49 д.д (1H, CH ^{α} H ^{β} OH, J 6.6, 9.9 Гц), 3.54 д.д (1H, CH ^{α} H ^{β} OSi, J 6.0, 10.1 Гц), 3.65 д.д (1H, CH ^{α} H ^{β} OSi, J 8.0, 10.1 Гц), 3.80 д.д (1H, CH ^{α} H ^{β} OH, J 7.8, 9.9 Гц), 4.09–4.12 уш.с (1H, OH), 5.46 д.т (1H, H³, J 2.7, 5.7 Гц), 5.69 д.д.д (1H, H², J 2.7, 3.6, 5.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: -4.11 [(CH₃)₂Si], -3.60 [(CH₃)₃Si], 17.86 [(CH₃)₃C], 25.44 [(CH₃)₃C], 38.44 (C⁴), 43.73 (C¹), 51.12 (C⁵), 61.60 (CH₂OSi), 63.51 (CH₂OH), 128.17 (C²), 131.84 (C³). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %) 315 (100) [$M + H$]⁺.

Найдено, %: С 60.94; Н 10.65. C₁₆H₃₄O₂Si₂. Вычислено, %: С 61.03; Н 10.81.

(1S,2R,5R)-2-[трет-Бутил(диметил)силилоксиметил]-5-(триметилсилил)циклопент-3-ен-1-карбальдегид (7) и трет-бутил{(1R,4R,5S)-5-[(Z,E)-2-метоксиэтинил]-4-(триметилсилил)циклопент-2-ен-1-илметокси}диметилсилан (8). К раствору 0.29 мл (3.4 ммоль) оксалилхлорида в 15 мл хлористого метилена, охлажденного до -70°C, в атмосфере аргона прибавляли по каплям 0.53 мл (7.6 ммоль) ДМСО и перемешивали 5 мин. К полученному раствору добавляли 0.72 г (2.3 ммоль) соединения **5** в 20 мл хлористого метилена. Перемешивали 15 мин при -70°C, затем к реакционной массе по каплям прибавляли 1.6 мл (11.5 ммоль) Et₃N, температуру смеси поднимали до комнатной, добавляли 20 мл воды и отделяли органический слой. Водный слой обрабатывали хлористым метиленом (3×30 мл), объединённые органические экстракты сушили MgSO₄, упаривали при пониженном давлении, остаток сушили в вакууме. Сырой альдегид **7** без выделения вводили в реакцию с илидом, полученным в среде абсолютного толуола из 1.57 г (4.6 ммоль) метоксиметилдентрифенилфосфоний хлорида и 4.1 мл 1 М раствора NaN(SiMe₃)₂ при 0°C. Реакционную смесь выдерживали 1 ч при перемешивании в атмосфере аргона при комнатной температуре (контроль методом ТСХ), прибавляли 10 мл насыщенного раствора хлорида аммония, фильтровали, органический слой отделяли, водную фазу обрабатывали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические экстракты сушили MgSO₄, упаривали при пониженном давлении, остаток сушили в вакууме и очищали с помощью колоночной хроматографии, элюент – петролейный эфир–этилацетат, 40:1. Выход 0.58 г (75%) енолэфира **8**, прозрачная маслообразная смесь *E*- и *Z*-изомеров в соотношении 5:1.

Соединение 7. Прозрачная вязкая жидкость. R_f (петролейный эфир–этилацетат, 20:1) 0.4; $[\alpha]_D^{20} +80.0$ (c 0.93, CH₂Cl₂). ИК спектр (жидкая плёнка), ν , см⁻¹: 3049, 2955, 2857, 1718, 1472, 1250, 838, 776. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.00 с [9H, (CH₃)₃Si], 0.02 с [6H, (CH₃)₂Si], 0.87 с [9H, (CH₃)₃C], 2.36 д.т (1H, H⁵, J 2.2, 5.0 Гц), 2.94 д.д.д (1H, H¹, J 3.6, 5.0, 8.9 Гц), 3.24 д.д.д.д (1H, H², J 2.2, 5.0, 6.7, 8.9 Гц), 3.60 д.д (1H, CH ^{α} H ^{β} O, J 6.7, 10.4 Гц), 3.65 д.д (1H, CH ^{α} H ^{β} O, J 5.0, 10.4 Гц), 5.44 д.т (1H, H⁴, J 2.3, 5.7 Гц), 5.72 д.т (1H, H³, J 2.2, 5.7 Гц), 9.80 д (1H, CHO, J 3.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: -5.56 [(CH₃)₂Si], -3.06

[(CH₃)₃Si], 18.17 [(CH₃)₃C], 25.80 [(CH₃)₃C], 34.73 (C⁵), 52.75 (C²), 53.91 (C¹), 62.32 (CH₂O), 127.82 (C⁴), 132.71 (C³), 202.84 (CHO). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %) 313 (100) [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 61.21; Н 10.05. С₁₆H₃₂O₂Si₂. Вычислено, %: С 61.42; Н 10.23.

Соединение (E)-8, преобладающий изомер. *R*_f (петролейный эфир–этилацетат, 40:1) 0.5. ИК спектр (жидкая плёнка), ν , см⁻¹: 3057, 2955, 2856, 1436, 1248, 1193, 1119, 836, 720. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: -0.01 с [9H, (CH₃)₃Si], 0.03 с [6H, (CH₃)₂Si], 0.88 с [9H, (CH₃)₃C], 1.90 т.д (1H, H⁴, *J* 2.5, 4.8 Гц), 2.71–2.77 м (1H, H¹), 2.85–2.89 м (1H, H⁵), 3.46 с (3H, CH₃), 3.56 д.д (1H, CH ^{α} H ^{β} O, *J* 2.2, 9.6 Гц), 3.66 д.д (1H, CH ^{α} H ^{β} O, *J* 5.6, 9.8 Гц), 4.83 д.д (1H, CH=CHOMe, *J* 10.2, 12.6 Гц), 5.59 д.т (1H, H², *J* 2.1, 5.6 Гц), 5.73 д.т (1H, H³, *J* 2.6, 5.8 Гц), 6.36 д (1H, CH=CHOMe, *J* 12.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: -6.0 [(CH₃)₂Si], -3.59 [(CH₃)₃Si], 17.88 [(CH₃)₃C], 25.39 [(CH₃)₃C], 41.12 (C⁴), 43.39 (C⁵), 52.31 (C¹), 55.03 (CH₃), 63.65 (CH₂O), 104.62 (CH=CHOMe), 131.78 (C³), 133.43 (C²), 146.83 (CH=CHOMe). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %) 341 (100) [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 63.23; Н 10.35. С₁₈H₃₆O₂Si₂. Вычислено, %: С 63.42; Н 10.57.

Метил 2-((1R,2R,5R)-2-((трет-бутил(диметил)силилоксиметил)-5-(триметилсилил)циклопент-3-ен-1-ил)ацетат (9). К суспензии 0.27 г (1.25 ммоль) пиридинийхлорхромата в 30 мл хлористого метилена при перемешивании прибавляли раствор 0.28 г (0.83 ммоль) енолэфира **8** в 10 мл CH₂Cl₂ при комнатной температуре. Реакционную массу перемешивали 8 ч, фильтровали, осадок промывали CH₂Cl₂, фильтрат упаривали и остаток хроматографировали на SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 20:1). Выход 0.21 г (72%), прозрачная маслообразная жидкость. *R*_f (петролейный эфир–этилацетат, 20:1) 0.5. [α]_D²⁰ +141 (*c* 1.0, CH₂Cl₂). ИК спектр (жидкая плёнка), ν , см⁻¹: 2954, 2857, 1739, 1249, 1094, 837, 775. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.0 с [9H, (CH₃)₃Si], 0.13 с [6H, (CH₃)₂Si], 0.90 с [9H, (CH₃)₃C], 1.70 квинтет (1H, H⁵, *J* 2.6 Гц), 2.23 д.д (1H, CH ^{α} H ^{β} CO₂Me, *J* 9.5, 14.9 Гц), 2.59 д.д (1H, CH ^{α} H ^{β} CO₂Me, *J* 5.6, 15.0 Гц), 2.73–2.79 м (1H, H¹), 2.88–2.94 м (1H, H²), 3.60 с (3H, CH₃), 3.63 д.д (1H, CH ^{α} H ^{β} O, *J* 7.8, 10.3 Гц), 3.70 д.д (1H, CH ^{α} H ^{β} O, *J* 6.2, 10.2 Гц), 5.45 д.т (1H, H³, *J* 2.0, 5.7 Гц), 5.73 д.т (1H, H⁴, *J* 2.6, 5.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: -6.11 [(CH₃)₂Si], -3.55 [(CH₃)₃Si], 17.86 [(CH₃)₃C], 25.35 [(CH₃)₃C], 35.29 (CH₂CO₂Me), 37.99 (C¹), 41.54 (C⁵ и C²), 50.62 (CH₃), 62.42 (CH₂O), 127.38 (C³), 132.15 (C⁴), 173.12 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %)

357 (100) [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 60.34; Н 9.95. С₁₈H₃₆O₃Si₂. Вычислено, %: С 60.57; Н 10.09.

{(1R,2R,5R)-2-[(трет-Бутил(диметил)силилоксиметил]-5-(триметилсилил)циклопент-3-ен-1-ил}ацетальдегид (10). К раствору 0.5 г (1.4 ммоль) соединения **9** в 30 мл абсолютного хлористого метилена в атмосфере аргона при -78°C при перемешивании по каплям прибавляли 0.6 мл 75%-ного *i*-Bu₂AlH в 10 мл хлористого метилена. После перемешивания в течение часа (контроль методом ТСХ) температуру смеси поднимали до 0°C и прибавляли 10 мл насыщенного раствора хлорида аммония, фильтровали, органический слой отделяли, водную фазу обрабатывали хлористым метиленом (3×30 мл). Объединённые органические экстракты сушили MgSO₄, упаривали, остаток сушили в вакууме и хроматографировали на колонке, элюент – петролейный эфир–этилацетат, 10:1. Выход 0.45 г (95%), прозрачная маслообразная жидкость. *R*_f (петролейный эфир–этилацетат, 10:1) 0.3. [α]_D²⁰ +32 (*c* 0.85, CH₂Cl₂). ИК спектр (жидкая плёнка), ν , см⁻¹: 2954, 2857, 1727, 1471, 1250, 1092, 836, 776. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.02 с [9H, (CH₃)₃Si], 0.13 с [6H, (CH₃)₂Si], 0.95 с [9H, (CH₃)₃C], 1.67–1.71 м (1H, H⁵), 2.40 д.д (1H, CH ^{α} H ^{β} CHO, *J* 2.2, 7.6 Гц), 2.70 д.д (1H, CH ^{α} H ^{β} CO₂Me, *J* 6.5, 16.5 Гц), 2.82–2.89 м (1H, H¹), 2.90–2.97 м (1H, H²), 3.61 д.д (1H, CH ^{α} H ^{β} O, *J* 2.4, 10.3 Гц), 3.65 д.д (1H, CH ^{α} H ^{β} O, *J* 4.6, 10.4 Гц), 5.48 д.т (1H, H³, *J* 2.0, 5.8 Гц), 5.73 д.т (1H, H⁴, *J* 2.3, 5.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: -6.13 [(CH₃)₂Si], -3.48 [(CH₃)₃Si], 17.87 [(CH₃)₃C], 25.35 [(CH₃)₃C], 35.52 (C¹), 41.45 (C⁵), 45.25 (CH₂CHO), 50.51 (C²), 62.46 (CH₂O), 127.74 (C³), 132.34 (C⁴), 202.04 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %) 327 (100) [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 62.28; Н 10.22. С₁₇H₃₄O₂Si₂. Вычислено, %: С 62.46; Н 10.41.

(Z)-7-((1R,2R,5R)-2-[(трет-Бутил(диметил)силилоксиметил]-5-(триметилсилил)циклопент-3-ен-1-ил)гепт-5-еновая кислота (11). В инертной атмосфере к охлаждаемому смеси льда с водой раствору 0.65 г (1.46 ммоль) трифенилфосфониевой соли 5-бромпентановой кислоты в 30 мл абсолютного ТГФ при перемешивании прибавляли 2.9 мл 1 М раствора NaN(SiMe₃)₂ в ТГФ и выдерживали 30 мин. К полученному ярко-оранжевому раствору прибавляли 0.12 г (0.37 ммоль) альдегида **10** в 5 мл абсолютного ТГФ, выдерживали при перемешивании еще 30 мин (контроль методом ТСХ) и прибавляли 10 мл насыщенного раствора хлорида аммония. Реакционную смесь фильтровали, органический слой отделяли, водную фазу обрабатывали этилацетатом

(3×20 мл). Объединённые органические экстракты сушили MgSO₄, упаривали при пониженном давлении, остаток сушили в вакууме ихроматографировали на колонке, элюент – петролейный эфир–этилацетат, 5:1. Выход 0.14 г (94%), прозрачная желтоватая вязкая жидкость. R_f (петролейный эфир–этилацетат, 3:1) 0.5; [α]_D²⁰ +100 (c1.25, CH₂Cl₂). ИК спектр (жидкая плёнка), ν, см⁻¹: 2954, 2856, 1710, 1248, 1095, 836, 774. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.02 с [9H, (CH₃)₃Si], 0.05 с [6H, (CH₃)₂Si], 0.92 с [9H, (CH₃)₃C], 1.65–1.73 м (3H, 2H^{3'} и H⁵), 1.96–2.14 м (4H, 2H^{4'} и 2H^{7'}), 2.26–2.31 м (1H, H¹), 2.35 т (2H, 2H^{2'}, J 7.6 Гц), 2.82–2.89 м (1H, H²), 3.62 д.д. (1H, CH^αH^βO, J 7.2, 9.8 Гц), 3.68 д.д. (1H, CH^αH^βO, J 7.8, 9.8 Гц), 5.31–5.40 м (2H, H^{5'} и H^{6'}), 5.67 д.т. (1H, H³, J 1.9, 5.7 Гц), 5.73 д.т. (1H, H⁴, J 2.6, 5.7 Гц), 10.4–11.4 ш.с. (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: –5.27 [(CH₃)₂Si], –2.69 [(CH₃)₃Si], 18.32 [(CH₃)₃C], 24.60 (C³), 25.97 [(CH₃)₃C], 26.74 (C⁴), 27.95 (C²), 33.45 (C⁷), 41.19 (C¹), 41.32 (C⁵), 51.08 (C²), 63.15 (CH₂O), 127.73 (C³), 129.20 (C^{5'}), 130.82 (C^{6'}), 132.25 (C⁴), 179.59 (C=O). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %) 409 (100) [M – H][–]. Найдено, %: C 64.01; H 9.98. C₂₂H₄₂O₃Si₂. Вычислено, %: C 64.28; H 10.23.

БЛАГОДАРНОСТИ

Спектральная часть исследования и теоретические вычисления проведены на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по государственному заданию № АААА-А17-117011910032-4 и при частичной финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (гранты №№ 17-43-020326-Поволжье-Республика Башкортостан и 18-53-00011-Бел_a).

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. Shibata T., Kondo M., Osawa T., Shibata N., Kobayashi M., Uchida K. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 10459. doi 10.1074/jbc.M110314200
3. Egger J., Fisher S., Bretscher P., Freigang S., Kopf M., Carreira E.M. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4340. doi 10.1021/acs.orglett.5b02181
4. Brummond K.M., Sill P.C., Chen H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 149. doi 10.1021/ol035590v
5. Acharya H.P., Kobayashi Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1199. doi 10.1016/j.tetlet.2003.11.143
6. Acharya H.P., Kobayashi Y. *Tetrahedron.* **2006**, *62*, 3329. doi 10.1016/j.tet.2006.01.051
7. Yang A. Ph.D. Thesis. University of Pittsburgh, Pittsburgh, **2007**.
8. Bickley J.F., Jadav V., Roberts S.M., Santoro M.G., Steiner A., Sutton P.W. *Synlett.* **2003**, *68*, 1170. doi 10.1055/s-2003-39885
9. Kim E.H., Surch Y.J. *Biochem. Pharmacol.* **2006**, *72*, 1516. doi 10.1016/j.bcp.2006.07.030
10. Vostrikov N.S., Lobko I.F., Miftakhov M.S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 5622. doi 10.1016/j.tetlet.2014.08.096
11. Iqbal M., Li Y., Evans P. *Tetrahedron.* **2004**, *60*, 2531. doi 10.1016/j.tet.2004.01.048
12. Brunoldi E.M., Zanoni G., Vidari G., Sasi S., Freeman M.L., Milne G.L., Morrow J.D. *Chem. Res. Toxicol.* **2007**, *20*, 1528. doi 10.1021/tx700231a
13. Uchida K., Shibata T. *Chem. Res. Toxicol.* **2008**, *21*, 138. doi 10.1021/tx700177j
14. Pande V., Ramos M.J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4057. doi 10.1016/j.bmcl.2005.06.025
15. Gimazetdinov A.M., Gataullin S.S., Bushmarinov I.S., Miftakhov M.S. *Tetrahedron.* **2012**, *68*, 5754. doi 10.1016/j.tet.2012.05.036
16. Гимазетдинов А.М., Альмухаметов А.З., Спирихин Л.В., Мифтахов М.С. *ЖОрХ.* **2017**, *53*, 821.
17. Gimazetdinov A.M., Al'mukhametov A.Z., Spirikhin L.V., Miftakhov M.S. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3242. doi 10.1016/j.tetlet.2017.07.023
18. Yun S.Y., Zheng J.-C., Lee D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8413. doi 10.1021/ja903526g

Synthetic Approaches to 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂. A New Key Building Block Based on (3a*R*,6*R*,6a*S*)-6-(Trimethylsilyl)-3,3a,6,6a-tetrahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]furan-1-one

A. M. Gimazetdinov, A. Z. Al'mukhametov, 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 May 31, 2018; revised March 4, 2019; accepted March 15, 2019

Based on (3a*R*,6*R*,6a*S*)-6-(trimethylsilyl)-3,3a,6,6a-tetrahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]furan-1-one was synthesized {(1*S*,4*R*,5*R*)-5-[*tert*-butyl(dimethyl)silyloxymethyl]-4-hydroxycyclopent-2-en-1-yl}acetaldehyde – a key block synthon in the developed approach to 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂.

Keywords: cyclopentenone prostaglandins, 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂, asymmetric synthesis, bicyclic γ -lactone, allylsilane