

УДК 547.66 + 547.915

СИНТЕЗ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА 13,14-ДЕГИДРО-15-ДЕЗОКСИ-16-ГИДРОКСИ-16-МЕТИЛ-17-ФЕНОКСИПРОСТАГЛАНДИНА В₁

© 2020 г. Н. А. Иванова*, Г. А. Шавалеева, М. С. Мифтахов

ФГБУН «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 10 октября 2019 г.

После доработки 14 января 2020 г.

Принята к публикации 17 января 2020 г.

Разработан новый путь построения основного скелета ω-арилоксипростагландина (PG), основанный на реакции 1,2-присоединения к кетогруппе 2-(6-этоксикарбонилгексил) циклопен-2-ен-1-она литийпроизводного 3-метил-3-триметилсилилоксипентина-1. В этой реакции, наряду с основным 1,2-аддуктом, наблюдается образование минорного димера циклопентенона; 1,2-аддукт с третично-спиртовой функцией окислением пиридинийхлорхроматом превращен в этиловый эфир 13-дегидро PGV₁.

Ключевые слова: синтез, простагландины (PGV₁), димер, 2-(6-этоксикарбонилгексил)циклопен-2-ен-1-он.

DOI: 10.31857/S0514749220030192

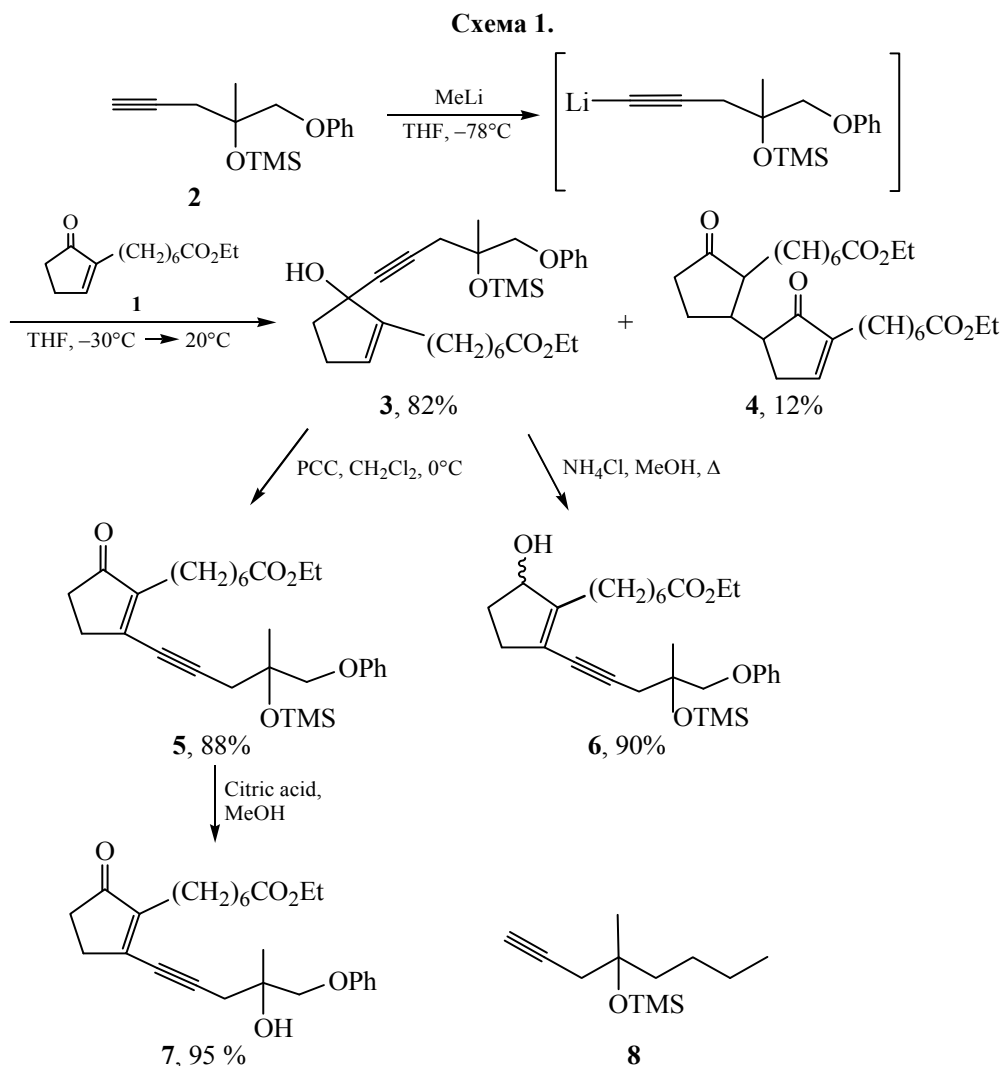
ω-Арилоксианалоги простагландинов (PG) – один из практически важных подтипов в этом классе соединений. Так, на основе 16-(3-Cl, CF₃-, 4-F-фенокси) аналогов F- и E-типов PG созданы препараты, нашедшие широкое применение в медицине и ветеринарии [1–3].

С целью разработки новых вариантов построения структур ω-арилоксипростагландинов (PG) вначале реакцией селективного 1,2-присоединения к кетогруппе циклопентенона **1** [4] литийпроизводного ацетилена **2** [5] получили базисный блок **3**. При этом, наряду с ожидаемым аддуктом **3**, был выделен и побочный димер циклопентенона **4**. Следующая стадия – окисление третичного спирта **3** пиридинийхлорхроматом (PCC) в CH₂Cl₂ протекала гладко с аллиловым переносом, приводя к сопряженному енину **5**. Кипячением **3** в метанольном растворе NH₄Cl был получен с высоким выходом перегруппированный аллиловый спирт **6**. В более жестких условиях кислотного гидролиза в системе лимонная кислота–MeOH наблюдается гидролитическое удаление TMS-защитной группы в **5** с образованием целевого соединения **7**.

Образование димера **4**, очевидно, связано с возможностью частичной енолизации кето-группы **1** и протеканием с его участием реакции сопряженного 1,4-присоединения к следующей молекуле **1**. В этой связи отметим, в реакции родственного **2** ацетилена **8**, где феноксигруппа заменена на этильный остаток, образования димера **4** не наблюдалось [6, 7]. Это, видимо, связано большей основностью Li-ацетиленида из **2** в сравнении с таковым из **8** из-за индуктивного (–)-I-эффекта арилоксигруппы.

В целом же, полученные соединения **5** и **6** рассматриваются нами как своеобразно функционализированные предшественники в синтезе модификатов PG, а целевой PG **7** как новая потенциально биоактивная структура.

Взаимодействие циклопентенона **1 с литий производным ацетилена **2**.** К раствору 0.82 г (3.15 ммоль) ацетилена **2** в 5 мл безводного ТГФ при –78°C по каплям добавляли раствор 3.0 мл (3.5 ммоль) 1.1 н MeLi в Et₂O и температуру реакционной массы постепенно повышали до комнатной и перемешивали 2 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до –30°C, по каплям добавляли



раствор 0.5 г (2.1 ммоль) циклопентенона **1** в 7 мл безводного ТГФ и перемешивали 30 мин при этой температуре, 1 ч – при комнатной, затем вновь охлаждали до -10°C и добавляли 15 мл насыщенного раствора NH_4Cl . Продукт реакции экстрагировали Et_2O (3×30 мл), объединённые органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl , сушили Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. После очистки полученного остатка с помощью колоночной хроматографии на SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3) получили 1.25 г (82%) соединения **3**, R_f 0.53 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3) и 0.12 г (12%) соединения **4**, R_f 0.27 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3).

Этил 7-(5-гидрокси-5-{4-метил-4-[(триметилсилил)окси]-5-феноксипент-1-ин-1-ил}-1-циклопентен-1-ил)гептеноат (3). ИК спектр, ν , cm^{-1} :

1700, 1735, 2930, 3452. Спектр ЯМР ^1H [$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 500 МГц], δ , м.д.: 0.15 с (9H, Me_3Si), 1.20 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 1.30–1.35 м (4H), 1.41 с (3H, CH_3), 1.50–1.60 м (2H), 2.03 м (2H), 2.02–2.14 м (2H), 2.25 т (2H, CH , J 7.5 Гц), 2.25–2.35 м (2H), 2.52 д (1H, C^3H , J 16.5 Гц), 2.62 д (1H, C^3H , J 16.5 Гц), 3.93 с (2H, C^5H_2), 4.05 к (2H, OCH_2), 4.70 с (1H, OH), 5.43 уш.с (1H, C^2H), 6.88–7.05 м (3H, Ph), 7.29 т (2H, Ph, J 7.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C [$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 125 МГц], δ , м.д.: 1.63 (Me_3Si), 13.70 (CH_3), 24.33 (CH_3), 24.36, 24.75, 26.37, 27.48, 28.48, 28.66, 29.24, 30.20, 33.73 (9 CH_2), 59.47 (OCH_2), 73.40 (C^4), 74.86 (C^5), 78.53 (C^2), 80.13 (C^1), 85.70 (C^5), 114.45 (Ph), 120.69 (Ph), 124.70 (C^2), 129.38 (Ph), 158.7 (Ph), 148.10 (C^1), 172.70 (CO_2). Масс-спектр (ХИАД, 200 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 483 (90) [$M + \text{H} - \text{H}_2\text{O}$] $^+$, 411 (40) [$M + \text{H} - \text{Me}_3\text{SiOH}$] $^+$, 393 (100) [$M - \text{H}_2\text{O} - \text{Me}_3\text{SiOH} + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 69.71; Н 9.34; Si 5.67. $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_5\text{Si}$. Вычислено, %: С 69.56; Н 8.86; Si 5.61.

Диэтил 7,7'-[2',3'-диоксо-1,1'-би(циклопентан)-3'-ен-2,3'-диил]дигептеноат (4). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1179, 1696, 1736, 2856, 2931. Спектр ЯМР ^1H [(CD₃)₂CO, 500 МГц], δ , м.д.: 1.10 т (3H, CH₃, J 7.0 Гц), 1.19 т (3H, CH₃, J 7.3 Гц), 1.23–1.37 м (6H, 3CH₂), 1.42–1.65 м (7H), 2.08–2.25 м (4H), 2.24 т (4H, 2CH₂CO₂, J 7.6 Гц), 2.40–2.80 м (5H), 3.40 к (2H, OCH₂, J 7.0 Гц), 4.06 к (2H, OCH₂, J 7.1 Гц), 7.44 с (1H, CH=). Спектр ЯМР ^{13}C [(CD₃)₂CO, 125 МГц], δ , м.д.: 14.58 (CH₃), 21.69, 25.43, 25.60, 25.65, 27.40, 28.39, 28.44, 29.27, 29.50, 29.62, 29.64, 30.30, 34.58, 34.60, 37.53 (15 CH₂), 42.80 (CH), 46.94 (CH), 51.87 (CH), 60.11, 60.40 (OCH₂), 146.97 (=C), 157.47 (=CH), 173.62 (CO₂), 210.37 (CO), 218.17 (CO). Масс-спектр (ХИАД, 200 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 477 (100) [$M + \text{H}$]⁺, 239 (50) [$1/2M + \text{H}$]⁺. Найдено, %: С 70.66; Н 9.23. C₂₈H₄₄O₆. Вычислено, %: С 70.56; Н 9.30.

Этил 7-(2-{4-метил-4-(триметилсилил)окси}-5-феноксипент-1-ин-1-ил}-5-оксициклопент-1-ен-1-ил)гептеноат (5). К интенсивно перемешиваемой суспензии 0.043 г (0.20 ммоль) РСС в 5 мл CH₂Cl₂ при 0°C добавляли раствор 0.05 г (0.09 ммоль) субстрата в 5 мл CH₂Cl₂. Реакционную массу перемешивали 30 мин при 0°C, 2 ч при комнатной температуре, фильтровали, упаривали и остаток очищали на колонке с SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 9:1). Выделили 0.045 г (88%) соединения 5 в виде желтого маслообразного вещества, R_f 0.50 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3). ИК спектр, ν , см^{-1} : 842, 1249, 1498, 1600, 1699, 1733, 2219, 2933. Спектр ЯМР ^1H [(CD₃)₂CO, 500 МГц], δ , м.д.: 0.17 с (9H, Me₃Si), 1.24–1.33 м (4H), 1.28 т (3H, CH₃, J 7.2 Гц), 1.43–1.49 м (2H), 1.50 с (3H, CH₃), 1.57–1.61 м (2H), 2.25–2.29 м (4H, 2CH₂), 2.39–2.41 м (2H), 2.59 м (2H), 2.84 д (1H, C³H, J 17.0 Гц), 2.92 д (1H, C³H, J 17.0 Гц), 3.88 д (1H, C⁵H, J 8.9 Гц), 3.95 д (1H, C⁵H, J 9.0 Гц), 4.14 к (2H, OCH₂, J 7.1 Гц), 6.93 т (1H, Ph, J 7.3 Гц), 6.94 д (2H, Ph, J 7.3 Гц), 7.29–7.33 м (2H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C [(CD₃)₂CO, 125 МГц], δ , м.д.: 2.43 (Me₃Si), 14.30 (CH₃), 24.29, 24.53 (2CH₂), 25.18 (CH₃), 27.82, 28.98, 29.24, 30.41, 31.95, 34.18, 34.39 (7CH₂), 60.17 (OCH₂), 73.68 (C⁵), 74.78 (C⁴), 78.93 (C¹), 104.35 (C²), 114.53 (Ph), 121.04 (Ph), 129.53 (Ph), 147.98 (C²), 151.06 (C¹), 158.65 (Ph), 173.83 (CO₂), 209.13 (CO). Масс-спектр (ХИАД, 200 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 499 (100) [$M + \text{H}$]⁺, 409 (5) [$M + \text{H} - \text{Me}_3\text{SiOH}$]⁺. Найдено, %: С 69.66; Н 8.21; Si 5.68. C₂₈H₄₂O₅Si. Вычислено, %: С 69.84; Н 8.49; Si 5.63.

Этил 7-(5-гидрокси-2-{4-метил-4-(триметилсилил)окси}-5-феноксипент-1-ин-1-ил}циклопент-1-ен-1-ил)гептеноат (6). Смесь 0.20 г (0.39 ммоль) соединения 3, 0.5 г NH₄Cl в 10 мл безв. MeOH кипятили 3 ч (контроль ТСХ). Реакционную смесь охлаждали, концентрировали, добавляли 30 мл эфира, промывали водой, насыщенным раствором NaCl, сушили MgSO₄ и концентрировали. Полученный остаток хроматографировали на колонке с SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 9:1), получили 0.18 г (90%) соединения 6, R_f 0.37 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3). ИК спектр, ν , см^{-1} : 841, 1248, 1600, 1735, 2934, 3400. Спектр ЯМР ^1H [(CD₃)₂CO, 500 МГц], δ , м.д.: 0.10 с (9H, Me₃Si), 1.20 т (3H, CH₃, J 7.1 Гц), 1.23–1.32 м (4H), 1.35–1.63 м (6H), 1.45 с (3H, CH₃), 2.15–2.45 м (4H, 2CH₂), 2.23 т (2H, C²H₂, J 7.5 Гц), 2.70 д.д (1H, C³H, J 2.0, 16.9 Гц), 2.78 д.д (1H, C³H, J 3.6, 16.8 Гц), 2.85 уш.с (1H, OH), 3.92–4.02 м (2H, C⁵H₂), 4.08 к (2H, OCH₂, J 7.1 Гц), 4.70 уш.с (1H, C⁵H), 6.90–7.00 м (3H, Ph), 7.30 т (2H, OPh, J 8.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C [(CD₃)₂CO, 125 МГц], δ , м.д.: 1.69 (Me₃Si), 13.73 (CH₃), 24.49 (CH₃), 24.78, 27.18, 27.32, 28.82, 29.14 (CH₂), 30.98 (C³), 32.82 (C³), 33.48 (C²), 33.77 (C⁴H₂), 59.52 (OCH₂), 73.53 (C⁵), 74.94 (C⁴), 76.64 (C⁵), 79.31 (C¹), 90.98 (C²), 114.47 (Ph), 120.04 (C²), 120.77 (Ph), 129.47 (Ph), 151.71 (C¹), 158.90 (Ph), 172.74 (CO₂). Найдено, %: С 69.70; Н 9.14; Si 5.83. C₂₉H₄₄O₅Si. Вычислено, %: С 69.56; Н 8.86; Si 5.61.

Этил 7-[2-(4-гидрокси-4-метил-5-феноксипент-1-ин-1-ил)-5-оксициклопент-1-ен-1-ил]гептеноат (7). К раствору 0.5 г (1.0 ммоль) соединения 5 в 2 мл MeOH при перемешивании добавили 1.5 мл 10%-ного раствора лимонной кислоты в MeOH. Реакционную смесь перемешивали 6 час при комнатной температуре. По окончании реакции (ТСХ) добавили несколько капель Et₃N, перемешивали ещё 15 мин, затем реакционную массу концентрировали в вакууме и полученный остаток хроматографировали на колонке с SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 9:1). Получили 0.47 г (95%) соединения 7 в виде желтого маслообразного вещества. R_f 0.28 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3). ИК спектр, ν , см^{-1} : 755, 1048, 1243, 1600, 1682, 1694, 1729, 2118, 2933, 3480. Спектр ЯМР ^1H [(CD₃)₂CO, 500 МГц], δ , м.д.: 1.20 т (3H, CH₃, J 7.1 Гц), 1.25–1.28 м (3H), 1.37–1.43 м (2H), 1.44 с (3H, CH₃), 1.49–1.51 м (2H), 2.05 пентет (1H, J 2.4 Гц), 2.18–2.25 м (2H), 2.23 т (2H, C²H₂, J

7.4 Гц), 2.25–2.35 м (2H), 2.53–2.65 м (2H), 2.85 д (1H, C³H, *J* 17.0 Гц), 2.95 д (1H, C³H, *J* 17.0 Гц), 3.60 д (1H, OH), 4.05 к (2H, OCH₂, *J* 7.1 Гц), 4.98 с (2H, C⁵H), 6.92–6.99 м (3H, Ph), 7.26–7.31 м (2H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C [(CD₃)₂CO, 125 МГц], δ, м.д.: 13.64 (CH₃), 23.72 (CH₂), 24.04, 24.56, 27.49, 28.84, 29.83, 30.54, 33.47, 33.67 (8CH₂), 42.83 (C⁴), 59.46 (OCH₂), 70.96 (C⁴), 78.83 (C⁵), 78.45 (C¹), 103.82 (C²), 114.54, 120.72, 128.34 (Ph), 147.37 (C¹), 150.10 (C²), 159.10 (Ph), 172.03 (CO), 207.18 (CO). Масс-спектр (ХИАД, 200 эВ), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 427 (100) [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 73.40; Н 8.12. С₂₆Н₃₄О₅. Вычислено, %: С 73.21; Н 8.03.

ИК спектры получены на спектрофотометре «IR Prestige-21 Shimadzu» (Япония) для образцов в тонком слое. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектрометрах «Bruker AM-300» с рабочими частотами 300.13 и 75.47 МГц и «Bruker AVANCE-500» (Германия) с рабочими частотами 500.13 и 125.77 МГц соответственно, в качестве внутренних стандартов использованы остаточные протоны CDCl₃ (δ 7.27 и 77.00 м.д. соответственно). Масс-спектры получены на масс-спектрометре LCMS-2010EV (Shimadzu) (Япония) (шприцевой ввод, раствор образца в хлороформе–ацетонитриле при расходе 0.1 мл/мин, элюент – ацетонитрил–вода (95:5) в режиме регистрации положительных ионов при потенциале игольчатого ионизирующего электрода 4.5 кВ; температура капилляра интерфейса 250°C, напряжение на капилляре интерфейса 5В). Данные элементного анализа синтезированных соединений получены на CHNS-анализаторе EURO EA-2000.

БЛАГОДАРНОСТИ

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме госзадания АААА-А20-120012090021-4.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Peng H., Chen F.-E. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 6281–6301. doi 10.1039/c7ob01341h
2. Das S., Chandrasekhar S., Yadav J.S., Gree R. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3286–3337. doi 10.1021/cr068365a
3. Лоза В.В., Гимазетдинов А.М., Мифтахов М.С. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 1575–1620. doi 10.1134/S0514749218110018
4. Бокалдере Р.П., Лиепиня А.Я., Ложа Э.В., Лоля Д.О., Фрейманис Я.Ф. *ЖОрХ.* **1981**, *17*, 2371–2376.
5. Иванова Н.А., Шайнурова А.М., Мифтахов М.С. *Хим.-фарм. ж.* **1988**, *6*, 39–40. doi 10.1007/BF02580520
6. Tolstikov G.A., Miftakhov M.S., Danilova N.A., Velder Y.L., Spirikhin L.V. *Synthesis.* **1989**, *8*, 633–634.
7. Иванова Н.А., Кислицина К.С., Мифтахов М.С. *ЖОрХ.* **2011**, *47*, 1451–1454. [Ivanova N.A., Kislitsina K.S., Miftakhov M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 1474–1478.] doi 10.1134/S107042801110003

Synthesis of 13,14-Dehydro-15-deoxy-16-hydroxy-16-methyl-17-phenoxyprostaglandin B₁ Ethyl Ether

N. A. Ivanova*, G. A. Shavaleeva, and M. S. Miftakhov

Ufa Institute of Chemistry, Russian Academy of Sciences, 450054, Republic of Bashkortostan, Ufa, pr. Oktyabrya 71
*e-mail: bioreg@anrb.ru

Received October 10, 2019; revised January 14, 2020; accepted January 17, 2020

A new way has been developed for constructing the basic skeleton of ω-aryloxy prostaglandin (PG), based on the reaction of 1,2-addition of the lithium derivative 3-methyl-3-trimethylsilyloxypropene to the 2-(6-ethoxycarbonylhexyl)cyclopent-2-en-1-one keto group one. In this reaction, along with the basic 1,2-adduct, the formation of a minor cyclopentenone dimer is observed; 1,2-adduct with tertiary-alcohol function by oxidation of pyridinium chlorochromate is converted to 13-dehydro PGB₁ ethyl ester.

Keywords: synthesis, prostaglandins (PGB₁), dimer, 2-(6-ethoxycarbonylhexyl) cyclopent-2-en-1-one