

УДК 547.66 + 547.915

СИНТЕЗ ГЕКСАКАРБОНИЛДИКОБАЛЬТОВОГО КОМПЛЕКСА В-ТИПА 13,14-ДЕГИДРОАНАЛОГА МИЗОПРОСТОЛА

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

ФГБУН «Уфимский Институт химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
450054, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, пр. Октября 69

*e-mail: bioreg@anrb.ru

Поступила в редакцию 19 сентября 2019 г.

После доработки 14 января 2020 г.

Принята к публикации 17 января 2020 г.

Взаимодействием $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ с В-типа 13,14-дегидромизопростолом и его ТМС-эфиром с высокими выходами получены дикобальтогексакарбонильные комплексы **1a**, **b**. Обсуждены спектральные данные комплексов и приведены результаты сравнительного с лигандами исследования цитотоксических свойств.

Ключевые слова: дикобальтогексакарбонильные комплексы, В-типа 13,14-дегидроаналог мизопростол, синтез, цитотоксичность.

DOI: 10.31857/S0514749220040163

В последние годы комплексы биологически активных соединений, содержащие группировку алкин- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$, все больше привлекают внимание синтетиков и фармакологов в связи с возможностями изменения профиля биоактивности с привнесением цитотоксических свойств [1]. Описаны комплексы $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ с ацетиленовыми предшественниками феромонов, терпенами, некоторыми лекарственными средствами (аспирин, abortивный стероид RU 486) и др. [2–5]. В то же время имеется одно лишь сообщение о подобных комплексах 13,14-дегидропростагландинов и их использовании для разделения C^{15} -эпимеров [6, 7], но без обсуждения их спектральных данных и биологических свойств.

В этой статье мы описываем синтез и цитотоксичность дикобальтогексакарбонильных комплексов В-типа 13,14-дегидроаналога мизопростолу **1a** и его ТМС-эфира **1b**, родственных мизопростолу **2** и 11-дезоксимизопростолу **3** (рис. 1). Как

известно, препараты на основе мизопростолу широко используются в гинекологии [8], а разрабатываемый отечественный препарат на основе 11-дезоксимизопростолу прошел этап доклинических исследований [9].

Выбор **1a** в качестве целевой структуры продиктован тем, что цитотоксические свойства циклопентеноновых PG, в особенности кросс-сопряженных [10], а также ряда металлоорганических комплексов в настоящее время интенсивно исследуются и это направление признано перспективным [11].

Запланированные простагландиновые комплексы **1a**, **b** были получены с высокими выходами взаимодействием $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ с ранее описанным ТМС-эфиром **4** [12] и продуктом его кислотного гидролиза **5** (схема 1).

Строение синтезированных комплексов **1a**, **b** однозначно следует из данных ИК- и ЯМР ^1H - и ^{13}C -спектров. В ацетиленовом фрагменте $\text{X}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$

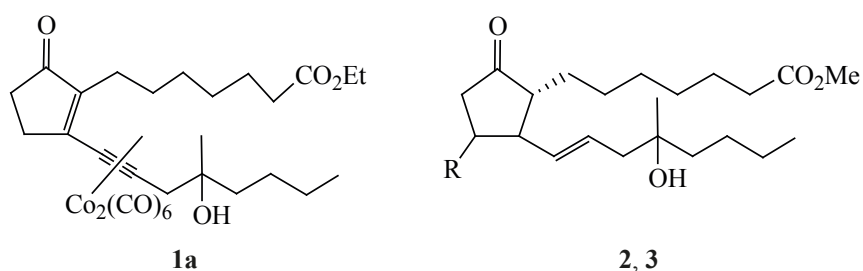


Рис. 1. Структуры комплекса **1a**, мизопростола **2** и его 11-деоксианалога **3**.

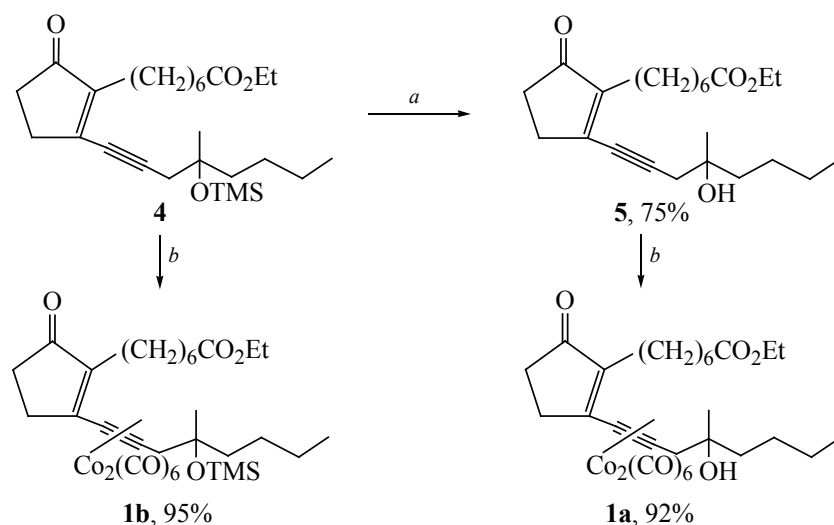
дикообальтогексакарбонильных комплексов **1a**, **b** за счет координации π -связей тройной связи с атомами Co, расстояние между атомами углерода увеличивается, связь «разрыхляется», ее «ацетиленовый» характер понижается и полоса поглощения при 2217 см^{-1} , присутствующая в ИК спектре исходных **4** и **5**, в комплексах **1a**, **b** исчезает. Вместо этого в ИК спектре появляются характерные для металлокарбонильных комплексов Co [13] очень интенсивные полосы поглощения CO при 2026 , 2053 и 2091 см^{-1} и исчезают полосы поглощения мостиковых CO при 1834 , 1847 , 1801 см^{-1} , присутствующие в исходном комплексе $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (рис. 2).

Координация PGB аналога **4** с $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ приводит к перераспределению электронной плотности в системе сопряженных связей и характерным для гексакарбонилдикообальтовых комплексов изменениям в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C не только ацетиленового, но и соседних с ним фрагментов. Так, в

углеродном спектре комплекса **1b** в сравнении с таковым для **4** наблюдаются смещения сигналов атомов углеродов «тройной» связи, достигающие для C^{13} $\Delta\delta +6.47$ (с 78.88 до 85.35 м.д.) и для C^{14} $\Delta\delta -8.5$ (с 105.44 до 96.94 м.д.). Еще больший сдвиг, также свидетельствующий об участии этого участка молекулы лиганда, наблюдается для углеродов эндоциклической двойной связи: для C^8 $\Delta\delta +14.74$ (с 151.37 до 166.11 м.д.) и для C^{12} $\Delta\delta -5.53$ (с 148.00 до 142.47 м.д.) (рис. 3).

Цитотоксические свойства ацетиленового аналога **5** и дикообальтогексакарбонильных комплексов **1a**, **b** были исследованы в тестах *in vitro* методом МТТ [14]. При этом комплекс **1a** показал цитотоксичность (IC_{50}) в отношении клеток НЕК 293 ($23.2\text{ }\mu\text{M}$), MCF ($24.8\text{ }\mu\text{M}$) и SH-SVSY (нейробластомы) ($15.5\text{ }\mu\text{M}$). Следует отметить, что в исследованных для комплекса **1a** концентрациях его предшественник **5** и аналогичный ТМС-за-

Схема 1.



a, Citric acid, MeOH, rt, 20 min; *b*, $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, THF, rt.

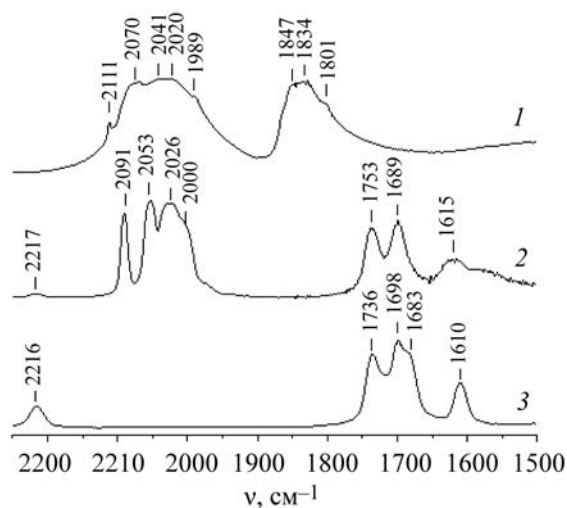


Рис. 2. ИК спектры соединений $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (1), **1a** (2), **4** (3).

щищенный комплекс **1b** цитотоксичность не проявили.

Таким образом, на примере ацетиленового аналога RGB **5** и комплекса **1a** мы продемонстрировали возможность придания молекуле циклопентенового ПГ В-типа, не обладающей цитотоксичностью, данного вида активности путем комплексообразования $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ по $\text{C}^{13}\text{--C}^{14}$ -тройной связи, возможно, за счет большей поляризации *эндо*-циклической двойной связи. Кроме того, на примере комплекса **1a** показана важная роль для проявления им цитотоксичности наличия в молекуле дикоальто-гексакарбонильных комплексов, например **1a**, **b**, свободной гидроксильной группы.

Этил 16-гидрокси-16-метил-9-оксопрост-8(12)-ен-13-ин-1-ат (5). К раствору 0.44 г (0.98 ммоль) соединения **4** в 1.5 мл MeOH при перемешивании добавили 0.5 мл 10%-ного раствора лимонной кислоты в MeOH. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре. По окончании реакции (ТСХ) добавили несколько капель Et_3N , перемешивали ещё 15 мин, затем реакционную массу концентрировали в вакууме и полученный остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 9:1). Получили 0.33 г (75%) соединения **5** в виде желтого маслообразного вещества. R_f 0.48 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2210 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1736 (O--C=O), 1701 (C=O), 1610 (O=C--C=C), 3400 (ОН). Спектр ЯМР ^1H [$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$],

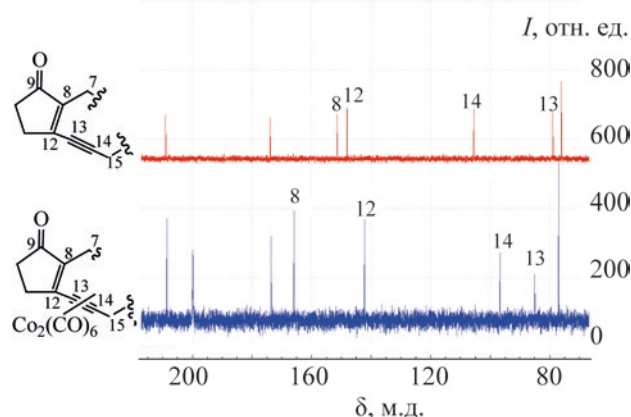


Рис. 3. Фрагмент спектра ЯМР ^{13}C соединения **4** и комплекса **1a** в $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$.

δ , м.д.: 0.90 т (3H, CH_3 , J 7.0 Гц), 1.20 т (3H, CH_3 , J 7.0 Гц), 1.25–1.38 м (4H, 2CH_2), 1.30 с (3H, CH_3), 1.40–1.50 м (4H, 2CH_2), 1.55–1.65 м (4H, 2CH_2), 2.05 уш.с (1H, ОН), 2.22–2.28 м (2H), 2.25 т (2H, C^2H_2 , J 7.4 Гц), 2.32 м (2H), 2.65 АВ (2H, C^{15}H_2 , J 17 Гц), 2.84 м (2H), 4.05 к (2H, OCH_2 , J 7.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C [$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$], δ , м.д.: 13.57 (CH_3), 13.72 (CH_3), 22.99 (C^{19}), 24.19 (C^3), 24.74 (C^7), 25.99 (C^{18}), 27.08 (C^{16}Me), 27.68 (C^6), 28.71 (C^4), 29.2 (C^5), 30.00 (C^{11}), 33.54 (C^2), 33.72 (C^{15}), 33.75 (C^{10}), 41.69 (C^{17}), 59.52 (OCH_2), 74.27 (C^{16}), 78.46 (C^{13}), 104.59 (C^{14}), 147.27 (C^{12}), 150.16 (C^8), 172.65 (C^1), 207.23 (C^9). $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_4$. Масс-спектр (ХИАД, 200 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 377 (100) [$M + \text{H}$] $^+$, 359 (30) [$M + \text{H} - \text{H}_2\text{O}$] $^+$.

1-[3'-Оксо-2'-(6"-этоксикарбонилгексил)циклопент-1'-ен-1'-ил]-(4-триметилсилилокси-4-метил-1-октин-1-ил)-гексакарбонилдикоальт (1b) Смесь 0.17 г (0.45 ммоль) $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ и 0.24 г (0.50 ммоль) соединения **4** в 10 мл безводного ТГФ перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 30 мин (ТСХ, петролейный эфир–этилацетат, 7:3), R_f 0.56. После флеш-хроматографии на SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3) получено 0.23 г (95%) соединения **5** в виде вязкой жидкости темно-красного цвета. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 841, 1250 ($\text{CH}_3\text{--Si}$), 1612 (O=C--C=C), 1701 (C=O), 1736 (O--C=O), 2000, 2026, 2053, 2091 (CO). Спектр ЯМР ^1H (CD_2Cl_2), δ , м.д.: 0.13 с (9H, Me_3Si), 0.89 т (3H, CH_3 , J 6.3 Гц), 1.22 т (3H, CH_3 , J 7.0 Гц), 1.26–1.46 м (7H), 1.34 с

(3H, CH₃), 1.54–1.66 м (4H, 2CH₂), 2.20–2.30 м (4H, CH₂, C²H₂, *J* 7.6 Гц), 2.42 т (2H, CH₂, *J* 4.2 Гц), 2.80 м (2H, C¹⁵H₂), 3.30 уш.с (2H), 4.07 к (2H, OCH₂, *J* 6.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CD₂Cl₂), δ, м.д.: 2.50 (Me₃Si), 14.24 (C²⁰), 14.45 (C²³), 23.59 (C¹⁹), 25.31 (C³), 25.80 (C⁷), 27.17 (C²¹), 27.93 (C⁶), 29.44 (C⁴), 30.20 (C⁵), 32.88 (C¹¹), 34.61 (C²), 34.86 (C¹⁵), 42.85 (C¹⁷), 47.42 (C¹⁰), 60.41 (C²²), 77.25 (C¹⁶), 85.35 (C¹³), 96.94 (C¹⁴), 142.47 (C¹²), 166.11 (C⁸), 173.86 (C¹), 200.13 (CO), 208.82 (C⁹). C₃₂H₄₄Co₂O₁₀Si. Масс-спектр (ХИАД, 200 эВ), *m/z* (*I*_{отн.}, %): [M + H]⁺ не наблюдается, 449 (100) [M + H – Co₂(Co)₆]⁺, 359 (20) [M + H – Co₂(Co)₆ – Me₃SiOH]⁺.

1-[3'-Оксо-2'-(6"-этоксикарбонилгексил)-циклопент-1'-ен-1'-ил]-(4-окси-4-метил-1-октин-1-ил)-гексакарбонилдикообальт (1a). Получен аналогично комплексу **1b**. Выход 92%. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1612 (O=C–C=C), 1701 (C=O), 1736 (O–C=O), 2000, 2026, 2053, 2091 (CO). Спектр ЯМР ¹H (ТГФ-*d*, ТМС), δ, м.д.: 0.91 т (3H, CH₃, *J* 6.9 Гц), 1.18 т (3H, CH₃, *J* 6.9 Гц), 1.23 с (2H, CH₂), 1.25–1.50 м (8H, 4CH₂), 1.55–1.67 м (4H), 1.72 с (3H, CH₃), 2.20 т (2H, C²H₂), 2.30 т (2H, CH₂, *J* 7.8 Гц), 2.38 уш.с (2H, CH₂), 2.80 уш.с (2H, CH₂), 3.15 д (1H, C¹⁵H, *J* 15.2 Гц), 3.25 д (1H, C¹⁵H, *J* 15.2 Гц), 4.03 к (2H, OCH₂, *J* 6.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ТГФ-*d*, ТМС), δ, м.д.: 14.52 (CH₃), 14.66 (CH₃), 24.27 (C¹⁹), 25.84 (C³), 26.24 (C⁷), 26.97 (C¹⁶), 27.54 (CH₃), 28.76 (C⁶), 30.02 (C⁴), 30.76 (C⁵), 33.42 (C¹¹), 34.67 (C²), 34.92 (C¹⁵), 43.86 (C¹⁷), 47.41 (C¹⁰), 60.36 (C²²), 72.63 (C¹⁶), 85.67 (C¹³), 98.20 (C¹⁴), 142.85 (C¹²), 165.25 (C⁸), 173.23 (C¹), 200.88 (CO), 207.49 (C⁹). C₂₉H₃₆Co₂O₁₀. Масс-спектр (ХИАД, 200 эВ), *m/z* (*I*_{отн.}, %): [M + H]⁺ не наблюдается, 377 (100) [M + H – Co₂(Co)₆]⁺, 359 (10) [M + H – Co₂(Co)₆ – H₂O]⁺.

ИК спектры сняты на спектрофотометре «Shimadzu IR Prestige-21» в пленке или вазелиновом масле. Спектры ЯМР записаны на спектрометре Bruker AM-300 [рабочие частоты 300.13 (¹H) и 75.47 (¹³C) МГц] или Bruker AVANCE-500 [рабочие частоты 500.13 (¹H) и 125.77 (¹³C) МГц]. Масс-спектры ионизации электрораспылением (ИЭР, ESI [electrospray ionization]) были получены на ВЭЖХ масс-спектрометре LCMS-2010EV (Shimadzu) [шприцевой ввод, раствор образца в хлороформе–ацетонитриле при расходе 0.1 мл/мин, элюент ацетонитрил–вода (95:5)] в режиме реги-

страции положительных и отрицательных ионов при потенциале игольчатого ионизирующего электрода 4.5 кВ. Температура капилляра интерфейса 250°C, напряжение на капилляре интерфейса 5 В. Скорость потока небулизирующего (распыляющего) газа (азот) 1.5 л/мин для ХИАД. Напряжение на высокочастотных линзах (Q-array) 5 В. Ход реакций контролировали методом ТСХ на пластинках «Sorbfil» (Россия) с обнаружением веществ с помощью 10%-ного раствора анисового альдегида в этаноле с добавкой серной кислоты. Продукты реакции выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (30–60 г адсорбента на 1.0 г вещества).

БЛАГОДАРНОСТИ

Исследования цитотоксических свойств соединений **1a**, **b** проведены в лаборатории член-корр. РАН Ю.В. Вахитовой в Институте биохимии и генетики УФИЦ РАН. 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

- Ott I., Kircher B., Dembinsky R., Just R. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2008**, *18*, 327–337. doi 10.1517/13543776.18.3.327
- Меликян Г.Г., Мкртчян В.М., Атанесян К.А., Азарян Г.Х., Баданян Ш.О. *Биоорганическая химия*. **1990**, *16*, 1000–1001.
- Goto T., Urabe D., Masuda K., Isobe Y., Arivo M., Inoe M. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7713–7726. doi 10.1021/acs.joc.5b01461
- Rubner J., Bendsdorf K., Wellner A., Kircher B., Bergemann S., Ott I., Just R. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 6889–6898. doi 10.1021/jm101019j
- Moore A., Ostermann J., Muller-Bunz N., Ortin Y., McJlinchey M. *Tetrahedron*. **2016**, *72*, 4186–4193. doi 10.1039/c6nj00622a
- Денисов В.Р., Химич Г.Н., Шевченко И.А., Фаворская И.А. *ЖОрХ*. **1986**, *22*, 2533–2539.
- O-Yang C., Fried J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *2*, 2533–2536. doi 10.1016/S0040-4039(00)81974-7

8. Collins P.W., Djuric S.W. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1533–1564. doi 10.1021/cr00020a007
9. Сапожникова Т.А., Зарудий Ф.С., Габдрахманова С.Ф., Хисамутдинова Р. Ю., Макара Н.С., Иванова Н.А., Мифтахов М.С., Баталова М.О. *Эксперим. клин. фармакол.* **2017**, *80*, 35–44.
10. Лоза В.В., Гимазетдинов А.М., Мифтахов М.С. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 1575–1620. doi 10.1134/S0514749218110018
11. *Biorganometallics: Biomolecules, Labeling, Medicine.* Ed. G. Jaoun. Weinheim: Wiley-VCH, **2006**, 462.
12. Иванова Н.А., Кислицина К.С., Мифтахов М.С. *ЖОрХ.* **2011**, *47*, 1451–1454. doi 10.1134/S107042801110003
13. Schmidt K., Juung M., Keilitz R., Schnurr B., Gust R. *Inorg. Chim. Acta.* **2000**, *306*, 6–16. doi 10.1016/S0020-1693(00)00139-0
14. Аникина Л.В., Пухов С.А., Дубовская Е.С., Афанасьев С.В., Клочков С.Г. *Фунд. исслед.* **2014**, *12*, 1423–1427.

Synthesis of the Dicobaltohexacarbonyl Complex B-Type 13,14-Dehydroanalog of Misoprostol

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

Ufa Institute of Chemistry, Russian Academy of Sciences, 450054, Republic of Bashkortostan, Ufa, pr. Oktyabrya 69
*e-mail: bioreg@anrb.ru

Received September 19, 2019; revised January 14, 2020; accepted January 17, 2020

By the interaction of $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ with B-type 13,14-dehydromisoprostol and its TMS-ether, dicobaltohexacarbonyl complexes **1a**, **b** were obtained in high yields. The spectral data of the complexes are discussed and a study of cytotoxic properties is compared with the initial ligand.

Keywords: dicobaltohexacarbonyl complexes, B-type 13,14-dehydroanalogue of misoprostol, synthesis, cytotoxicity