

НОВЫЕ 13,14-ДЕГИДРОАНАЛОГИ ПРОСТАГЛАНДИНОВ 11-ДЕЗОКСИ-РЯДА

© 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 69
*e-mail: bioreg@anrb.ru

Поступила в редакцию 16 февраля 2020 г.

После доработки 22 февраля 2020 г.

Принята к публикации 28 февраля 2020 г.

Реализована конвергентная «купратная» схема синтеза этиловых эфиров 11,15-дидезокси-13,14-дегидро-16-гидрокси-16-метилпростагландина E₁ и его 17-феноксипроизводного путем сопряженного 1,4-присоединения соответствующих ацетилинидов меди к 2-(6-этоксикарбонилгексил)циклопент-2-ен-1-ону. Образующиеся с хорошими выходами простагландины представляют собой 8,12-изомерные смеси с преимущественным (65–70%) содержанием транс-изомера.

Ключевые слова: купратный синтез, простагландины, 13,14-дегидроаналоги, димер 4-метил-4-окси-5-феноксипент-1-ина.

DOI: 10.31857/S0514749220080030

Как известно, в живых организмах простагландины (PG) претерпевают быстрый метаболический распад с потерей активности (окисление α- и ω-цепей, C¹⁵-окисление и насыщение Δ¹³-двойной связи) [1]. В поиске более активных и селективно действующих аналогов PG одним из важных направлений является дизайн и синтез их модификаторов, содержащих в нижней цепи ацетиленовый фрагмент [1]. Модифицирование PG направлено на получение аналогов, успешно противостоящих разрушающему действию энзимов *in vivo* [2].

Так, замена 13,14-*транс*-двойной связи нативного PG ацетиленовой связью при сохранении биологической активности аналога препятствует воздействию на него энзима 15-простагландиндегидрогеназы и блокирует распад в этом направлении [1].

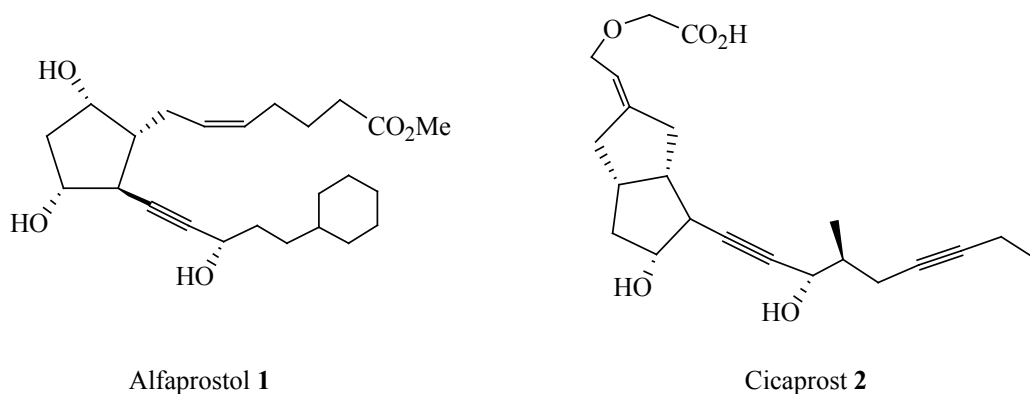
Наиболее значимыми представителями среди ацетиленовых аналогов PG являются производное PGF-типа – Alfaprostol **1**, используемое в ветеринарии в качестве лютеолитического агента [3], и аналог простаглицлина I – Cicaprost **2**, применяемый

для лечения легочных артериальных гипертензий [4, 5].

В продолжение работ по поиску фармакологически перспективных аналогов 11-дезоксимизопростала **3** [6, 7] и с целью изучения зависимости структура–активность, описано получение новых 13,14-ацетиленовых производных **4**.

В синтезе **4** использовали конвергентный купратный подход (схема 1), в котором ключевой стадией является сопряженное 1,4-присоединение к циклопентенону **5** [8] ацетиленовых реагентов **6a, b**.

Сопряженное присоединение алкильных, алкенильных и арильных органокупратов широко используется в органическом синтезе [9, 10], причем активность литийкупратных реагентов в реакциях сопряженного 1,4-присоединения существенно зависит от строения присутствующего в нем радикала и уменьшается в ряду алкил > алкенил > алкинил. Малоактивный алкенильный радикал (в виде пентинилмеди) первоначально использовался в качестве «нетранспортабельного»


 Alfaprostol **1**

 Cicaprost **2**
Рис. 1. Структуры ω -ацетиленовых аналогов PGF_{2 α} **1** и простаглицина **2**.

лиганда в смешанных алкенил-алкинил купратах с целью экономии более ценного алкенильного лиганда [9]. Значительно расширить круг вводимых органических радикалов позволило использование активирующих добавок, таких как TMSI, TMSCl, BF₃ [11–13]. В качестве источника меди в литий-купратах наиболее часто используют CuI. Более эффективным является ее комплекс CuI·0.75·Me₂S [14, 15], использование которого за счет повышения «гомогенности» реакционной массы позволяет повысить скорость реакции и выходы целевых продуктов.

В эксперименте последовательной обработкой TMS-эфира **8a** ацетиленового спирта **7a** [16] BuLi, комплексом CuI·0.75·Me₂S и затем TMSI мы получили ацетиленид меди **6**. Сопряженным 1,4-присоединением последнего к циклопентенону **5**, последующего гидролитического удаления

TMS-защитной группы и колоночной хроматографии на SiO₂ выделили новое 13,14-дидегидропроизводное 11-дезоксимизопроста **4a** с высоким (83%) выходом. Последний представляет собой 8,12-*транс*- и 8,12-*цис*-изомерную смесь в соотношении 65:35.

Аналогично из эфира **8b** и циклопентенона **5** с несколько меньшим выходом (63%) было получено соответствующее феноксипроизводное 11-дезоксимизопроста – ацетиленовый аналог **4b** с соотношением 8,12-*транс*- и 8,12-*цис*-изомеров, равным 70:30.

Наряду с целевым продуктом был выделен побочный – продукт окислительной димеризации исходного ацетиленового эфира **8b** – диацетилен **10** (схема 2).

Ниже приведены сравнительные с литературными результаты 8,12-*транс*-*цис* селективности

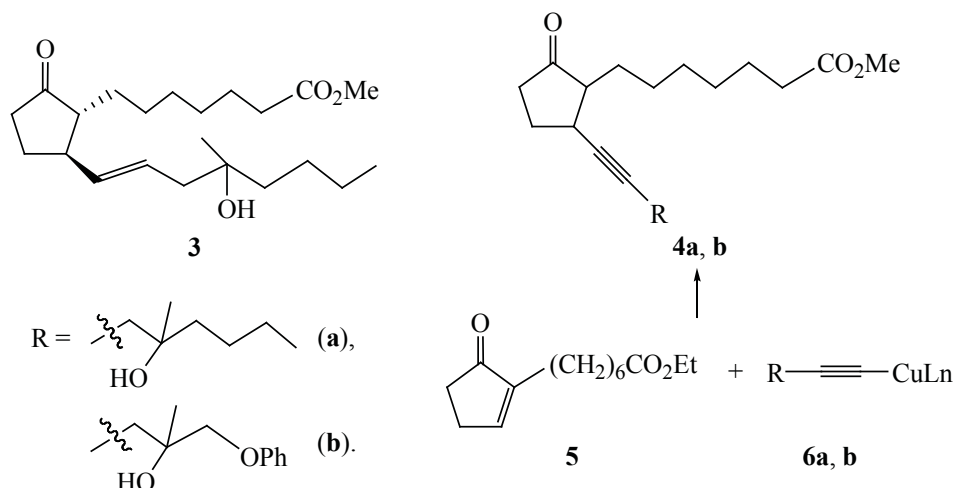
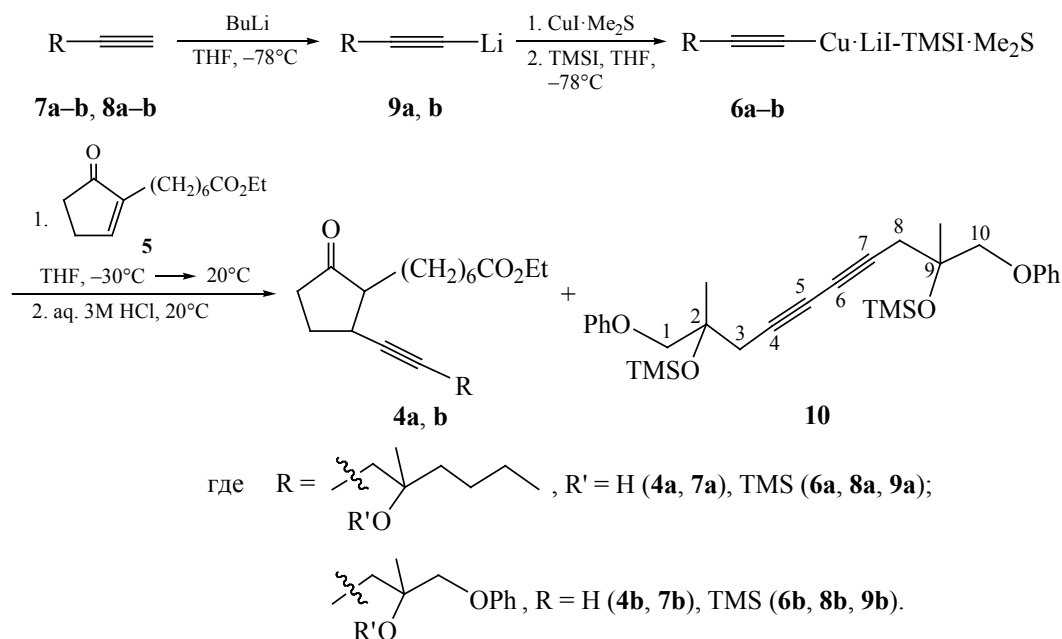
Схема 1.


Схема 2.

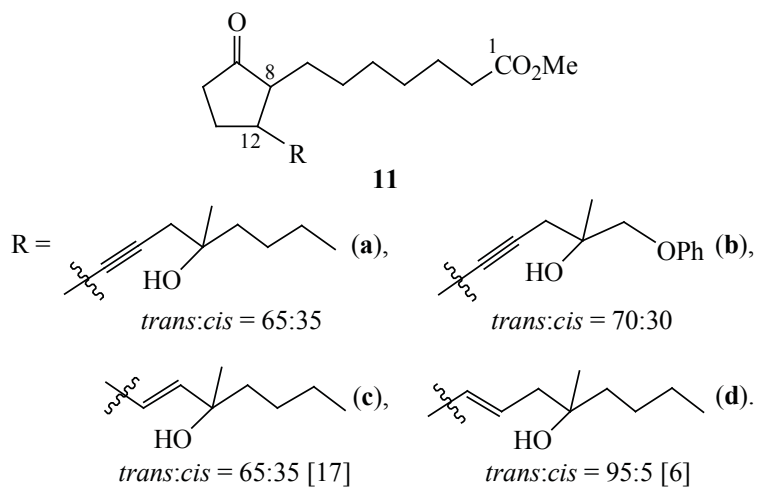


в реакциях купратного синтеза 11-дезоксипростагландинов **11** с различающейся структурой ω -цепи (рис. 2).

Отнесение сигналов углеродных атомов ПГ 8-изостроения **4a, b** сделано на основании как литературных [18], так и данных, полученных нами ранее [19]. Показано, что углеродные атомы кольца C^8 и C^{12} пространственно затрудненных 8,12-*цис*-изомеров ПГ резонируют в более сильном поле по сравнению с аналогичными сигналами *транс*-изомеров. Кроме того, в этих изомерах значительный диамагнитный сдвиг претерпевают

и сигналы не только атомов углерода C^6 , C^7 , C^{13} и C^{14} , как наблюдалось ранее для продуктов купратного синтеза с алкенильными ω -цепями [19], но и почти всех атомов углерода обеих боковых цепей, что обусловлено сближенностью и усилением взаимного экранирования боковых цепей в случае ПГ с алкинильной ω -цепью [20] (табл. 1).

На примере простагландинов 11-деокси ряда мы впервые продемонстрировали возможность *one-pot* получения их 13,14-дегидропроизводных в варианте сопряженного 1,4-присоединения ацетиленовых купратов – эквивалентов ω -цепи, к ци-

Рис. 2. Изомерный состав аддуктов **11**.

клопентеноновым блокам с боковой α -цепью PG. Синтезированные ацетиленовые аналоги PG **4a**, **b** представляют интерес не только как потенциально биологически активные соединения, но и в качестве ценных субстратов для получения новых дикообальтогексакарбонильных комплексов PG, обладающих противоопухолевой активностью.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

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 (^{13}C) МГц] или Bruker AVANCE-500 [рабочие частоты 500.13 (^1H) и 125.77 (^{13}C) 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 регистрации 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-агга) 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. Анализ методом ВЭЖХ проводился на хроматографической системе Waters Empower (Waters, США) со спектрофотометрическим детектором. Колонка с фазой Nucleosil Chiral-1 250×4.6 мм, 5 мкм (MACHEREY-NAGEL, Германия). В качестве подвижной фазы использовался элюент состава ацетонитрил–вода (50:50). Скорость потока составляла 1 мл/мин. Детектирование проводилось при длине волны 254 нм. Анализ методом ГЖХ проводился на хроматографе Shimadzu CG-2014 с детектором ПИТ на колонке SOLGEL-1MS, l 30 м, при температуре 80–260°C.

Данные элементного анализа синтезированных соединений получены на CHNS-анализаторе EURO EA-3000.

Продукты реакции выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (30–60 г адсорбента на 1.0 г вещества).

Общая методика TMSI-промотируемого сопряженного 1,4-присоединения алкинилмедных реагентов к 2-алкилзамещенному циклопентен-2-ен-1-ону. К 7.5 ммоль ацетиленового производного в 20 мл безводного ТГФ при -10°C при перемешивании добавляли 1.1 экв раствора BuLi в гексане. Раствор перемешивали 20 мин при -10°C , затем одной порцией добавляли 8.25 ммоль CuI-0.75·Me₂S и образующийся ацетилинид меди перемешивали 45 мин при -10°C . Затем температуру смеси понижали до -78°C , добавляли 7.5 ммоль Me₃SiI, перемешивали 5 мин при -78°C и добавляли 5.0 ммоль циклопентенона **6** в 5 мл ТГФ. Температуру реакционной смеси повышали до -30°C , выдерживали 1 ч при этой температуре и к реакционной смеси добавляли 10 мл насыщенного раствора NH₄Cl. После перемешивания в течение 30 мин при комнатной температуре в реакционную массу добавляли 2.5 мл 3 М раствора HCl (до pH 7), выдерживали 30 мин при 20°C и продукт реакции экстрагировали Et₂O (3×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали 5% раствором Na₂S₂O₃, H₂O, насыщенным раствором NaCl, сушили Na₂SO₄ и концентрировали. Продукт очищали хроматографированием на колонке с силикагелем (петролейный эфир–этил-ацетат, 9:1–7:3).

Этиловый эфир 13,14-дегидро-11,15-дидезокси-16-метил-16-оксипростагландин Е₁ (4a). Из 0.3 г (1.4 ммоль) эфира и 0.22 г (0.92 ммоль) енона **5** (конверсия – 100%) получили 0.29 г (83%) **4a** в виде желтого масла, R_f 0.36 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3454, 1733, 1055. Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃, 500 МГц), δ , м.д.: 0.98 т (3H, CH₃, J 6.8 Гц), 1.19 т (3H, CH₃, J 7.5 Гц), 1.22 т (3H, CH₃, J 6.5 Гц), 1.28–1.35 м (6H, 3CH₂), 1.46–1.50 м (4H), 1.60–1.69 м (2H), 1.69–1.75 м (2H), 1.89–1.93 м (2H), 2.03–2.18 м (2H), 2.19–2.28 м (2H), 2.28 т (2H, C²H₂, J 7.0 Гц), 2.61 уш.с (1H, OH), 3.20–3.27 м (1H), 3.20 т (1H, J 6.9 Гц), 3.46 к (2H, J 7.0 Гц), 3.66 т (1H, J 6.3 Гц), 4.1 к (2H, OCH₂, J 7.5 Гц). Масс-спектр (ХИАД, 200 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 361 (100) [$M + H - H_2O$]⁺. Найдено, %: C 73.17; H 10.24. C₂₃H₃₈O₄. Вычислено, %: C 72.98; H 10.12.

Из 0.30 г эфира **8b** и 0.18 г енона **5** (конверсия – 90%) получили 0.18 г (63%) **4b** в виде желтого масла, R_f 0.25 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3) и 0.28 г (12%) димера **10**, в виде белого аморфного вещества, т.пл. 44°C, R_f 0.5 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3).

Этиловый эфир 13,14-дегидро-11,15-дидезокси-16-метил-16-окси-17-феноксипростагландина E₁ (4b). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1046, 1245, 1587, 1600, 1737, 3448. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д.: 1.26 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 1.34 с (1H), 1.35 с (1H), 1.38 с (1H), 1.25–1.50 м (4H, H_2^7 , H^{4a} , H^{6a}), 1.51–1.58 м (2H, H_2^5), 1.62–2.38 м (11H, H_2^3 , H^{4b} , H^{6b} , H^8 , H_2^{10} , H_2^{11} , H_2^{15}), 2.22 т (2H, H_2^2 , J 7.5 Гц), 2.48–2.58 м (1H, H^{12}), 1.58 уш.с (1H, OH), 3.80 д, 3.81 д, 3.86 д (1H, H^{17a} , $J^{\text{ем}}$ 8.8 Гц) (8,12-цис), 3.88 д, 3.92 д, 3.93 д (1H, H^{17b} , $J^{\text{ем}}$ 8.8 Гц) (8,12-транс), 4.08 к (2H, OCH_2 , J 7.1 Гц), 6.90–7.00 м (3H, Ph), 7.30 т (2H, Ph, J 8.3 Гц). Масс-спектр (ХИАД, 200 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 446 (30) [$M + \text{H}_2\text{O}$] $^+$, 441 (100) [$M - \text{H} + \text{H}_2\text{O}$] $^+$. Найдено, %: С 73.07; Н 8.24. $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_5$. Вычислено, %: С 72.87; Н 8.47.

2,9-Диметил-1,10-дифеноксидека-4,6-диин-2,9-ди(триметилсилил)-ол (10). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 841, 1248, 1586, 1602, 2176, 3285, 3340. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 125 МГц), δ , м.д.: 0.16 с (18H, 2SiMe_3), 1.41 с (6H, C^2Me , C^9Me), 2.62 с (4H, C^3H_2 , C^8H_2), 3.85 д (2H, CH_AH_B , J 8.9 Гц), 3.95 д (2H, CH_AH_B , J 8.9 Гц), 6.94 д (2H, $\text{H}^{\text{орто}}$, J 7.9 Гц), 7.00 т (1H, $\text{H}^{\text{пара}}$, J 7.9 Гц), 7.30 д (2H, $\text{H}^{\text{мета}}$, J 7.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц), δ , м.д.: 0.04 (SiMe_3), 23.71 (CH_3), 30.92 (C^3 , C^8), 71.36 (C^2 , C^9), 73.33 (C^1 , C^{10}), 88.03 (C^5 , C^6), 102.65 (C^4 , C^7). Масс-спектр (ХИАД, 200 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 391 (50) [$M - \text{Me}_3\text{Si:OH} + \text{MeCN}$] $^+$, 279 (48) [$1/2 M + \text{H}_2\text{O}$] $^+$, 114 (100%). Найдено, %: С 69.16; Н 8.25. $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{Si}_2$. Вычислено, %: С 68.92; Н 8.10.

БЛАГОДАРНОСТИ

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме госзадания № АААА-А20-120012090021-4.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 56 № 8 2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Monteiro S., Paraskevoponlos J., Imramovsky A. *Chem. Select.* **2019**, *4*, 11247–11255. doi 10.1002/slct.201902679
2. Nelson N.A., Kelly R.C., Jonson R.A. *Chem. Eng. News.* **1982**, 30–44.
3. Ash R.W., Heap R.B. *J. Agric. Sci. Camb.* **1973**, *81*, 365–368 doi 0.1017/S0021859600059049
4. Belch J.J., McLaren M., Lau C.S., Macky I.R., Bancroft A., Mcewen J., Thompson J.M. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1993**, *35*, 643–647. doi 10.1111/j.1365-2125.1993.tb04195.x
5. Sneider M.R., Sneider M., Lichtner R.B., Graf H. *Breast Cancer Res. Treat.* **1996**, *38*, 133–141. doi 10.1007/BF01803791
6. Иванова Н.А., Шайнурова А.М., Мифтахов М.С. *Хим.-фарм. ж.* **1988**, *6*, 39–40. doi 10.1007/BF02580520
7. Толстикова Г.А., Мифтахов М.С., Лопп М.И. Данилова Н.А., Лилле Ю.Э. *Докл. АН СССР.* **1983**, *272*, 619–621.
8. Бокалдере Р.П., Лиепиня А.Я., Ложа Э.В., Лоля Д.О., Фрейманис Я.Ф. *ЖОрХ.* **1981**, *17*, 2371–2376.
9. Posner G.H. *An Introduction to Synthesis Using Organocopper Reagents*. New York: J. Willey & Sons. **1980**.
10. Lipshutz V.H., Sengupta S. *Org. React.* **1992**, *41*, 135. doi 10.1002/0471264180.or041.02
11. Eriksson M., Johansson A., Nilsson M., Olsson T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10904–10905. doi 10.1021/ja962122q
12. Johnson C.R., Marren T.J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 27–30. doi 10.1016/S0040-4039(00)95640-5
13. Yamamoto Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1986**, *25*, 947–959. doi 10.1002/anie.198609473
14. Eriksson M., Iliefski T., Nilsson M., Olsson Th. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 182–187. doi 10.1021/jo960393d
15. Bertz S.H., Dabbagh G. *Tetrahedron.* **1989**, *45*, 425–434. doi 10.1016/0040-4020(89)80070-5
16. Толстикова Г.А., Мифтахов М.С., Иванова Н.А., Галин Ф.З. *ЖОрХ.* **1983**, *19*, 1857–1866.
17. Кориц В.П. Дис. ... канд. хим. наук. Рига, **1985**.
18. Пехк Т., Вялимяэ Т., Самель Н., Лопп М., Лилле Ю., Липпмаа Э. *Изв. АН Эст. ССР, Сер. хим.* **1982**, *31*, 85–90.
19. Толстикова Г.А., Халилов Л.М., Панасенко А.А., Данилова Н.А., Мифтахов М.С. *ХПС.* **1985**, *5*, 610–618.

20. Weigert F.J., Roberts J.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1347–1350.
21. Nelson N.A. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 911–918. doi 10.1021/jm00255a001

New 13,14-Dehydro Analogues of Prostaglandins 11-Desoxy Series

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

Ufa Institute of Chemistry of UFRC RAS, 450054, Republic of Bashkortostan, Ufa, pr. Oktyabrya 69

**e-mail: bioreg@anrb.ru*

Received February 16, 2020; revised February 22, 2020; accepted February 28, 2020

Implemented a convergent «cuprate» synthesis scheme of 11,15-dideoxy-13-dehydro-16-hydroxy-16-methyl-prostaglandin E₁ and its 17-phenoxy derivative by 1,4-conjugation of corresponding copper acetylides to 2-(6-ethoxycarbonylhexyl)cyclopent-2-en-1-on. Prostaglandins formed in good yields are 8,12-isomeric mixtures with a predominant (65–70%) *trans*-isomer content.

Keywords: cuprate synthesis, prostaglandins 13,14-dehydroanalogs, dimer of 4-methyl-4-oxy-5-phenoxy-pent-1-yn