

СИНТЕЗ И ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОСС-СОПРЯЖЕННЫХ ПРОСТАНОИДОВ С ЭКЗОМЕТИЛИДЕНЦИКЛОПЕНТЕНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ

© 2022 г. А. З. Альмухаметов, Г. В. Аралбаева, А. М. Гимазетдинов*

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
*e-mail: gimazetdinov@anrb.ru

Поступила в редакцию 09.02.2022 г.

После доработки 19.02.2022 г.

Принята к публикации 23.02.2022 г.

Рассмотрены возможности получения ряда экзометилиденциклопентенонов от простых до близких к природным, из доступного хирального базисного бициклического γ -лактона. Обсуждены особенности их строения и аспекты стабильности, а также биологические и химические свойства.

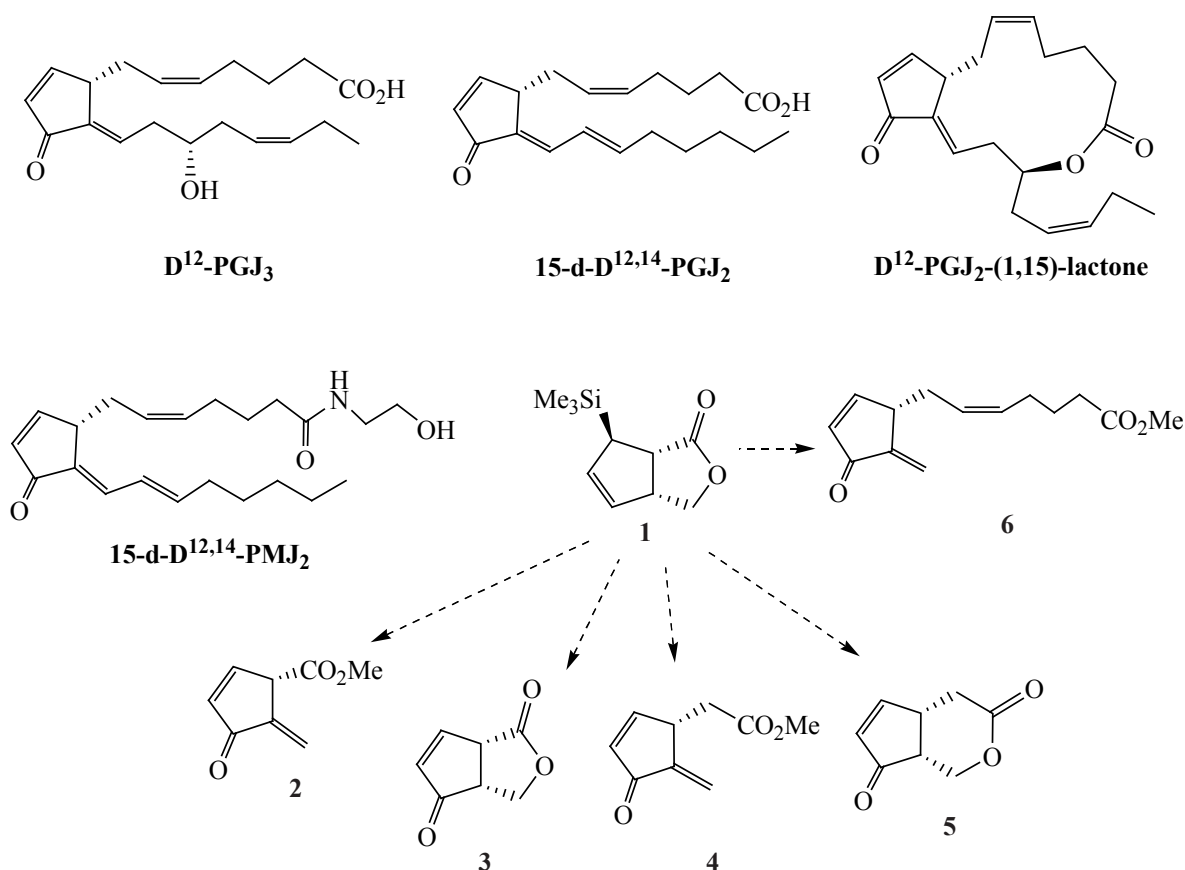
Ключевые слова: циклопентеноны, γ - и δ -лактоны, кросс-сопряженные системы, цитотоксичность, биоактивные циклопентаноиды

DOI: 10.31857/S0514749222110052, **EDN:** LRRDPC

ВВЕДЕНИЕ

Данные по синтезу и биомедицинским исследованиям циклопентеновых простагландинов (сyPGs) в последние два десятилетия занимают заметное место в литературе [1–3]. Основная причина этого – их биологические свойства, главным образом связанные с противовоспалительной и противоопухолевой активностью [4, 5]. При этом интерес исследователей постепенно переключается с классических «кислотных» нативных соединений на их более стабильные, избирательные и, зачастую, более активные производные: амиды, лактоны и эфиры (см. рисунок) [6, 7]. С учетом многостадийности полного синтеза подобных соединений поиск аналогичных структур, имеющих более простое строение, но обладающих сходными биологическими свойствами, несомненно, – актуальная задача. Кроме того, результаты подобных исследований расширяют возможности как для создания соответствующих библиотек данных, так и для дизайна и направленного синтеза подобных соединений.

Анализ строения большинства сyPGs позволяет определить ряд необходимых структурных элементов, наличие которых может обуславливать присущие им свойства. Обязательным элементом выступает кросс-сопряженный фрагмент, состоящий из двух *эндо*- и *экзо*-циклических двойных связей, разделенных кетогруппой. К наиболее простым соединениям данного типа относится соединение **2** или его бициклическая форма – соединение **3**, способное переходить в соединение **2** *in vivo*. При этом следует отметить то, что высокая ненасыщенность структуры **2** в сочетании с малыми размерами ставит под сомнение возможность реального существования подобной моноциклической формы циклопентенона. В этой связи относительная стабильность гомологичных структур **4** и **5** не вызывает сомнений и их получение ранее нами было успешно осуществлено [8, 9]. Кроме того, особый интерес представляет своеобразная промежуточная форма между природными соединениями и их наиболее простыми аналогами – соединение **6**, содержащее лишь α -цепь. Данная ра-



Некоторые кросс-сопряженные циклопентеноны и их аналоги

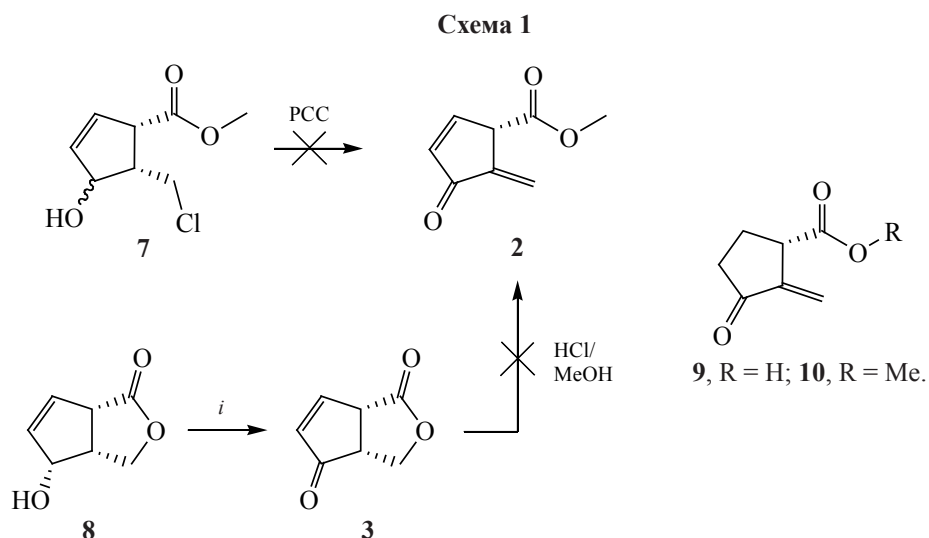
бота представляет собой продолжение исследований по поиску новых методов синтеза подобных соединений на основе доступного хирального бициклического лактона **1** [10]. Кроме того, для оценки перспективности этого направления особое внимание было уделено сравнительному анализу цитотоксических свойств некоторых полученных соединений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все предпринятые нами попытки синтеза соединения **2** на основе полученных из соединения **1** аллиловых спиртов **7** [11] и **8** [10] оказались безуспешными, вероятно, вследствие его нестабильности. Применяемые в подобных случаях методы [11, 12] «one-pot» окисления/дегидрохлорирования производного **7** с использованием пиридинийхлорхромата и расщепления лактонного цикла под действием смеси HCl–MeOH в циклопентеноне **3**, полученного согласно [13] из соединения **8**, приводили лишь к осмолению реакционных масс (схема 1). Косвенным подтверждением невоз-

можности получения соединения **2** также служит низкая стабильность сходного с ним по строению саркомицина А (**9**) и его метилового эфира **10** [14, 15]. Отмеченный факт, к сожалению, приводит к выводу об отсутствии перспектив использования и бициклической формы – соединения **3** – в биологических исследованиях, так как вероятность достижения соединением **2** биологической мишени *in vivo* крайне низкая.

Возможности синтеза соединений **4** и **5** были продемонстрированы на основе лактондиола Кори **12** и лактона **1**. При этом синтез моноциклического соединения **4** был осуществлен в ходе трехстадийной последовательности реакций из лактондиола Кори **12**, как рацемического, так и хирального [8, 16]. Кроме того, нами также был получен ряд его производных, а также проведены предварительные биологические исследования цитотоксичности, которые подтвердили наличие у данных соединений противоопухолевых свойств, поэтому перспективны дальнейший поиск и синтез подобных структур [17]. В синтезе бициклического со-



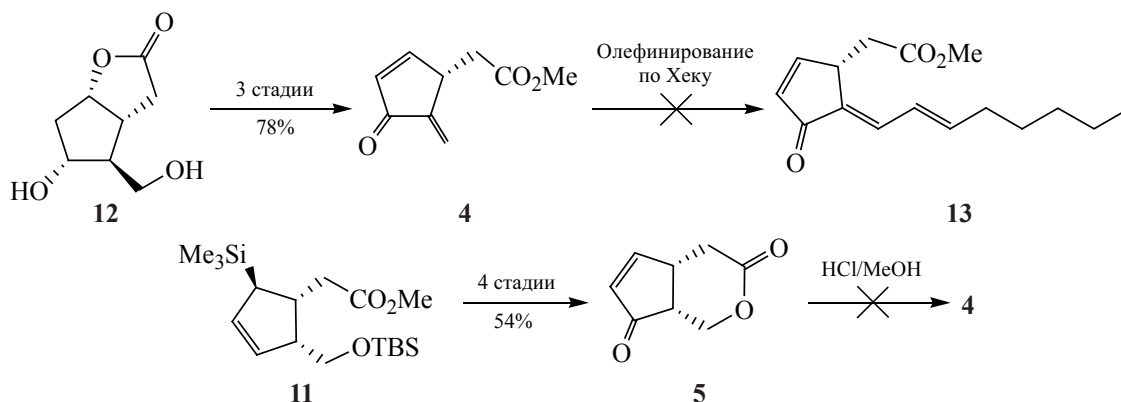
Реагенты и условия: *i*, реагент Десс–Мартина, CH_2Cl_2 , 24°C, 3 ч, 70%.

единения **5**, в свою очередь, мы исходили из оптически активного соединения **11**, полученного из бициклического лактона **1** [9].

При разработке общего подхода к синтезу биоактивных простанаидов, в частности, экзометиленциклопентенон (**4**) рассматривался как возможный прекурсор, подходящий для введения ω -цепи суPGs реакциями олефинирования по Хеку, Сузуки и др. В связи с этим мы предприняли попытку выхода к соединению **4**, обработав метанольным хлористым водородом δ -лактон **4**. Как и в случае γ -лактона, эта попытка также оказалась безуспешной. Тем не менее мы оценили возможность построения нижней цепи в соединении **4** олефинированием 1-иодгептеном по Хеку с применением ряда типовых методик $[\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{-K}_2\text{CO}_3/\text{Et}_3\text{N-MeCN/DMFA}]$, однако и эти попытки не привели к положительному результату. Тем не менее нельзя отрицать возможность успешного построения данной цепи в более специфических условиях и использование данного фрагмента в иного типа функционализациях. Кроме того, для сравнения с моноциклической формой **4** была проведена также оценка цитотоксичности лактона **5**, результаты которой свидетельствовали о более выраженной относительной эффективности лактонных форм [18]. С одной стороны, это выразилось в уменьшении общей цитотоксичности к клеточной линии HEK293, а с другой – в увеличении избирательной активности в отношении опухолевых линий SH-SY5Y и MCF-7 (схема 2).

Особый интерес был связан с синтезом бициклического производного **5**. Дело в том, что ранее описанный [9] способ формирования δ -лактонного цикла при попытке типичного снятия силильной защитной группы в моноциклическом соединении **11** изначально не предполагал циклозамыкания с получением соединения **14**, так как протекание этого процесса при использовании ионообменных смол в метаноле при комнатной температуре достаточно необычно. Данные условия реакции характерны для осуществления гидролиза простых эфиров, тогда как для расщепления сложноэфирной группировки необходимы более жесткие условия длительного выдерживания в кипящем ацетоне. При этом принципиальных затруднений для осуществления данного превращения в указанных условиях все же не имеется, и оно протекает по классическому механизму переэтерификации в кислой среде (маршрут *i*). Также очевидным благоприятным фактором данного механизма выступает пространственная близость эфирного и гидроксильных фрагментов, что также подтвердило и «неклассическое» взаимодействие с *m*-бутиламония фторидом (ТВАФ), которое приводило к той же структуре **14** (схема 3). Однако в этом случае процесс протекает в ходе классического процесса переэтерификации в щелочной среде (маршрут *ii*), в результате образования соответствующего алкоксид-аниона после взаимодействия с фторид-анионом. Данные случаи получения исключительно циклического продукта в условиях обоих

Схема 2

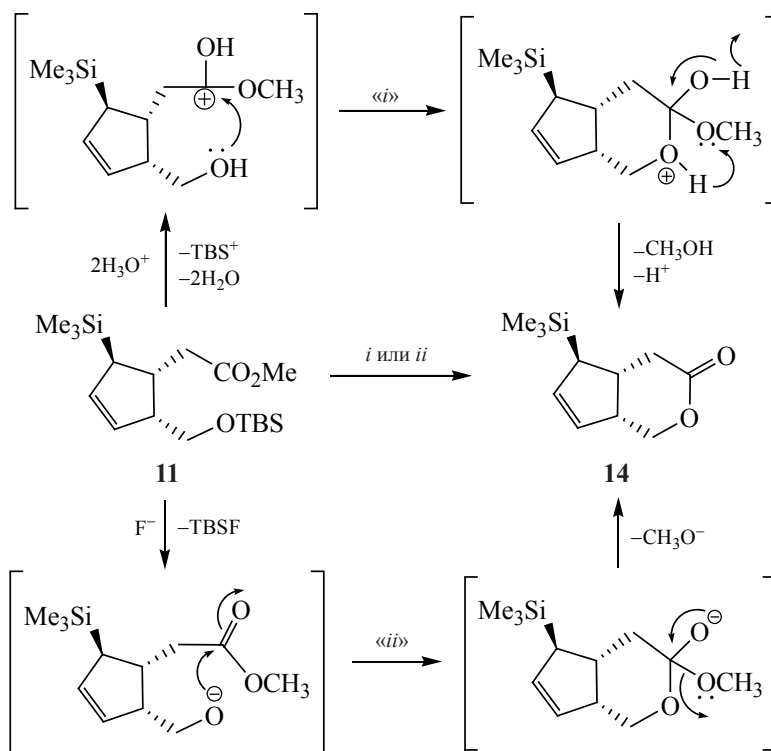


Соединение	IC ₅₀ , мкМ			
	Hek293	SH-SY5Y	MCF-7	A549
4	0.83±0.24	0.76±0.04	1.45±0.19	19.63±2.16
5	25.84±6.12	21.30±2.73	30.14±3.92	Больше 100

описанных превращений подтверждают известный факт высокой стабильности и выгодности δ-лактонных структур. Таким образом, наличие гидроксиметильного фрагмента при использовании соединения **11** накладывает серьезные ограни-

чения на возможность выхода к моноциклическим структурам, подобным соединению **4**. В представленном ранее варианте успешного синтеза соединения **4** из лактондиола Кори подобный участок имел другую пространственную configura-

Схема 3



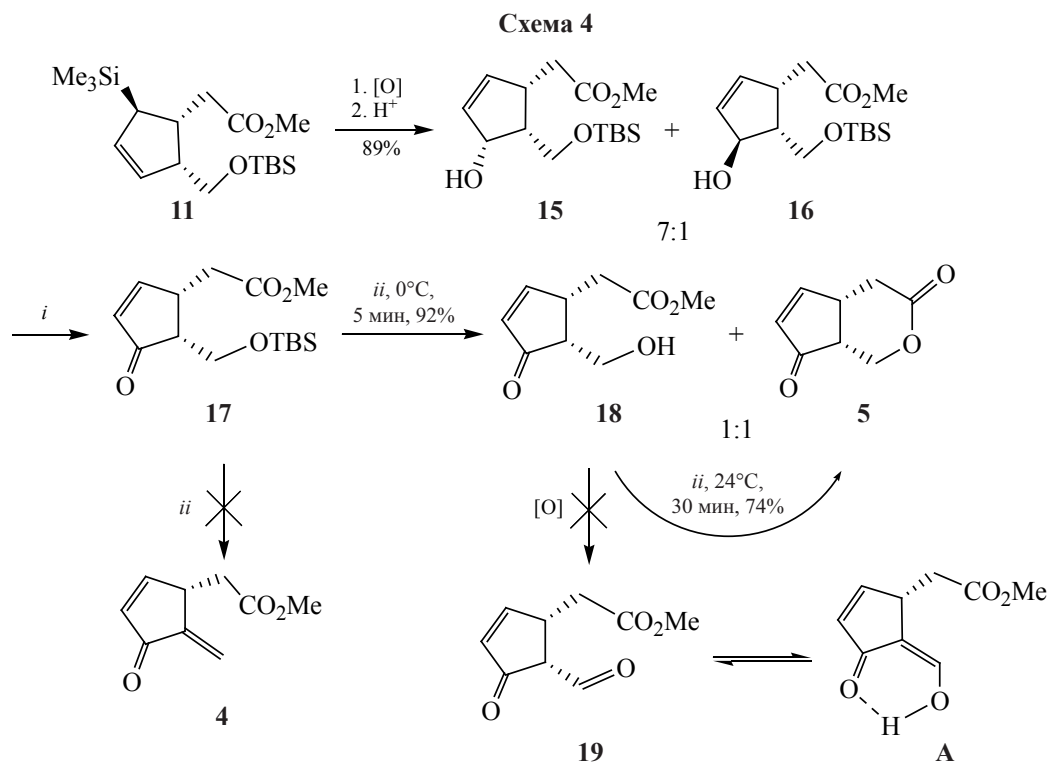
Реагенты и условия: *i*, Dowex/Amberlyst (1:1), MeOH, 24°C, 16 ч, 77%; *ii*, TBAF, ТГФ, 24°C, 10 ч, 82%.

цию и представлял собой хлорметильную группу [8, 16].

В качестве альтернативного варианта построения моноциклического соединения **4** рассматривалось первоначальное формирование циклопентенового остова как участка, который должен был способствовать дегидратации гидроксиметильной группы в ходе образования кросс-сопряженной системы. Последовательностью реакций эпоксициклирования с использованием диметилдиоксирана (DMDO) *in situ* и фрагментацией по Петерсону в кислой среде были получены эпимерные аллиловые спирты **15** и **16** в соотношении 7:1 [19]. Необходимый циклопентеновый фрагмент был синтезирован в ходе последующего окисления по Коллинзу полученной смеси эпимеров, приводящего к производному **17**. Попытка осуществления тандемного превращения гидролиза-дегидратации при катализе сильной неминеральной трифторуксусной кислоты [20] в течение 5 мин при 0°C привела к образованию эквимольной смеси эфира **18** и лактона **5**. При дальнейшем выдерживании и при повышении температуры был получен только лактон **5**. Индивидуальный эфир **18** привлекает

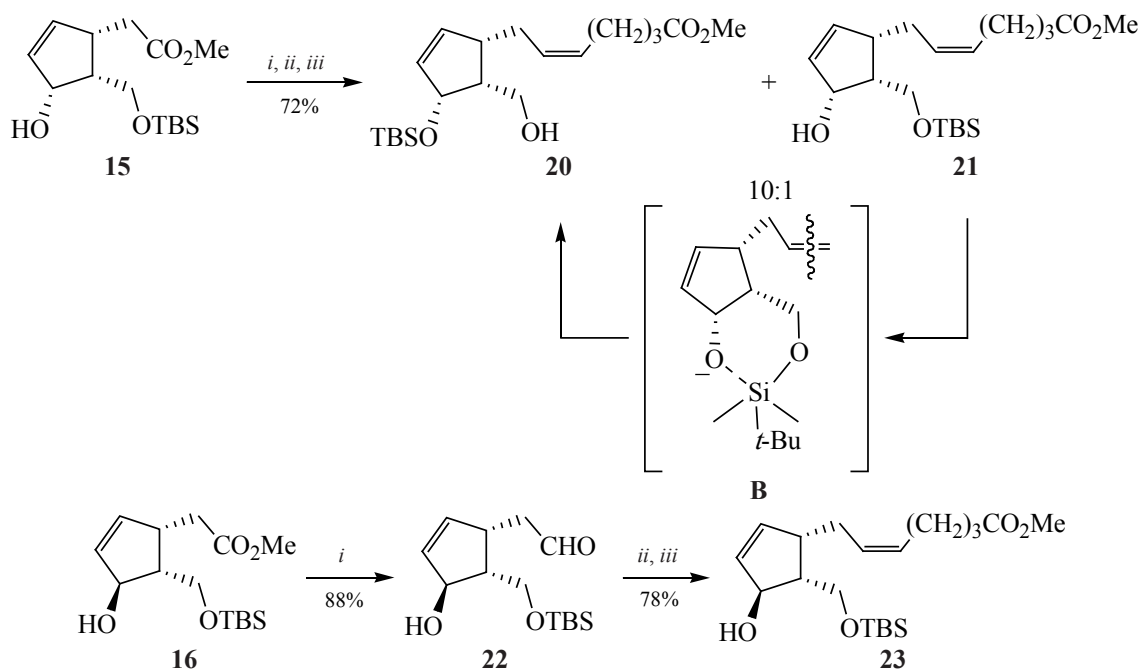
внимание как предшественник альдегида **19**, интересного гипотетической возможностью существования в виде таутомерной кросс-сопряженной формы **A**. Однако использование различных окислительных систем (PCC, реагенты Сверна, Джонса, Десса–Мартина и Коллинза) для реализации данного перехода приводило лишь к быстрому осмолению реакционной массы (схема 4).

Подход к моноциклическому соединению **4** был ограничен структурными особенностями исходного соединения **11**, и поэтому следующей целью стало получение своеобразной «переходной» структуры между наиболее простыми и природными циклопентенонами на примере соединения **6**. Для реализации этой цели в качестве исходных соединений были выбраны эпимерные аллиловые спирты **15** и **16**. Для построения боковой цепи была использована последовательность реакций восстановления сложноэфирной группы/олефинирования по Виттигу, которые приводили к различным результатам. В случае *цис*-производного **15** реакция Виттига сопровождалась [1,5]-миграцией силильной защитной группы и при достаточном избытке основания основным продуктом реакции



Реагенты и условия: *i*, реагент Коллинза, CH₂Cl₂, 24°C, 3 ч, 87%; *ii*, ТФУК, вода, CH₂Cl₂, 24°C.

Схема 5



Реагенты и условия: *i*, $i\text{-Bu}_2\text{AlH}$, CH_2Cl_2 , -78°C , 30 мин; *ii*, $\text{Ph}_3\text{P}^+[(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{H}]\text{Br}^-$ (4 экв), NaNMDS (9 экв), ТГФ, от -78°C до 24°C , 1.5 ч; *iii*, CH_2N_2 , Et_2O , 0°C , 3 ч.

выступало производное **20** вместо ожидаемого региоизомера **21**. Данное направление взаимодействия конкурировало с основным, и содержание продукта миграции варьировалось от 50 до 90% при изменении сверхэквивалентного количества от 0 до 1. Этот процесс достаточно хорошо известен и его протекание через пентакоординированное на атоме кремния шестичленное состояние возможно в основных средах [21]. Кроме того, пространственная близость участвующих групп и образование стерически менее затрудненного региоизомера благоприятствуют реализации данного перехода в случае эпимера **15**. В случае стереоизомера **16** данная последовательность превращений, независимо от количества используемого основания, приводила только к соединению **23** (схема 5).

В любом случае формирование циклопентенового фрагмента требовало наличия свободной аллильной спиртовой группы, и окисление реагентом Коллинза как соединения **23**, так и соединения **21** приводило к одному продукту **24** с высоким выходом. В случае соединения **17** «one-pot» превращение десилилирование/дигидратация под действием трифторуксусной кислоты протекало без

особых затруднений. При этом при 0°C происходил лишь гидролиз, сопровождающийся эпимеризацией гидроксиметильного фрагмента, приводя к почти эквимольной смеси изомеров **25**. Отмеченная легкость эпимеризации углеродного атома, несущего гидроксиметильную функцию, вполне объясняется кето-енольной таутомерией соседнего атома. Кроме того, к сожалению, указанное обстоятельство значительно нивелирует возможные *a priori* преимущества использования в аналогичных процессах дегидратации *транс*-изомеров по гидроксиметильному участку. В этом же случае дальнейшее повышение температуры реакции до комнатной приводило к ожидаемой дегидратации с получением требуемого кросс-сопряженного циклопентенона **6**. Также необходимо отметить то, что попытки получения альдегида **26** под действием различных окислителей (PCC, реагенты Сверна, Джонса, Десса–Мартина и Коллинза), а также метилового эфира 15-дезоксиде- $\Delta^{12,14}$ -простагландина **27** олефинированием по Хеку в стандартных условиях [катализ – $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$, основание – K_2CO_3 или Et_3N , растворитель – MeCN или ДМФА] приводили к образованию большого числа неидентифицированных соединений (схема 6).

графические пластины Sorbfil (Имид, Россия). Углы вращения измерены на приборе Perkin-Elmer 241 MC (Perkin Elmer, США). Элементный анализ выполнен на приборе EuroEA 3000 CHNS-analyzer (Eurovector, S.p.A., Италия). Чистоту исходных соединений контролировали методом ГЖХ на приборе Хромос-1000 (Хроманалитсервис, Россия).

Все клеточные линии получены из Российской коллекции клеточных культур, Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург. Цитотоксические свойства веществ изучали с помощью витального красителя PrestoBlue[®] согласно протоколу изготовителя (Invitrogen, США). Для этого клетки линии Нек293 высевали по 35×10^3 клеток на лунку в 96-луночные планшеты в 100 мкл среды (DMEM, 10% FBS, 2 ммоль L-Glu, 50 мкг/мл гентамицин). После образования монослоя (~ 24 ч) добавляли соединения 4–6 в концентрациях 1; 10; 100 мкМ (0.1% ДМСО), инкубировали 48 ч при 37°C, 5% CO₂.

Клетки линии SH-SY5Y высевали по 50×10^3 клеток на лунку в 96-луночные планшеты в 100 мкл среды (DMEM, 10% FBS, 2 ммоль L-Glu, 50 мкг/мл гентамицин). После образования монослоя (~ 24 ч) добавляли соединения 4 и 5 в концентрациях 1; 10; 100 мкМ (0.1% ДМСО), инкубировали 48 ч при 37°C, 5% CO₂.

Клетки линии MCF-7 высевали по 12×10^3 клеток на лунку в 96-луночные планшеты в 100 мкл среды (DMEM, 10% FBS, 2 ммоль L-Glu, 50 мкг/мл гентамицин). После инкубации в течение 24 ч соединения 4–6 добавляли в концентрациях 1; 10; 100 мкМ (0.1% ДМСО) инкубировали 48 ч.

Клетки линии A-549 высевали по 12×10^3 клеток на лунку в 96-луночные планшеты в 100 мкл среды (DMEM, 10% FBS, 2 ммоль L-Glu, 50 мкг/мл гентамицин). После образования монослоя (~ 24 ч) добавляли соединения 4–6 в концентрациях 1; 10; 100 мкМ (0.1% ДМСО), инкубировали 48 ч при 37°C, 5% CO₂.

Клетки линии HepG2 высевали по 15×10^3 клеток на лунку в 96-луночные планшеты в 100 мкл среды (DMEM, 10% FBS, 2 ммоль L-Glu, 50 мкг/мл гентамицин). После образования монослоя (~ 24 ч) добавляли соединение 6 в концентрациях 1; 10; 100 мкМ (0.1% ДМСО), инкубировали 48 ч при 37°C, 5% CO₂.

По окончании инкубации к клеткам прибавляли коммерческий раствор PrestoBlue[®] в количестве, рекомендованном производителем (1/9 объема культуры). Флуоресценцию красителя (степень редукции красителя) измеряли при длине волны 590 нм, используя мультипланшетный анализатор 2300 EnSpire[®] Multimode Plate Readers (Perkin Elmer, США). Процент метаболической активности клеток рассчитывали по сравнению с контролем, который принимали за 100%. В контроле клетки инкубировали в отсутствие соединений, но в присутствии растворителя ДМСО (0.1%).

Вычисление значения IC₅₀, характеризующего параметры цитотоксичности (концентрация соединения, необходимая для 50%-ного ингибирования жизнеспособности клеток *in vitro*), построение графиков зависимости log C от ингибирования, %, и статистическую обработку данных проводили в программах Excel и GraphPad Prism v.5.0 [22].

(3aR,6aS)-3a,6a-Дигидро-1H-циклопента[с]-фуран-1,4(3H)-дион (3). К перемешиваемому раствору 0.77 г (1.24 ммоль) реагента Десса–Мартина в 30 мл хлористого метилена при 0°C приливали раствор 69 мг (0.49 ммоль) аллильного спирта 11 в 25 мл хлористого метилена. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре 3 ч (контроль методом ТСХ), после чего обрабатывали 5 мл насыщенного раствора NaHCO₃ и 5 мл насыщенного раствора Na₂S₂O₃. Полученную смесь перемешивали 1 ч, экстрагировали хлористым метиленом (3×10 мл), объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 5:1). Выход 48 мг (70%), бесцветное маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} +315.3^\circ$ (с 0.96, CH₂Cl₂). Спектральные данные соединения с брутто-формулой C₇H₆O₃ аналогичны представленным для изомера, описанного ранее [13].

Метилловый эфир 2-[(1S,5R)-5-(гидроксиметил)-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил]уксусной кислоты (18) и (4aS,7aR)-1,4,4a,7a-тетрагидроциклопента[с]пиран-3,7-дион (5). а. К раствору 0.35 г (1.17 ммоль) енона 17 в 25 мл хлористого метилена при 0°C прибавляли 1 мл смеси 10:1 трифторуксусной кислоты и воды и перемешива-

ли 5 мин (контроль методом ТСХ). Полученную смесь нейтрализовали насыщенным раствором соды, отделяли органическую фазу, а водную экстрагировали хлористым метиленом (3×20 мл). Объединённые органические экстракты сушили над сульфатом магния, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (этилацетат–петролейный эфир, 1:1) с получением 0.1 г (46%) циклопентенона **18** и 0.08 г (46%) лактона **5**.

b. По методике, аналогичной получению циклопентенонов **18** и **5**, из 50 мг (0.27 ммоль) соединения **18** при комнатной температуре в течение 30 мин (контроль методом ТСХ) получали 30 мг (74%) бицикла **5** с брутто-формулой C₈H₈O₃.

Соединение 18. Бесцветная прозрачная вязкая жидкость, R_f 0.3 (петролейный эфир–этилацетат, 1:1). [α]_D²⁰ +75.0° (с 1.0, CH₂Cl₂). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3449 (O–H), 2954, 2853, 1736 (C=O), 1702 (C=O), 1437, 1259, 1172, 1040, 801. Спектр ЯМР ¹H [(CD₃)₂CO], δ, м.д.: 2.53–2.60 м (2H, C⁵H, CH₂C=O), 3.0 д.д (1H, CH₂C=O, J 6.8, 16.7 Гц), 3.49–3.55 м (1H, C¹H), 3.67 с (3H, CH₃), 3.75–3.78 м (1H, CH₂OSi), 3.78–3.84 м (2H, CH₂OSi, OH), 6.15 д.д (1H, C³H, J 2.1, 5.7 Гц), 7.78 д.д (1H, C²H, J 2.4, 5.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C [(CD₃)₂CO], δ, м.д.: 33.35 (CH₂C=O), 40.21 (C¹), 50.17 (CH₃), 50.93 (C⁵), 59.40 (CH₂OSi), 133.19 (C³), 166.94 (C²), 172.51 (C=O), 208.37 (C⁴). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 185 (100) [M + H⁺]. Найдено, %: C 58.44; H 6.35. C₉H₁₂O₄. Вычислено, %: C 58.69; H 6.57.

Соединение 5. Физико-химические характеристики аналогичны представленным ранее [3].

Метилловый эфир (S,Z)-7-(5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил)гепт-5-еновой кислоты (6) получен аналогично соединениям **18** и **5** при 24°C из 0.13 г (0.51 ммоль) смеси эпимеров **25**. Выход 0.1 г (82%). Прозрачная маслообразная жидкость, R_f 0.5 (петролейный эфир–этилацетат, 3:1). [α]_D²⁰ +164.0° (с 0.4, CH₂Cl₂). ИК спектр, ν, см⁻¹: 2952, 2928, 2855, 1736 (C=O), 1706 (C=O), 1436, 1257, 1216, 1138, 843. Спектр ЯМР ¹H [(CD₃)₂CO], δ, м.д.: 1.63 квинтет (2H, C³H, J 7.4 Гц), 2.08 к (2H, C⁴H, J 8.4 Гц), 2.29 т (2H, C²H, J 7.4 Гц), 2.37 д.т (1H, C⁷H, J 7.31, 14.0 Гц), 2.52 д.т (1H, C⁷H, J 6.3, 14.1 Гц), 3.48–3.54 м (1H, C¹H), 3.60 с (3H, CH₃O),

5.41–5.51 м (1H, C⁵H, C⁶H), 5.52 с (1H, CH₂=), 5.96 с (1H, CH₂=), 6.32 д.д (1H, C³H, J 1.1, 5.9 Гц), 7.70 д.д (1H, C²H, J 1.5, 5.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C [(CD₃)₂CO], δ, м.д.: 25.52 (C³), 27.20 (C⁴), 31.50 (C²), 33.70 (C⁷), 45.04 (C¹), 51.51 (CH₃O), 116.16 (CH₂=), 127.32 (C⁶), 132.12 (C⁵), 135.39 (C³), 146.85 (C⁵), 163.30 (C²), 173.99 (C=O), 219.50 (C⁴). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 235 (100) [M + H⁺]. Найдено, %: C 71.56; H 7.61. C₁₄H₁₈O₃. Вычислено, %: C 71.77; H 7.74.

(4aR,5R,7aR)-5-(Триметилсилил)-4,4a,5,7a-тетрагидроциклопента[с]пиран-3(1H)-он (14).

a. К раствору 0.5 г (1.4 ммоль) эфира **11** в 25 мл метанола прибавляли по 0.25 г ионообменных смол Amberlyst-15[®] и Dowex[®] MB-50 и перемешивали в течение 16 ч (контроль методом ТСХ). Реакционную массу отфильтровывали, осадок на фильтре промывали метанолом (3×15 мл), органический растворитель отгоняли, остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 3:1). Выход 0.23 г (77%).

b. К перемешиваемому раствору 0.25 г (0.7 ммоль) эфира **11** в 25 мл свежеперегнанного ТГФ при комнатной температуре прибавляли 1 мл (1 ммоль) 1М раствора тетрабутиламмоний фторида в ТГФ и перемешивали 10 ч (контроль методом ТСХ). Органический растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 3:1) с получением 0.09 г (81%) бицикла **14**.

Соединение 14. Физико-химические характеристики аналогичны представленным ранее [9].

Метилловый эфир 2-[(1S,4R,5R)-5-{(трет-бутилдиметилсилил)окси]метил}-4-гидроксициклопент-2-ен-1-ил]уксусной кислоты (15) и метилловый эфир 2-[(1S,4S,5R)-5-{(трет-бутилдиметилсилил)окси]-4-(гидроксиметил)-циклопент-2-ен-1-ил]уксусной кислоты (16). Способ получения и аналитические соединения **15** и **16** с общей брутто-формулой C₁₅H₂₈O₄Si даны представлены ранее [19].

Метилловый эфир 2-[(1S,5R)-5-{(трет-бутилдиметилсилил)окси]метил}-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил]уксусной кислоты (17). К раствору 0.35 г (1.2 ммоль) смеси 7:1 спиртов **15**

и **16** в 5 мл хлористого метилена при комнатной температуре прибавляли 60 мг (0.23 ммоль) реагента Коллинза и перемешивали 4 ч (контроль методом ТСХ). Полученную смесь отфильтровывали через небольшой слой силикагеля и промывали хлористым метиленом (3×20 мл), фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 3:1). Выход 0.3 г (87%). Бесцветная прозрачная вязкая жидкость, *R_f* 0.3 (петролейный эфир–этилацетат, 3:1). $[\alpha]_D^{20} + 8.0^\circ$ (*c* 0.85, CH₂Cl₂). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2954, 2857, 1738 (C=O), 1713 (C=O), 1472, 1257, 1170, 837, 778. Спектр ЯМР ¹H [(CD₃)₂CO], δ , м.д.: 0.01 с (3H, CH₃Si), 0.04 с (3H, CH₃Si), 0.82 с [9H, (CH₃)₃C], 2.51–2.55 м (1H, C⁵H), 2.65 д.д (1H, CH₂C=O, *J* 8.2, 16.7 Гц), 2.98 д.д (1H, CH₂C=O, *J* 7.3, 16.8 Гц), 3.48–3.55 м (1H, C¹H), 3.68 с (3H, CH₃), 3.86 д.д (1H, CH₂OSi, *J* 2.6, 10.6 Гц), 3.99 д.д (1H, CH₂OSi, *J* 5.0, 10.5 Гц), 6.14 д.д (1H, C³H, *J* 2.1, 5.8 Гц), 7.76 д.д (1H, C²H, *J* 2.3, 5.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C [(CD₃)₂CO], δ , м.д.: -6.43 [(CH₃)₂Si], 17.80 [(CH₃)₃C], 25.22 [(CH₃)₃C], 33.26 (CH₂C=O), 40.17 (C¹), 49.86 (CH₃), 50.95 (C⁵), 60.62 (CH₂OSi), 133.46 (C³), 166.91 (C²), 172.20 (C=O), 207.93 (C⁴). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 299 (100) [*M* + H⁺]. Найдено, %: C 60.21; H 8.59. C₁₅H₂₆O₄Si. Вычислено, %: C 60.37; H 8.78.

Метилловый эфир (Z)-7-[(1S,4R,5R)-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-5-(гидроксиметил)-циклопент-2-ен-1-ил]гепт-5-еновой кислоты (**20**) и метилловый эфир (Z)-7-[(1S,4R,5R)-5-[[трет-бутилдиметилсилил)окси]метил]-4-гидроксициклопент-2-ен-1-ил]гепт-5-еновой кислоты (**21**). Способ получения и характеристики соединений представлены ранее [19].

2-[(1S,4S,5R)-5-[[трет-Бутилдиметилсилил)окси]метил]-4-гидроксициклопент-2-ен-1-ил]ацетальдегид (**22**). К перемешиваемому раствору 0.75 г (2.1 ммоль) соединения **16** в 40 мл абсолютного хлористого метилена в атмосфере аргона при -78°C по каплям прибавляли 0.8 мл 75%-ного диизобутилалюминийгидрида в 15 мл сухого гексана. После перемешивания в течение 1 ч (контроль методом ТСХ) прибавляли 10 мл насыщенного раствора хлорида аммония и повышали температуру до комнатной. Полученную массу отфильтровывали, органический слой отделяли, вод-

ную фазу экстрагировали хлористым метиленом (3×30 мл), объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 10:1). Выход 0.58 г (88%) соединения **22**. Прозрачная маслообразная жидкость, *R_f* 0.25 (петролейный эфир–этилацетат, 3:1). $[\alpha]_D^{20} + 93.1^\circ$ (*c* 0.7, CH₂Cl₂). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3415 (O–H), 2955, 2929, 2885, 2857, 1725 (C=O), 1471, 1257, 1085, 837, 777. Спектр ЯМР ¹H [(CD₃)₂CO], δ , м.д.: 0.08 с [6H, (CH₃)₂Si], 0.90 с [9H, (CH₃)₃C], 2.20–2.26 м (1H, C⁵H), 2.33 д.д.д (1H, CH₂OSi, *J* 1.5, 8.4, 17.1 Гц), 2.77 д.д.д (1H, CH₂OSi, *J* 1.4, 6.3, 17.1 Гц), 3.30–3.36 м (1H, C⁴H), 3.77 д.д (1H, CH₂CHO, *J* 8.6, 10.5 Гц), 3.85 т.д (2H, CH₂CHO, OH, *J* 5.1, 10.5 Гц), 4.54–4.61 м (1H, C¹H), 5.75 д.т (1H, C³H, *J* 1.5, 5.7 Гц), 5.85 д.т (1H, C²H, *J* 2.0, 5.4 Гц), 9.76 т (1H, CHO, *J* 1.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C [(CD₃)₂CO], δ , м.д.: -5.35 [(CH₃)₂Si], 18.76 [(CH₃)₃C], 26.26 [(CH₃)₃C], 40.69 (C⁴), 45.45 (CH₂CHO), 53.46 (C⁵), 62.21 (CH₂OSi), 78.32 (C¹), 135.66 (C³), 136.26 (C²), 202.39 (CHO). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 253 (48) [*M* – HO⁻], 156 (100) [*M* – TBS⁻]. Найдено, %: C 61.93; H 9.50. C₁₄H₂₆O₃Si. Вычислено, %: C 62.18; H 9.69.

Метилловый эфир (Z)-7-[(1S,4S,5R)-5-[[трет-бутилдиметилсилил)окси]метил]-4-гидроксициклопент-2-ен-1-ил]гепт-5-еновой кислоты (**23**) получен аналогично соединениям **20** и **21** [19] по 2-стадийной методике из 0.49 г (1.55 ммоль) альдегида **22**. Выход 0.51 г (78%). Прозрачная вязкая жидкость, *R_f* 0.5 (петролейный эфир–этилацетат, 5:1). $[\alpha]_D^{20} + 72.0^\circ$ (*c* 0.83, CH₂Cl₂). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3372 (O–H), 2954, 2929, 2856, 1738 (C=O), 1471, 1257, 1084, 839, 776. Спектр ЯМР ¹H [(CD₃)₂CO], δ , м.д.: 0.12 с [6H, (CH₃)₂Si], 0.91 с [9H, (CH₃)₃C], 1.63 квинтет (2H, C³H, *J* 7.4 Гц), 2.01–2.09 м (3H, C⁴H₂, C⁷H), 1.91–1.96 м (1H, C⁵H), 2.15–2.21 м (1H, C⁷H), 2.28 т (2H, C²H, *J* 7.5 Гц), 2.36–2.43 м (1H, C¹H), 3.60 с (3H, CH₃O), 3.65 д (1H, OH, *J* 6.1 Гц), 3.82 д.д (1H, CH₂O, *J* 5.9, 10.2 Гц), 3.87 д.д (1H, CH₂O, *J* 4.3, 10.3 Гц), 4.51–4.56 м (1H, C⁴H), 5.34–5.46 м (2H, C⁵H, C⁶H), 5.71–5.75 м (1H, C³H), 5.85–5.89 м (1H, C²H). Спектр ЯМР ¹³C [(CD₃)₂CO], δ , м.д.: -6.09 [(CH₃)₂Si], 17.85 [(CH₃)₃C], 24.70 (C³), 25.38 [(CH₃)₃C], 26.45 (C⁴), 28.13 (C⁷), 32.90 (C²), 45.52 (C¹), 50.61 (C⁵),

53.37 (CH₃O), 61.55 (CH₂O), 77.84 (C⁴), 129.23 (C⁵), 129.34 (C⁶), 134.37 (C³), 136.13 (C²), 173.05 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 351 (100) [*M* – HO[–]]. Найдено, %: С 65.02; Н 9.71. C₂₀H₃₆O₄Si. Вычислено, %: С 65.17; Н 9.85.

Метилловый эфир (Z)-7-[(1S,5R)-5-({трет-бутил(диметил)силил}окси)метил)-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил]гепт-5-еновой кислоты (24). получен аналогично соединению **17** из 60 мг (0.16 ммоль) спирта **23**. Выход 50 мг (84%). Физико-химические характеристики аналогичны представленным ранее [19].

Метилловый эфир (Z)-7-[(1S)-5-({трет-бутил(диметил)силил}окси)метил)-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил]гепт-5-еновой кислоты (25) получен аналогично соединениям **18** и **5** при 0°C из 0.24 г (0.65 ммоль) эфира **24**. Выход 0.14 г (85%) неразделимой на силикагеле смеси 4:3 (согласно данным спектров ЯМР ¹H) эпимеров **25**. Прозрачная маслообразная жидкость, *R*_f 0.3 (пентролейный эфир–этилацетат, 1:1). ИК спектр, *v*, см^{–1}: 3444 (O–H), 2950, 2928, 2874, 1736 (C=O), 1703 (C=O), 1438, 1247, 1198, 1173, 1034. Спектр ЯМР ¹H [(CD₃)₂CO], *δ*, м.д.: 1.62–1.69 м (2H, C³H), 2.07–2.14 м (2.43H, C⁴H₂, C⁷H), 2.21–2.27 м (0.43H, C⁷H), 2.31 т.д (2.43H, C²H₂, C⁵H, *J* 1.3, 7.4 Гц), 2.34–2.40 м (0.57H, C⁵H), 2.56–2.61 м (0.57H, C⁷H), 2.64–2.70 м (0.57H, C⁷H), 2.77–2.81 уш.с (0.43H, OH), 3.01–3.06 м (0.43H, C¹H), 3.10–3.17 м (0.57H, C¹H), 3.60 с (3H, CH₃O), 3.66–3.70 уш.с (0.57H, OH), 3.70–3.84 м (1.43H, CH₂O), 3.88–3.93 м (0.57H, CH₂O), 5.46–5.61 м (2H, C⁵H, C⁶H), 6.07 д.д (0.43H, C³H, *J* 1.8, 5.7 Гц), 6.12 д.д (0.57H, C³H, *J* 1.8, 5.7 Гц), 7.74 д.д (0.43H, C²H, *J* 2.2, 5.7 Гц), 7.79 д.д (0.57H, C²H, *J* 2.5, 5.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C [(CD₃)₂CO], *δ*, м.д.: 24.60 и 24.66 (C³), 26.31 и 26.40 (C⁴), 27.48 и 30.96 (C⁷), 32.80 и 32.84 (C²), 44.09 и 44.56 (C¹), 50.62 и 50.95 (C⁵), 53.60 (CH₃O), 59.24 и 60.65 (CH₂O), 127.18 и 128.19 (C⁶), 130.51 и 130.92 (C⁵), 132.58 и 133.16 (C³), 167.25 и 167.81 (C²), 173.10 (C=O), 209.85 и 209.91 (C⁴). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 253 (100) [*M* + H⁺]. Найдено, %: С 66.44; Н 7.53. C₁₄H₂₀O₄. Вычислено, %: С 66.65; Н 7.99.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования свидетельствуют о перспективности синтеза экзометилиденцикло-

пентеновых и родственных им структур, как наиболее простых, так и близких к природным, как возможных противораковых соединений. Полученные производные в зависимости от строения проявили избирательность и противоопухолевую активность в отношении разных линий раковых клеток (соединения **4** и **5** – в отношении линии SH-SY5Y, соединение **6** – в отношении линии MCF-7). Последнее обстоятельство с учетом крайне высокой цитотоксичности в сочетании с малой селективностью природных соединений открывает возможности для дальнейшего поиска и изучения веществ с более избирательным действием. В этой связи наиболее перспективно варьирование заместителей, соответствующих α-цепи простагландинов, и в особенности получение циклических (подобных лактонным) форм.

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.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Альмухаметов Айдар Зуфарович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3162-2801>

Гимазетдинов Айрат Маратович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8539-3442>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лоза В.В., Гимазетдинов А.М., Мифтахов М.С. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 1575–1620. [Loza V.V., Gimazetdinov A.M., Miftakhov M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1585–1629.] doi 10.1134/S1070428018110015
2. Li J., Ahmed T.S., Xu C., Stoltz B.M., Grubbs R.H. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *141*, 154–158. doi 10.1021/jacs.8b12816
3. Bie Q., Dong H., Jin C., Zhang H., Zhang B. *Am. J. Transl. Res.* **2018**, *10*, 648–658
4. Pelss A., Gandhamsetty N., Smith J.R., Maillhol D., Silvi M., Watson A., Perez-Powell I., Prévost S.,

- Schutzenmeister N., Moore P., Aggarwal V.K. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 9542–9545. doi 10.1002/chem.201802498
5. Li J., Ahmed T.S., Xu C., Stoltz B.M., Grubbs R.H. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 154–158. doi 10.1021/jacs.8b12816
6. Li J., Guo C., Wu J. *PPAR Res.* **2019**, *2019*, 1–10. doi 10.1155/2019/7242030
7. Abis G., Charles R.L., Kopec J., Yue W.W., Atkinson R.A., Bui T.T.T., Lynham S., Popova S., Sun Y.-B., Fraternali F., Eaton P., Conte M.R. *Commun. Biol.* **2019**, *2*, 1–14. doi 10.1038/s42003-019-0426-2
8. Smith W.L. *Biochem. J.* **1989**, *259*, 315–324. doi 10.1042/bj2590315
9. Marcone S., Evans P., Fitzgerald D.J. *Front. Immunol.* **2016**, *7*, 1–14. doi 10.3389/fimmu.2016.00459
10. Ladin D.A., Soliman E., Escobedo R., Fitzgerald T.L., Yang L.V., Burns C., Dross R.V. *Mol. Cancer Ther.* **2017**, *16*, 838–849. doi 10.1158/1535-7163.MCT-16-0484
11. Nicolaou K.C., Pulukuri K.K., Rigol S., Peitsinis Z., Yu R., Kishigami S., Cen N., Aujay M., Sandoval J., Zepeda N., Gavrilyuk J. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 365–378. doi 10.1021/acs.joc.8b03057
12. Gimazetdinov A.M., Khalifitdinova L.A., Miftakhov M.S. *Mendeleev Commun.* **2013**, *23*, 321–322. doi 10.1016/j.tet.2013.09.047
13. Al'mukhametov A.Z., Gimazetdinov A.M., Miftakhov M.S. *Mendeleev Commun.* **2020**, *30*, 10–11. doi 10.1016/j.mencom.2020.01.003
14. Gimazetdinov A.M., Gataullin S.S., Bushmarinov I.S., Miftakhov M.S. *Tetrahedron.* **2012**, *68*, 5754–5758. doi 10.1016/j.tet.2012.05.036
15. Gimazetdinov A.M., Gataullin S.S., Miftakhov M.S. *Tetrahedron.* **2013**, *69*, 9540–9543. doi 10.1016/j.tet.2013.09.047
16. Гимазетдинов А.М., Ишмурзина Г.В., Мифтахов М.С. *ЖОрХ.* **2012**, *48*, 16–52. [Gimazetdinov A.M., Ishmurzina G.V., Miftakhov M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, *48*, 8–17.] doi 10.1134/S1070428012010022
17. Al'mukhametov A.Z., Gimazetdinov A.M., Miftakhov M.S. *Mendeleev Commun.* **2018**, *28*, 362–363. doi 10.1016/j.mencom.2018.07.006
18. Gais H.J., Lied T. *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 143–145. doi 10.1002/anie.198401451
19. Govindan S.V., Hudlicky T., Koszyk F.J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3581–3583. doi 10.1021/JO00168A050
20. Vostricov N.S., Spirikhin L.V., Lobov A.N., Gimazetdinov A.M., Zileeva Z.R., Vakhitova Y.V., Macaev Z.R., Pivnitsky K.K., Miftakhov M.S. *Mendeleev Commun.* **2019**, *29*, 372–374. doi 10.1016/j.mencom.2019.07.003
21. Vostrikov N.S., Macaev Z.R., Zagitov V.V., Lakhovich F.A., Pashkovsky F.S., Miftakhov M.S. *Russ. Chem. Bull.* **2020**, *69*, 547–551. doi 10.1007/s11172-020-2796-5
22. Nicolaou K.C., Pulukuri K.K., Rigol S., Heretsch P., Ruocheng Yu., Grove C.I., Hale C.R.H., ElMarrouni A., Fetz V., Brönstrup M., Aujay M., Sandoval J., Gavrilyuk J. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6550–6560. doi 10.1021/jacs.6b02075
23. Gimazetdinov A.M., Al'mukhametov A.Z., Zagitov V.V., Miftakhov M.S. *Mendeleev Commun.* **2021**, *31*, 239–241. doi 10.1016/j.mencom.2021.03.031
24. Sosa A.C.B., Yakushijin K., Horne D.A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3443–3444. doi 10.1021/ol000233v
25. Green T.W., Wuts P.G. *Protective Groups in Organic Synthesis*. 4th Edn. New York: Wiley. **2007**, 166–171.
26. Miller J.R. *GraphPad Prism Version 4.0 Step-by-Step Examples*. San Diego: GraphPad Software Inc, **2003**.

Synthesis and Cytotoxic Properties of Cross-Conjugated Prostanoids with Exomethylidencyclopentenone Fragment

A. Z. Al'mukhametov, G. V. Aralbaeva, and A. M. Gimazetdinov*

Ufa Institute of Chemistry UFRS RAS, prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia

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

Received February 9, 2022; revised February 19, 2022; accepted February 23, 2022

The possibilities of obtaining a number of exomethylidencyclopentenones from the simple to forms close to native ones are considered, based on the available chiral basic bicyclic γ -lactone. Their structural features and stability aspects, as well as biological and chemical properties are discussed.

Keywords: cyclopentenones, lactones, cross-conjugated systems, cytotoxicity, bioactive cyclopentanoids