

СИНТЕЗ ПРОПАРГИЛОВОГО ЭФИРА (±)-(5-МЕТИЛИДЕН-4-ОКСОПЕНТ-2-ЕН-1-ИЛ)- УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

© 2022 г. З. Р. Макаев*, Н. С. Востриков, М. С. Мифтахов

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71
*e-mail: z.makaev.orgsynthesis@gmail.com

Поступила в редакцию 23.02.2022 г.

После доработки 14.03.2022 г.

Принята к публикации 22.03.2022 г.

Описан синтез пропаргилового эфира (±)-(5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил)уксусной кислоты из метоксикарбонильного предшественника. Синтез включает стадии образования аддукта Михаэля с тиофенолом по терминальной двойной связи, восстановления кетогруппы по Люшу (Luche), щелочного гидролиза сложноэфирной функции, алкилирования кислоты пропаргилбромидом с получением карбоксизащищенного циклопентенола. Последний окислением реагентом Десса–Мартина и затем действием 30%-ной перекиси водорода превращен в кетосульфон. Элиминирование PhSO₂H из кетосульфона приводит к целевой молекуле.

Ключевые слова: циклопентеноновые простагландины, пропаргиловый эфир

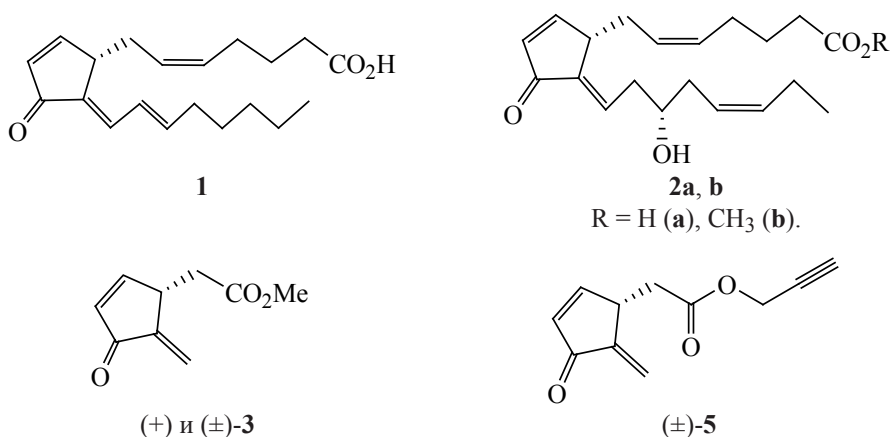
DOI: 10.31857/S051474922211009X, **EDN:** LSRBMH

ВВЕДЕНИЕ

Циклопентеновые простагландины (C_yPG), содержащие в своей структуре перекрестно сопряженную с кетогруппой систему двойных связей, привлекают внимание как перспективный в ряду высокоактивных цитостатиков подкласс семейства простагландинов [1, 2]. Среди них примечателен 15-дезоксид-Δ^{12,14}-PGJ₂ **1**, селективный лиганд для PPAR_γ рецепторов ядра, ответственных за запуск апоптоза, воспалительных и других жизненно важных процессов (см. рисунок) [3]. Из этой серии отметим также Δ¹²-PGJ₃ **2a**, известный как селективный ингибитор рака стволовых клеток, проявляющий активность в наномолярных концентрациях [4].

Как уже отмечалось, ответственным за биологическую активность фрагментом структуры в соединениях **1**, **2** и родственных им соединениях является система кросс-сопряженного экзомети-

лиден циклопентенона [5]. Ранее мы предложили более простого строения биоизостерный соединениям **1** и **2** экзометилен циклопентеноны **3**, проявившие цитотоксические свойства [6, 7]. Так, в некоторых тестах соединение (+)-**3** имело сравнимую с соединением **2b** активность, например, для НЕК293 в случае соединения (+)-**3** IC₅₀ 0.83 мМ и для соединения **2b** IC₅₀ 0.583 мМ. На других испытанных линиях раковых клеток цитотоксичность соединения (+)-**3** была в 2–5 раз выше, чем рацемического соединения (±)-**3**. В данной работе с целью поиска более активных структур было запланировано получение пропаргилового эфира **5** из соединения (±)-**3**. Выбор эфира **5** в качестве целевой структуры обоснован тем, что в пропаргиловых эфирах кислот зачастую наблюдается усиление цитотоксичности или, в случае отсутствия этих свойств в родоначальных кислотах, появление противораковых свойств в их пропаргиловых эфирах [8, 9].

Структуры СуPG **1**, **2a, b** и экзометилиденциклопентенонов **3** и **5**

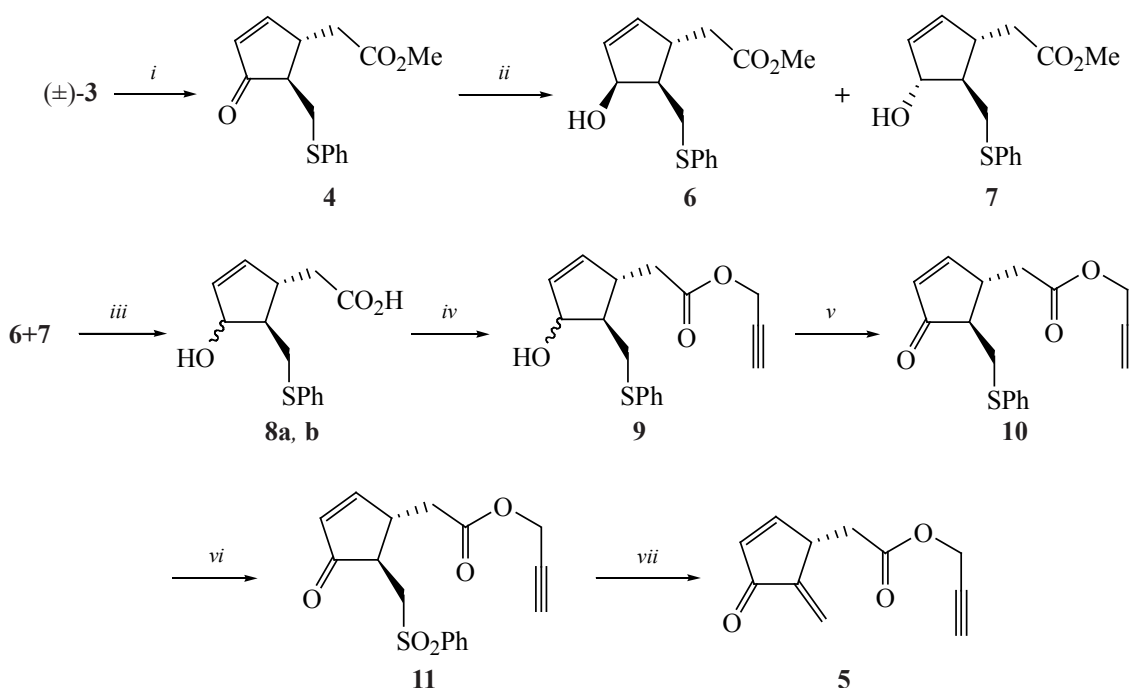
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На пути к соединению **5** попытки прямой *транс*-этерификации соединения **3**, а также более мягкие варианты гидролиза сложноэфирной группы не увенчались успехом. Поэтому решено было превратить диеноновую систему **3** в удобную для работы циклопентенольную. Для этого полученное из соединения **3** фенилтиопроизводное **4** восстановлением, обработкой $\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ по Люшу (Luche) [10], превратили в смесь эпитермных спиртов **6** и **7** и далее щелочным гидролизом получили гидроксикислоту **8a, b** (схема 1) в том же эпитермном соотношении. На стадии восстановления кетона **4** образуются 2 основных эпитермных спирта **6** и **7** в соотношении 2:1 (подтверждено методом спектроскопии ЯМР ^1H по интенсивности сигналов 4-Н). Наблюдаемая стереоселективность восстановления в пользу α -эпитерма **6** связана с тем, что атака BH_4^- -аниона контролируется заместителем CH_2SPh и осуществляется с противоположной стороны. Заданный на этой стадии стереохимический состав (α -эпитерм– β -эпитерм, 2:1) практически сохраняется и в диастереомерах **8** и **9**. В спектре ЯМР ^{13}C изомера **6** сигналы C^4 и C^5 более сильнопольны из-за стерических факторов. Селективным алкилированием соединения **8** пропаргилбромидом в кислотной части с выходом, близким к количественному, был получен пропаргильный сложный эфир **9**. Спирт **9** мягким окислением реагентом Десса–Мартина трансформировали в енон **10**. Селективное окисление последнего 30%-ной H_2O_2 при катализе солями молибдена привело к кетосульфону **11** с выходом 90%. Затем

элиминированием из соединения **11** PhSO_2H действием DBU получили целевое соединение **5**.

На пути к соединению **5** попытки прямой *транс*-этерификации соединения **3**, а также более мягкие варианты гидролиза сложноэфирной группы не увенчались успехом. Поэтому решено было превратить диеноновую систему **3** в удобную для работы циклопентенольную. Для этого полученное из соединения **3** фенилтиопроизводное **4** восстановлением, обработкой $\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ по Люшу (Luche) [10], превратили в смесь эпитермных спиртов **6** и **7** и далее щелочным гидролизом получили гидроксикислоту **8a, b** (схема 1) в том же эпитермном соотношении. На стадии восстановления кетона **4** образуются 2 основных эпитермных спирта **6** и **7** в соотношении 2:1 (подтверждено методом спектроскопии ЯМР ^1H по интенсивности сигналов 4-Н). Наблюдаемая стереоселективность восстановления в пользу α -эпитерма **6** связана с тем, что атака BH_4^- -аниона контролируется заместителем CH_2SPh и осуществляется с противоположной стороны. Заданный на этой стадии стереохимический состав (α -эпитерм– β -эпитерм, 2:1) практически сохраняется и в диастереомерах **8** и **9**. В спектре ЯМР ^{13}C изомера **6** сигналы C^4 и C^5 более сильнопольны из-за стерических факторов. Селективным алкилированием соединения **8** пропаргилбромидом в кислотной части с выходом, близким к количественному, был получен пропаргильный сложный эфир **9**. Спирт **9** мягким окислением реагентом Десса–Мартина трансформировали в енон **10**. Селективное окисление последнего 30%-ной H_2O_2 при катализе солями молибдена

Схема 1



Реагенты и условия: *i*, PhSH (1.05 экв), Et₃N, CH₂Cl₂, 25°C, 3 ч, 75%; *ii*, NaBH₄, CeCl₃·7H₂O, MeOH, 0°C, 3 мин, 95%; *iii*, LiOH (3 экв), ТГФ–H₂O (1:1, объемное соотношение), 25°C, 12 ч, 96%; *iv*, BrCH₂C≡CH, диизопропилэтиламин (DIPEA), MeCN, 25°C, 24 ч, 85%; *v*, Десса–Мартина периодинан, CH₂Cl₂, 25°C, 70%; *vi*, H₂O₂ (30%-водный), (NH₄)₆Mo₇O₂₄, MeOH, 0°C, 3 ч, 90%; *vii*, DBU, PhH, 25°C, 1 ч, 40%.

привело к кетосульфону **11** с выходом 90%. Затем элиминированием из соединения **11** PhSO₂H действием DBU получили целевое соединение **5**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Растворители были очищены и высушены стандартными процедурами перед использованием. Реагенты производства «Alfa-Aestar» (США), «Sigma-Aldrich» (США), «Lancaster» (Великобритания) были высшего качества и использовались без дальнейшей очистки, если не указано иное. ИК спектры записывали на спектрофотометре IR Prestige-21 (Shimadzu, Япония) в тонком слое или вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектрометрах Bruker (США) AM-300 [300 МГц (¹H)] и AM-500 [125 МГц (¹³C)] для растворов веществ в CDCl₃, (D₃)₂CO, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры сняты в этаноле на спектрометре Shimadzu LCMS-2010 EV (Япония). Для ТСХ анализа применяли хроматографические пластины Sorbfil (Россия). Для колоночной хроматографии применяли силикагель марки «Lancaster» (Великобритания).

Метилловый эфир (1S*,5R*)-(4-оксо-5-фенилтиометилциклопент-2-ен-1-ил)уксусной кислоты (4) получали согласно [7]. Выход 1350 мг (75%), маслообразная жидкость, R_f 0.56 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3). К раствору 1033 мг (3.75 ммоль) соединения **3** и 0.62 мл (3.80 ммоль) PhSH в 150 мл CH₂Cl₂ по каплям в течение 1 ч прибавляли 2.54 мл (0.18 ммоль) Et₃N. По окончании реакции (контроль методом ТСХ), раствор упаривали, остаток растворяли в EtOAc, промывали водой, объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали, упаривали, далее очищали хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 20:1).

Метилловый эфир (1S*,4R*S*,5R*)-(4-гидрокси-5-фенилтиометилциклопент-2-ен-1-ил)уксусной кислоты (6+7, смесь эпимеров α:β = 2:1). К раствору кетосульфида **4** (116 мг, 0.42 ммоль) в 15 мл MeOH при 0°C при перемешивании прибавляли 157 мг (0.42 ммоль) CeCl₃·7H₂O, затем постепенно прибавляли 20 мг (0.42 ммоль) NaBH₄, контролируя ход реакции методом ТСХ. По окончании

реакции после стандартной обработки и очистки на SiO_2 получали 150 мг (95%) неразделимой на SiO_2 смеси диастереомерных спиртов **6** и **7** в соотношении 2:1. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3420, 3057, 2950, 2914, 1729, 1583, 1481, 1438, 1261. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 161 (100) [$M + H - \text{PhSH} - \text{H}_2\text{O}$]⁺, 261 (30) [$M + H - \text{H}_2\text{O}$]⁺. Найдено, %: С 64.65; Н 6.59; О 17.15; S 11.61. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 64.72; Н 6.52; О 17.24; S 11.52. M 278.36.

Метилловый эфир {(1S*,4S*,5R*)-4-гидрокси-5-[(фенилтио)метил]циклопент-2-ен-1-ил}уксусной кислоты (6). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.92–2.30 м (2H), 2.25 д.д (1H, CH_2CO , J 8.6, 15.4 Гц), 2.54 д.д (1H, CH_2S , J 15.4, 6.0 Гц), 2.96–3.02 м (1H, H^5), 3.12–3.22 м (2H, CH_2S), 3.60 с (3H, OMe), 4.72 д (1H, H^4 , J 6.2 Гц), 5.90–5.92 м (1H, $\text{CH}=\text{}$), 5.95 д.д (1H, $\text{CH}=\text{}$, J 1.0, 6.6 Гц), 7.20–7.25 м (1H, Ph), 7.30–7.33 м (2H, Ph), 7.36 д (2H, Ph, J 7.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 32.52 (CH_2), 38.41 (CH_2), 45.95 (CH), 47.33 (CH), 51.61 (OMe), 76.07 (C^4), 129.00, 129.03, 132.50 ($\text{CH}=\text{}$), 136.04 (C_q), 138.77 (C_6H_5 , $\text{CH}=\text{CH}$), 172.70 ($-\text{CO}_2$).

Метилловый эфир {(1S*,4R*,5R*)-4-гидрокси-5-[(фенилтио)метил]циклопент-2-ен-1-ил}уксусной кислоты (7). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.92–2.03 м (2H), 2.45 д.д (1H, CH_2CO , J 8.8, 16.0 Гц), 2.55 перекрывающиеся д.д (1H, CH_2S), 3.62 с (3H, OMe), 3.96–4.00 м (2H, CH_2S), 4.60 д (1H, H^4 , J 3.6 Гц), 5.70 т (2H, $\text{CH}=\text{CH}$, J 7.0 Гц), 7.20–7.23 м (2H), 7.20–7.25 м (1H, Ph), 7.30–7.33 м (2H, Ph), 7.36 д (2H, Ph, J 7.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 37.50 (CH_2), 39.38 (CH_2), 47.66 (CH), 52.74 (CH), 82.52 (C^4), 126.21, 129.00, (CH, Ph), 129.24, 129.29, 133.08, 135.74 ($\text{CH}=\text{}$), 172.87 ($-\text{CO}_2$).

(1S*,4R*S*,5R*)-4-(Гидрокси-5-фенилтиометил)циклопент-2-ен-1-ил}уксусная кислота **8a, **b**.** К раствору 260 мг (0.09 ммоль) смеси соединений **6** и **7** в водном ТГФ (1:1) прибавляли 119 мг (0.27 ммоль) $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$. Через 12 ч реакционную массу нейтрализовали 1М раствором HCl , упаривали и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×10 мл), объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , отфильтровывали, упаривали, остаток очищали на SiO_2 (CHCl_3 – MeOH , 25:1). Выход 228 мг (96%) диастереомерной смеси кислот **8a**, **b**, т.пл. 121–122°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3312, 3047, 2954,

1706, 1465, 1458, 1372, 1026, 736. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.95¹ (1H, H^5), 2.18¹ д.д (1H, CH_2CO , J 15.7, 9.3 Гц), 2.38 д.д (1H, CH_2CO , J 16.0, 8.3 Гц), 2.60 д.д (1H, CH_2CO_2 , J 6.5, 16.5 Гц), 2.65¹ д.д (1H, CH_2CO , J 5.3, 11.7 Гц), 2.80–2.84 м (1H, H^1), 2.95–2.98¹ м (1H, H^1), 3.15 д.д (1H, CH_2S , J 8.3, 12.9 Гц), 3.19–3.23¹ д.д (1H, CH_2S , J 8.2, 12.9 Гц), 3.25 д.д (1H, CH_2S , J 6.7, 12.8 Гц), 3.30¹ д.д (1H, CH_2S , J 12.8, 9.0 Гц), 4.60 уш.с (1H, H^4), 4.73¹ д (1H, H^4 , J 8.3 Гц), 5.73–5.77 м (1H), 5.81 д (1H, H^4 , J 5.6 Гц), 5.86¹ д.д (1H, J 2.1, 5.5 Гц), 5.91 д.д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, J 1.4, 5.6 Гц), 7.15–7.16 м (1H), 7.16 т (1H, Ph, J 7.4 Гц), 7.37–7.39 м (2H, Ph), 7.30 т (2H, Ph, J 7.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 31.60¹ (CH_2S), 36.20 (CH_2S), 37.97¹ (CH_2CO), 39.54 ($-\text{CH}_2\text{CO}$), 45.72¹ (C^1), 46.31 (C^1), 47.87¹ (C^5), 52.66 (C^5), 75.07¹ (C^4), 81.04 (C^4), 125.36¹ (C_6H_5 , $\text{CH}=\text{CH}$), 125.43 (C_6H_5 , $\text{CH}=\text{CH}$), 128.25 (C_6H_5 , $\text{CH}=\text{CH}$), 128.29¹ (C_6H_5 , $\text{CH}=\text{CH}$), 128.83¹ (C_6H_5 , $\text{CH}=\text{CH}$), 133.27¹ (C^3), 133.67 (C^3), 134.95 (C^2), 137.37 (C_q , C_6H_5 , $\text{CH}=\text{CH}$), 172.86 (CO_2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 247 (100) [$M - \text{H}_2\text{O} + \text{H}$]⁺, 263 (100) [$M - \text{H}$]⁺. Найдено, %: С 63.70; Н 6.01; О 18.16; S 12.13. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 63.61; Н 6.10; О 18.16; S 12.13. M 262.06.

Пропаргиловый эфир (1S*,5R*)-{4-гидрокси-5-[(фенилсульфанил)метил]циклопент-2-ен-1-ил}уксусной кислоты (9). К раствору 50 мг (0.19 ммоль) кислоты **7** в 10 мл MeCN при перемешивании прибавляли 0.08 мл (0.76 ммоль) пропаргила бромистого и затем DIPEA 0.07 мл (0.4 ммоль). По истечении 24 ч реакционную массу упаривали, очищали остаток на SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 1:1). Выход 49 мг (85%), маслообразное соединение **9**, R_f 0.6 (CHCl_3 – MeOH , 20:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3419, 3289, 3057, 2916, 2128, 1738, 1729, 1721, 1583, 1480, 1438, 1248, 1147, 1025, 741, 691. Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d), δ , м.д.: 1.95–2.2 м (1H, H^5), 2.28 д.д (1H, CH_2CO , J 9.2, 15.6 Гц), 2.43¹ д.д (1H, CH_2CO , J 8.2, 15.4 Гц), 2.65¹ д.д (1H, CH_2CO , J 6.6, 15.8 Гц), 2.71 д.д (1H, CH_2CO , J 5.5, 15.6 Гц), 2.96–3.00 м (1H, H^1), 3.0 к (1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$, J 2.5 Гц), 3.14 д.д (1H, CH_2S , J 6.3, 12.9 Гц), 3.17¹ д.д (1H, CH_2S , J 7.1, 12.8 Гц), 3.21¹ д.д (1H, CH_2S , J 6.9, 12.8 Гц), 3.30 д.д (1H, CH_2S , J 8.9, 13.0 Гц), 3.65 д (1H, OH, J 6.7 Гц), 3.98¹ д (1H,

¹ Значения сдвигов в спектрах ЯМР мажорного эписмера.

ОН, J 6.3 Гц), 4.61 м (1H, H⁴), 4.70 д (2H, ОСН₂, J 2.4 Гц), 5.76¹ д.т (1H, СН=СН, Н², J 5.5, 1.8 Гц), 5.80¹ д (1H, СН=СН, Н³, J 5.7 Гц), 5.87–5.88 м (1H, СН=СН, Н²), 5.89 д.д (1H, СН=СН, Н³, J 5.9, 1.0 Гц), 7.17 т (1H, H^{пара}, Ph, J 7.3 Гц), 7.30 т (2H, H^{мета}, Ph, J 7.6 Гц), 7.38 д (2H, H^{орто}, Ph, J 7.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (ацетон-*d*), δ , м.д.: 31.74 (СН₂S), 34.51¹ (СН₂S), 38.08 (СН₂СО), 39.73¹ (СН₂СО), 45.83 (С¹), 46.32¹ (С¹), 47.83 (С⁵), 51.37 (СН₂С \equiv), 52.72¹ (С⁵), 75.14 (\equiv СН), 75.42¹ (\equiv СН), 78.10 (\equiv С–), 81.04¹ (С⁴), 125.59 (С₆Н₅, СН=СН), 125.77¹ (С₆Н₅, СН=СН), 128.44 (С₆Н₅, СН=СН), 128.67¹ (С₆Н₅, СН=СН), 128.92 (С₆Н₅, СН=СН), 133.67 (=СН₂, С²), 134.05 (=СН, С³), 134.63 (=СН, С³), 137.05¹ (С_q, Ph), 137.38¹ (С_q, Ph), 171.07¹ (СО₂), 171.15 (СО₂). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 285 (100) [$M + H - H_2O$]⁺, 175 (65) [$M + H - H_2O - PhSH$]⁺. Найдено, %: С 67.46; Н 6.06; О 15.95; S 10.52. С₁₇Н₁₈О₃S. Вычислено, %: С 67.52; Н 6.00; О 15.87; S 10.60. M 302.23.

Пропаргиловый эфир (1S*,5R*)-{4-оксо-5-[(фенилсульфанил)метил]циклопент-2-ен-1-ил}уксусной кислоты (10). К раствору 17 мг (0.056 ммоль) спирта **8** в 10 мл СН₂Сl₂ при перемешивании прибавляли 76 мг (0.179 ммоль) реагента Десса–Мартина. Через 6 ч реакционную массу нейтрализовали добавлением 4.8 мл насыщенного раствора Na₂S₂O₃. Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, упаривали, остаток очищали на SiO₂. Выход 33 мг (70%), R_f 0.6 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3287, 3074, 3058, 2923, 2128, 1755, 1694, 1528, 1480, 1436, 1265, 1145, 1025, 741, 690. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ , м.д.: 2.33 д.т (1H, H⁵, J 9.4, 3.1 Гц), 2.49 т (1H, \equiv СН, J 2.4 Гц), 2.50 д.д (1H, СН₂СО, J 8.9, 16.5 Гц), 2.80 д.д (1H, СН₂СО, J 5.9, 16.1 Гц), 2.95 д.д (1H, СН₂S, J 9.5, 13.3 Гц), 3.29–3.33 м (1H, H¹), 3.55 д.д (1H, СН₂S, J 3.8, 13.3 Гц), 4.70 д (2H, СН₂О, J 2.4 Гц), 6.20 д.д (1H, СН=СН, Н³, J 5.7, 1.9 Гц), 7.20 т (1H, H^{пара}, Ph, J 7.3 Гц), 7.28 т (2H, H^{мета}, Ph, J 7.9 Гц), 7.38 д (2H, H^{орто}, Ph, J 7.3 Гц), 7.68 д.д (1H, СН=СН, Н², J 5.7, 2.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ , м.д.: 34.86 (СН₂S), 37.87 (СН₂СО), 43.77 (С⁵), 50.14 (С¹), 52.22 (С¹, СН₂О), 75.24 (С²), 77.06 (С³, \equiv СН), 126.57 (С₆Н₅, СН=СН), 129.13 (С₆Н₅, СН=СН), 129.59 (С₆Н₅, СН=СН), 133.67 (С³), 135.29 (С_q, Ph), 165.33 (С²), 170.38 (СО₂), 207.87 (СО). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 300 (20)

[M]⁺, 232 (100) [$M + H + MeCN - PhSH$]⁺, 191 (75) [$M + H - PhSH$]⁺. Найдено, %: С 67.90; Н 5.45; О 16.00; S 10.66. С₁₇Н₁₆О₃S. Вычислено, %: С 67.98; Н 5.37; О 15.98; S 10.68. M 300.63.

Пропаргиловый эфир (1S*,5R*)-{4-оксо-5-[(фенилсульфонил)метил]циклопент-2-ен-1-ил}уксусной кислоты (11). К перемешиваемому раствору 22.4 мг (0.018 ммоль) (NH₄)₆Мо₇О₂₄·4Н₂О в MeOH при 0°С по каплям прибавляли 0.42 мл 30%-ной Н₂О₂. Полученную смесь перемешивали еще 30 мин, после чего прибавляли 56 мг (0.18 ммоль) сульфида **9**. Через 1 ч температуру поднимали до комнатной и реакционную массу нейтрализовали добавлением 70 мг Na₂SO₃. После обработки полученную сырую массу растворяли в EtOAc, промывали водой (3×5 мл), органический слой сушили над Na₂SO₄, упаривали. Выход 59 мг (90%), R_f 0.25 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3298, 3062, 2926, 2129, 1707, 1701, 1590, 1447, 1306, 1151, 1085, 737, 527. Спектр ЯМР ¹Н (ацетон-*d*), δ , м.д.: 2.60 д.т (1H, H⁵, J 10.6, 2.6 Гц), 2.73 д.д (1H, СН₂СО, J 9.4, 16.5 Гц), 3.08 т (1H, \equiv СН, J 2.4 Гц), 3.18 д.д (1H, СН₂СО, J 4.5, 16.6 Гц), 3.44 д.д (1H, СН₂SO₂, J 10.7, 14.3 Гц), 3.48 м (1H, H¹), 3.60 д.д (1H, СН₂SO₂, J 2.4, 14.3 Гц), 4.65 д (2H, ОСН₂С \equiv , J 2.4 Гц), 6.20 д.д (1H, Н³, J 5.8, 1.9 Гц), 7.70 т (2H, H^{мета}, Ph, J 7.9 Гц), 7.78 т (1H, H^{пара}, Ph, J 7.4 Гц), 7.84 д.д (1H, Н², J 5.8, 2.2 Гц), 8.0 д (2H, H^{орто}, Ph, J 8.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (ацетон-*d*), δ , м.д.: 37.09 (СН₂СО), 44.87 (С⁵), 45.51 (С¹), 52.50 (СН₂О), 57.47 (СН₂SO₂), 76.51 (\equiv СН), 78.83 (–С \equiv), 128.80 (С₆Н₅, СН=СН), 130.43 (С₆Н₅, СН=СН), 133.05 (С₆Н₅, СН=СН), 134.86 (С³), 140.72 (С_q, Ph), 166.99 (С²), 171.35 (СО₂), 206.13 (СО). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 333 (100) [$M + H$]⁺, 232 (100) [$M + H + MeCN - PhSO_2$]⁺. Найдено, %: С 61.40; Н 4.90; О 24.10; S 9.60. С₁₇Н₁₆О₅S. Вычислено, %: С 61.43; Н 4.85; О 24.07; S 9.65. M 332.06.

Пропаргиловый эфир (±)-(5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил)уксусной кислоты (5). К перемешиваемому раствору 50 мг (0.15 ммоль) сульфена **10** в 10 мл PhH прибавляли 0.02 мл ДБУ (0.15 ммоль) и через 1 ч массу упаривали, остаток очищали на SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 10:1). Выход 12 мг (40%), R_f 0.4 (петролейный эфир–этилацетат, 5:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3302,

3056, 2927, 2130, 1753, 1703, 1656, 1645, 1256, 1154, 737. Спектр ЯМР ^1H (ацетон-*d*), δ , м.д.: 2.68 д.д (1H, CH_2CO_2 , *J* 7.7, 16.5 Гц), 2.78 д.д (1H, CH_2CO , *J* 6.8, 16.5 Гц), 3.08 т (1H, $\equiv\text{CH}$, *J* 2.5 Гц), 3.86–3.90 м (1H, H^1), 4.75 д (2H, $\text{OCH}_2\text{C}\equiv$, *J* 2.3 Гц), 5.58 с (1H_а, $=\text{CH}_2$), 5.97 с (1H_б, $=\text{CH}_2$), 6.35 д.д (1H, H^3 , *J* 6.0, 1.8 Гц), 7.75 д.д (1H, H^2 , *J* 6.0, 1.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон-*d*), δ , м.д.: 34.98 (CH_2S), 37.01 (CH_2CO), 40.49 (C^1), 51.67 (CH_2O), 75.62 ($\equiv\text{CH}$), 77.86 ($\equiv\text{C}-$), 116.01 ($=\text{CH}_2$), 134.80 (C^3), 145.21 (C^5), 161.25 (C^2), 170.30 (CO_2), 196.62 (CO). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 232 (100) [*M* + *H* + MeCN]⁺, 191 (100) [*M* + *H*]⁺. Найдено, %: С 69.50; Н 5.26; О 25.24. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3$. Вычислено, %: С 69.46; Н 5.30; О 25.24. *M* 190.06.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезирован пропаргильный эфир (±)-(5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил)ацетата из соответствующего метилового эфира. Для стабилизации лабильной системы кросс-сопряжения вначале присоединением PhSH и восстановлением кетогруппы трансформировали в пригодный для введения на стадию щелочного гидролизагидроксиэфир. На финальном этапе полученную гидроксикислоту алкилировали пропаргилбромидом, последующим окислением и элиминированием сульфона получили целевой пропаргильный эфир.

БЛАГОДАРНОСТИ

В работе использовали оборудование ЦКП «Химия» УФИХ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по государственному заданию № АААА-А17-117011910032-4 и АААА-А17-117011910027-0.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Макаев Зайнутдин Рамилевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0958-3164>

Востриков Николай Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1782-8675>

Мифтахов Мансур Сагарьярович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0269-7484>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Straus D.S., Glass C.K. *Med. Res. Rev.* **2001**, *21*, 185–210. doi 10.1002/med.1006
2. Loza V.V., Gimazetdinov A.M., Miftakhov M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1575–1620. doi 10.1134/S0514749218110018
3. Abbasi S., Kajimoto K., Harashima H. *Int. Ed. Nanomed.* **2016**, *11*, 2685. doi 10.2147/IJN.S106297
4. Hegde S., Kaushal N., Ravindr K.C., Chiaro C., Hafer K.T., Gandhi U.H., Thompson J.T., Van den Heuvel J.P., Kennett M.J., Hankey P., Paulson R.F., Prabhu K.S. *Blood.* **2011**, *118*, 6909. doi 10.1182/blood-2010-11-317750
5. Suzuki M., Mori M., Niwa N., Hirata T, Furuta K., Ishikawa T, Noyori R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2376–2385. doi 10.1021/ja9628359
6. Vostrikov N.S., Spirikhin L.V., Lobov A.N., Gimazetdinov A.M., Zileeva Z.R., Vakhitova Yu.V., Macaev Z.R., Pivnitsky K.K., Miftakhov M.S. *Mendeleeev Commun.* **2019**, *29*, 372–374. doi 10.1016/j.mencom.2019.07.003
7. Vostrikov N.S., Makaev 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
8. Siddiq A., Dembitsky V. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2008**, *8*, 132–170. doi 10.2174/187152008783497073
9. Ott I., Kicher B., Dembinsky R. *Just R. Expert Opin. Ther. Pat.* **2008**, *18*, 327–337. doi 10.1517/13543776.18.3.327
10. Luche J.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226–2227. doi 10.1021/ja00475a040

Synthesis of Propargyl Ether (±)-(5-Methyliden-4-oxopent-2-en-1-yl) Acetic Acid

Z. R. Makaev*, N. S. Vostrikov, and M. S. Miftakhov

*Ufa Institute of Chemistry is a separate structural subdivision of the
Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences,
prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia
e-mail: z.makaev.orgsynthesis@gmail.com

Received February 23, 2022; revised March 14, 2022; accepted March 22, 2022

The synthesis of (±)-(5-methylidene-4-oxocyclopent-2-en-1-yl) acetate propargyl ether from a methoxycarbonyl precursor is described. The synthesis includes the stages of formation of the Michael adduct with thiophenol at the terminal double bond, reduction of the keto group according to Luche, alkaline hydrolysis of the ester function, alkylation of the acid with propargyl bromide to obtain carboxy-protected cyclopentenol. The latter is converted into ketosulfone by oxidation with the Dess-Martin reagent and then by the action of 30% hydrogen peroxide. Elimination of PhSO₂H from ketosulfone results in the target molecule.

Keywords: cyclopentenone prostaglandins, propargyl ether