

СИНТЕЗ ЭТИЛОВЫХ ЭФИРОВ 13,14-ДЕГИДРО-16-АРИЛОКСИПРОИЗВОДНЫХ 11-ДЕЗОКСИПРОСТАГЛАНДИНА E₁

© 2022 г. Н. А. Иванова, Г. А. Шавалеева*, М. С. Мифтахов**

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 69

*e-mail: gushavaleeva@mail.ru

**e-mail: tsynth@anrb.ru

Поступила в редакцию 25.10.2021 г.

После доработки 16.11.2021 г.

Принята к публикации 18.11.2021 г.

Сопряженным 1,4-присоединением купратных реагентов, полученных из триметилсилиловых эфиров 3-гидрокси-4-арилоксибут-1-инов, к 2-(6-этоксикарбонилгексил)циклопент-2-ен-1-ону синтезированы соответствующие 11-дезоксидегидродро-16-арилокси простагландин E₁ в виде 8,12-цис/транс-изомерных смесей.

Ключевые слова: простагландины, купратный синтез, 2-(6-этоксикарбонилгексил)циклопент-2-ен-1-он, 3-гидрокси-4-арилоксибут-1-ины, 11-дезоксидегидродро-16-арилокси-ПГЕ₁, 8,12-цис/транс-изомерия

DOI: 10.31857/S0514749222050081, **EDN:** CUTEZR

ВВЕДЕНИЕ

При применении в клинической практике природных простагландинов (ПГ) E-серии следует учитывать их химическую неустойчивость, быстрый метаболизм в основном под действием фермента 15-простагландиндегидрогеназы (15-ПГДГ) [1] и многочисленные побочные эффекты. Подходом к решению этих проблем явилось создание аналогов ПГ, не являющихся субстратами для 15-ПГДГ. Кроме того, положительный результат модифицирования – это не только повышение стабильности молекулы, но и часто повышение селективности и пролонгирование действия.

Примером таких трансформаций, приводящих к 15-ПГДГ-невосприимчивым аналогам ПГ, может служить перенос гидроксигруппы из положения 15 в положение 16, введение метильных групп в положение 15 или 16 [2]. Оказалось, что при замещении *n*-пентильного (C₁₅–C₂₀) остатка на аро-

матический фрагмент, например ArOCH₂-группу, молекула ПГ также перестает служить субстратом для данного фермента. При этом активность и селективность действия таких ПГ резко возрастает. ω-Арилоксианалоги – одни из наиболее практически важных и востребованных модифицированных ПГ; на основе 16-феноксидегидродро-, *n*-F-, *m*-Cl- и *m*-CF₃-феноксидегидродро-аналогов ПГ E- и F-типов созданы эффективные лекарственные препараты для медицины и ветеринарии [3–5].

Традиционным способом получения подобных аналогов до недавнего времени являлся фосфонатный метод, основанный на реакции конденсации по Виттигу–Хорнеру доступного из лактон-диола Кори альдегида с соответствующими арилокси-содержащими фосфонатами [6, 7]. После разработки нами эффективного способа синтеза арилокси-содержащих E-винилстанинов/E-винилиодидов гидростаннированием/иодированием соответствующих 3-гидрокси-4-арилокси-1-бутинов [8] мы

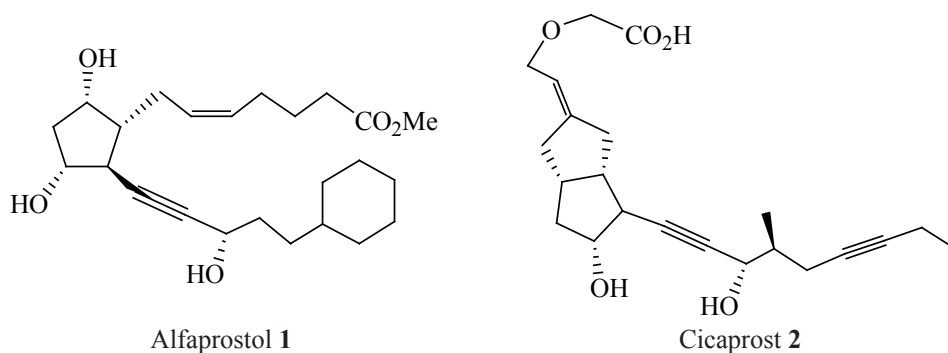


Рис. 1. Структуры ω -ацетиленового аналога ПГ **1** и простациклина **2**

продемонстрировали возможность альтернативного получения ω -арилокси-ПГ купратным способом, а именно путем сопряженного 1,4-присоединения к доступным 2-замещенным циклопентенонам [9] соответствующих смешанных литийкупратных реагентов [10, 11] с использованием пентинилмеди в качестве малоактивной компоненты.

Биологически активными и устойчивыми в отношении 15-ПГДГ являются также аналоги ПГ, содержащие в положении 13–14 вместо двойной тройную связь [12]. Среди них наиболее востребованы (рис. 1) производное ПГФ_{2 α} – Alfaprostol (**1**) [13] и аналог простациклина – Cicaprost (**2**) [14, 15]. Первый используется в ветеринарии в качестве лютеолитического средства, второй применяется в терапии легочных артериальных гипертензий.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что ПГ серии E (ПГЕ) являются одними из химически неустойчивых структур с легкой трансформацией за счет отщепления (даже при хранении) молекулы воды с образованием ПГ типа A с последующей изомеризацией их в ПГ серии C и далее B, склонных к образованию олигомерных продуктов с потерей стандартных видов активности ПГ [16].

Одним из подходов к повышению химической стабильности ПГЕ является синтез их 11-дезоксипродов. Примечательно, что в отсутствие 11-ОН группы молекула ПГ сохраняет биологическую активность, о чем свидетельствуют как литературные данные [7, 17], так и результаты наших исследований [18]. В литературе имеется значительное число примеров аналогов различных типов ПГ, среди которых немалый интерес представляют ω -арилоксианалоги 11-дезоксипродов ПГЕ₁ [19, 20].

Цель данной работы – синтез новых 11-дезоксипродов 13,14-дегидро-16-арилокси-ПГЕ₁ с использованием конвергентной купратной схемы, недавно успешно продемонстрированной на примере получения 13-ацетиленового аналога 11-дезоксипродов ПГЕ₁ и его 17-феноксипроизводного **3b** (рис. 2) [21].

Синтез новых ω -арилокси-ПГ **4a–d** осуществили согласно разработанной для **3a** методике. Ключевой стадией данного подхода является сопряженное 1,4-присоединение к циклопентенону **5** купратных ацетиленовых реагентов **6**, полученных из ранее нами синтезированных арилокси-содержащих ацетиленовых спиртов **7** (схема 1) [10].

Синтезированные с умеренными выходами (выход и конверсия не оптимизированы) и выде-

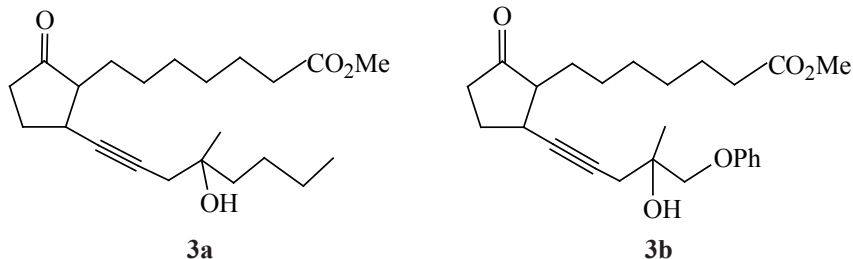
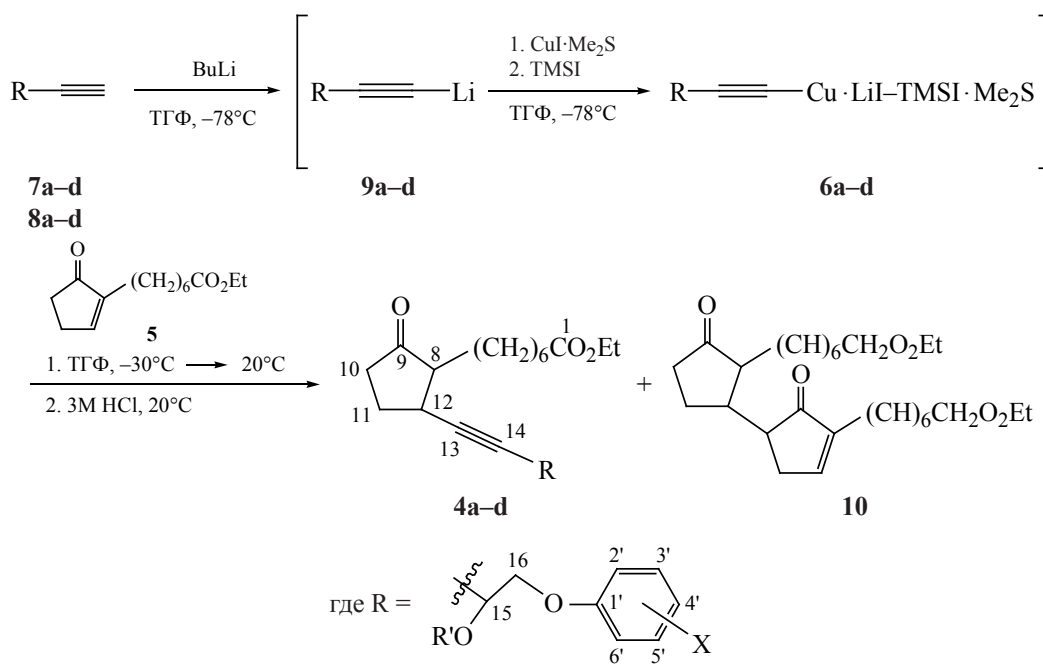


Рис. 2. Структуры ω -ацетиленовых аналогов 11-дезоксипродов ПГЕ₁ **3a, b**

Схема 1



R' = H (**4a-d**, **7a-d**), TMS (**6a-d**, **8a-d**); X = H (**a**), 4'-F (**b**), 3',4'-CF₃ (**c**), 2',4'-Cl₂ (**d**).

ленные колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир–этилацетат, 7:3) аналоги ПГ **4a-d** представляют собой маслообразные вещества желтого цвета, строение которых следует из спектральных данных (ИК, ЯМР ¹H и ¹³C и масс-спектры) и результатов элементного анализа.

Согласно данным ЯМР ¹H и ¹³C соединения **4a-d** являются смесью 8,12-*цис/транс*-изомеров. Следует отметить значительное отличие в результатах купратного синтеза ПГ с использованием алкенильных и ацетиленовых купратов: если в первом случае содержание 8,12-*цис*-изомеров обычно не превышало 5–10%, то во втором случае наблюдается образование значительных количеств 8,12-*цис*-изомерных ПГ (до 50%). Подобное снижение 8,12-*транс/цис*-селективности (до 35%) было отмечено нами и при получении 13,14-дидегидроаналогов 11-дезоксимизопростола [21]. Количественно это хорошо регистрируется в спектрах ЯМР ¹H по данным соотношения интегральных кривых протона H¹⁵. Наличие дизамещенной тройной связи в соединениях **4a-d** дополнительно подтверждается присутствием в их ИК спектрах полос поглощения в области 2100 см⁻¹.

Качественно наличие в реакционной смеси 8,12-*цис,транс*-изомеров ПГ регистрируется и в

спектрах ЯМР ¹³C синтезированных аналогов ПГ **4a-d** по дублированию сигналов углеродов C; наибольшая разница значений химических сдвигов достигается для углеродов тройной связи C¹³ и C¹⁴ нижней боковой цепи и углеродов пятичленного кольца, за исключением C⁹. Например, для соединения **4a** Δδ составляет 2.69 (C¹³), 2.37 (C¹⁴), 1.88 (C⁸), 1.39 (C¹¹), 1.64 (C¹⁰), и 1.39 (C¹²).

Следует отметить, что в реакции **4a** с циклопентеноном **5**, наряду с ожидаемым аддуктом **4a**, был выделен димер циклопентенона **10** (11%). Этот факт мы связываем с повышением основности Li-ацетиленида **6a**, что делает его способным енолизировать циклопентенон **5** и в варианте сопряженного 1,4-присоединения реагировать со следующей молекулой циклопентенона **5** с образованием димера **10**. В пользу образования димера **10** свидетельствуют и результаты экспериментов с ацетиленами, в которых вместо фенокси группы присутствовал этильный остаток; образования димера **10** в этом случае не наблюдали [22, 23].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры образцов получены на спектрометре IR Prestige-21 Shimadzu в тонком слое. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектроме-

трах Bruker AVANCE-500 с рабочими частотами 500.13 и 125.77 МГц соответственно, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры получены на приборе LCMS-2010EV (Shimadzu) и Thermo Finnigan MAT 95XP (ионизационное напряжение 70 эВ). Анализ методом ВЭЖХ проводили 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 использовали элюент состава ацетонитрил–вода, 1:1. Скорость потока составляла 1 мл/мин. Детектирование проводили при длине волны 215 нм.

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

По известным методикам были синтезированы арилоксисодержащие ацетиленовые спирты [8], 2-(6-этоксикарбонилгексил)циклопент-2-ен-1-он [9] и комплекс $\text{CuI} \times 0.75 \text{ Me}_2\text{S}$ [24, 25]. В работе использованы коммерчески доступные реагенты и растворители квалификации «ч», безводные растворители получали по стандартным методикам.

TMSI-Промотируемое сопряженное 1,4-присоединение алкинилмедных реагентов к 2-(6-этоксикарбонилгексил)циклопент-2-ен-1-ону (общая методика). К 7.5 ммоль ацетиленового производного **8** в 20 мл безводного ТГФ при перемешивании при -10°C добавляли 1.1 экв раствора (1.2 *n*-BuLi) в гексане. Раствор перемешивали 20 мин при -10°C , затем одной порцией добавляли 8.25 ммоль $\text{CuI} \times 0.75 \text{ Me}_2\text{S}$ и образующийся ацетиленид меди перемешивали 45 мин при -10°C . Затем температуру смеси понижали до -78°C , добавляли 7.5 ммоль Me_3SiI , перемешивали 5 мин при -78°C и добавляли 5 ммоль циклопентенона **5** 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 NH_4Cl . После перемешива-

ния в течение 30 мин при комнатной температуре в реакционную массу добавляли 2.5 мл 3 М раствора HCl (до pH 7.0), выдерживали 30 мин при 20°C и продукт реакции экстрагировали Et_2O (3×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали 5%-ным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, H_2O , насыщенным раствором NaCl , сушили Na_2SO_4 и концентрировали. Продукт очищали хроматографированием на колонке с силикагелем (петролейный эфир–этил-ацетат, 9:1–7:3).

Этиловый эфир 11-дезоксидегидроген-13,14-дегидро-16-феноксидетранор-ПГЕ₁ (EZ-4a). Из 0.16 г енона **5** и 0.24 г ацетиленового спирта **8a** получали 0.137 г соединения **4a** в виде смеси 8:12 изомеров с соотношением *E/Z* = 1:1, желтое масло, R_f 0.23 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3). Выход (конверсия), %: 99 (52). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3412 (ОН), 2128 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1736 ($\text{C}=\text{O}$), 1600, 1590 (C_6H_5), 691, 755, 1049, 1172, 1246 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$, $\text{Ar}-\text{O}-\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (в скобках указаны значения для *Z*-изомера): 1.19 т (3H, CH_3 , *J* 6.7 Гц), 1.27 уш.с (4H, 2CH_2), 1.34–1.50 м (2H, CH_2), 1.52–1.62 м (2H, CH_2), 1.76–1.88 м (1H, H^{11}), 1.93–2.03 м (1H, H^{11}), 2.04–2.17 м (1H, H^{10}), 2.25 т (2H, 2H^2 , *J* 7.5 Гц), 2.17–2.31 м (1H, H^{10}), 2.39 д.д. (1H, H^8 , *J*₁ 8.5, *J*₂ 19.4 Гц), 2.58–2.68 м (1H, H^{12}), 3.19 (3.29) (1/1) т (1H, ОН, *J* 6.8 Гц), 3.98–4.06 м (2H, H^{16}), 4.08 к (2H, CH_2 , *J* 7.0 Гц), 4.69 (4.74) м (1/1) (1H, H^{15}), 6.88 м (2H, H^3 , H^5), 6.94–7.24 м (3H, H^2 , H^4 , H^6). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (в скобках указаны значения для *Z*-изомера): 15.13 (15.13) (C^{18}), 25.68 (25.68) (C^3), 27.36 (27.10) (C^6), 28.37 (28.14) (C^4), 29.41 (29.41) (C^5), 34.19 (32.80) (C^{11}), 35.16 (35.16) (C^7), 35.35 (34.19) (C^{12}), 36.54 (36.54) (C^2), 38.18 (36.54) (C^{10}), 55.95 (54.07) (C^8), 61.15 (61.15) (C^{15}), 62.28 (62.28) (C^{17}), 72.60 (72.60) (C^{16}), 80.25 (82.62) (C^{14}), 88.56 (85.87) (C^{13}), 114.55 (114.55) (C^6), 114.55 (114.55) (C^2), 122.25 (122.25) (C^4), 130.42 (130.42) (C^3), 130.42 (130.42) (C^5), 159.19 (159.19) (C^1), 174.87 (174.87) (C^1), 218.98 (218.87) (C^9). Масс-спектр (ХИАД, 200 эВ), *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 401 (24) [$M + \text{H} - \text{H}_2\text{O}$]⁺, 383 (100) [$M + \text{H}$]⁺, 337 (100) [$M + \text{H}_2\text{O}$]⁺. Найдено, %: С 71.78; Н 8.25. $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_5$. Вычислено, %: С 71.97; Н 8.05.

Этиловый эфир 11-дезоксидегидроген-16-н-фторфеноксидетранор-ПГЕ₁ (EZ-4b). Из 0.16 г енона **5** и 0.25 г ацетиленового спирта **8b**

получали 0.13 г соединения **4b** в виде 8:12 изомеров в соотношении $E/Z = 1:1$, желтое масло, R_f 0.25 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3). Выход (конверсия), %: 88 (52). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3447 (ОН), 3085, 3065, 835 ($n\text{-C}_6\text{H}_4$), 2241 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1731 ($\text{C}=\text{O}$), 1507, 1249, 1208, 830 (Ar-O-C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (в скобках указаны значения для Z -изомера): 1.21 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.28 уш.с (4H, CH_2), 1.35–1.50 м (2H, CH_2), 1.53–1.62 м (2H, CH_2), 1.66–1.77 м (1H, H^{11}), 1.79–1.88 м (1H, H^{11}), 2.05–2.18 м (1H, H^{10}), 2.25, 2.23 т (2H, H^2 , J 7.5 Гц), 2.26–2.33 м (1H, H^{10}), 2.39 д.д (1H, H^8 , J_1 8.5, J_2 19.4 Гц), 2.62–2.69 м (1H, H^{12}), 3.19 (3.29) т (1/1) (1H, ОН, J 6.8 Гц), 3.98–4.06 м (2H, H^{16}), 4.08 к (2H, CH_2 , J 6.8 Гц), 4.69 (4.74) м (1/1) (1H, H^{15}), 6.82–4.87 м (2H, H^3 , H^5), 6.93–6.97 м (2H, H^2 , H^6). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (в скобках указаны значения для Z -изомера): 14.23 (14.23) (C^{18}), 24.76 (24.78) (C^3), 26.45 (26.19) (C^6), 27.47 (26.19) (C^4), 28.54 (28.03) (C^5), 29.13 (29.30) (C^{11}), 34.27 (34.27) (C^7), 35.32 (34.25) (C^{12}), 35.62 (35.53) (C^2), 37.28 (37.33) (C^{10}), 54.92 (53.21) (C^8), 60.27 (60.27) (C^{17}), 61.44 (61.37) (C^{15}), 71.79 (71.74) (C^4), 72.43 (72.46) (C^{16}), 81.47 (79.11) (C^{14}), 87.91 (85.25) (C^{13}), 115.90 (115.84) (C^3 , C^6), 116.02 (115.59) (C^2 , C^5), 158.55 (154.44) (C^1), 173.96 (173.78) (C^1), 217.90 (217.79) (C^9). Масс-спектр (ХИАД, 200 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 419 (40) $[M + \text{H}]^+$, 401 (100) $[M + \text{H} - \text{H}_2\text{O}]^+$, 391 (22) $[M + \text{H} - \text{C}_2\text{H}_5]^+$. Найдено, %: С 68.71; Н 7.33. $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{FO}_5$. Вычислено, %: С 68.88; Н 7.47.

Этиловый эфир 11-дезоксидегидродезокси-13,14-дегидро-16-м-трифторметилфенокси[17.18.19.20]тетранор-ПГЕ₁ (EZ-4c). Из 0.16 г енона **5** и 0.3 г ацетилен **8c** получали 0.11 г соединения **4c** в виде смеси 8:12 изомеров в соотношении $E/Z = 2:3$, желтое масло, R_f 0.24 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3). Выход (конверсия), %: 99 (36). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3459 (ОН), 2241 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1738 ($\text{C}=\text{O}$), 1329 (CF_3), 1242, 858 (Ar-O-C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (в скобках указаны значения для Z -изомера): 1.18 (1.21) т (2/3) (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.29 уш.с (4H, CH_2), 1.38–1.54 м (2H, CH_2), 1.53–1.65 м (2H, CH_2), 1.68–1.80 м (2H, CH_2), 1.78–1.88 м (1H, H^{11}), 1.95–2.08 м (1H, H^{11}), 2.15 м (1H, H^{10}), 2.25 т (2H, H^2 , J 7.5 Гц), 2.38–2.82 м (1H, H^{10}), 2.39 д.д (1H, H^8 , J_1 8.5, J_2 19.4 Гц), 2.62–2.69 м (1H, H^{12}), 3.19 (3.29) т (2/3) (1H, ОН, J 6.8 Гц), 3.98–4.06 м (1H, H^{16}), 4.08 к (1H, H^{16}), 4.69 (4.74) м (2/3) (1H, H^{15}),

6.82–6.87 м (2H, H^3 , H^5), 6.93–6.97 м (2H, H^2 , H^6). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (в скобках указаны значения для Z -изомера): 14.19 (14.19) (C^{18}), 24.85 (24.72) (C^3), 26.19 (2.43) (C^6), 27.44 (28.14) (C^4), 29.41 (28.92) (C^5), 34.19 (32.80) (C^{11}), 34.28 (34.23) (C^7), 33.34 (31.93) (C^{12}), 35.61 (35.61) (C^2), 37.26 (36.54) (C^{10}), 54.89 (53.19) (C^8), 60.26 (62.28) (C^{17}), 61.55 (61.27) (C^{15}), 72.94 (72.91) (C^{16}), 79.02 (81.38) (C^{14}), 88.10 (85.46) (C^{13}), 111.50 (111.50) (C^2), 111.53, 118.13, 124.88, 126.85 (CF_3), 114.55 (114.55) (C^6), 122.25 (122.25) (C^4), 130.42 (130.42) (C^5), 131.98 (131.98) (C^3), 158.40 (159.36) (C^1), 174.02 (174.02) (C^1), 217.84 (217.72) (C^9). Масс-спектр (ХИАД, 200 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 469 (100) $[M + \text{H}]^+$, 451 (65) $[M + \text{H} - \text{H}_2\text{O}]^+$. Найдено, %: С 68.71; Н 7.33. $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{FO}_5$. Вычислено, %: С 68.88; Н 7.47.

Этиловый эфир 11-дезоксидегидродезокси-13,14-дегидро-16-о,п-дихлорфенокси[17.18.19.20]тетранор-ПГЕ₁ (EZ-4d). Из 0.16 г енона **5** и 0.3 г ацетилен **8d** получали 0.16 г **4d** в виде смеси 8:12 изомеров с соотношением $E/Z = 2:3$, желтое масло, R_f 0.22 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3). Выход (конверсия), %: 75 (69). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3447 (ОН), 2241 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1740 ($\text{C}=\text{O}$), 1489, 1457 ($o,n\text{-C}_6\text{H}_3$), 1255, 1063 (Ar-O-C), 1115, 740 (Ar-Cl). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (в скобках указаны значения для Z -изомера): 1.23 т (3H, CH_3 , J 6.3 Гц), 1.25–1.35 уш.с (4H, CH_2), 1.37–1.50 м (2H, CH_2), 1.52–1.64 м (2H, CH_2), 1.68–1.78 м (1H, CH), 1.80–1.90 м (1H, CH^{11}), 2.05–2.18 м (2H, H^{10} , H^{11}), 2.25 т (3H, CH_3 , J 7.5 Гц), 2.23–2.36 м (1H, H^{10}), 2.39 д.д (1H, H^8 , J_1 8.5, J_2 19.4 Гц), 2.62–2.69 м (1H, H^{12}), 3.19 (3.29) т (2/3) (1H, ОН, J 6.8 Гц), 4.00–4.14 м (4H, 2H^{16} , OCH_2), 4.75 (4.79) м (2/3) (1H, H^{15}), 6.87 д.д (1H, H^6), 7.18 д.д (1H, H^5 , J_1 8.8, J_2 2.4 Гц), 7.36 т (1H, H^5 , J 2.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (в скобках указаны значения для Z -изомера): 14.14 (14.14) (C^{18}), 24.76 (24.76) (C^3), 26.47 (26.45) (C^6), 27.46 (26.23) (C^4), 28.52 (28.00) (C^5), 29.10 (29.30) (C^{11}), 33.28 (31.92) (C^7), 33.27 (30.02) (C^{12}), 35.62 (35.53) (C^2), 37.31 (35.65) (C^{10}), 54.91 (53.21) (C^8), 61.31 (61.31) (C^{15}), 60.29 (60.29) (C^{17}), 73.32 (73.28) (C^{16}), 78.68 (81.02) (C^{14}), 88.15 (85.50) (C^{13}), 115.16 (115.16) (C^6), 124.48 (124.48) (C^4), 127.71 (127.71) (C^5), 130.14 (130.14) (C^2), 130.14 (130.14) (C^3), 152.78 (152.78) (C^1), 174.04 (174.04) (C^1), 217.95 (217.85) (C^9). Масс-спектр

(ХИАД, 200 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 469 (100) $[M + H]^+$, 451 (80) $[M + H - H_2O]^+$. Найдено, %: С 61.25; Н 6.30. $C_{24}H_{32}O_5$. Вычислено, %: С 61.41; Н 6.44.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На примере синтеза 16-арилокси-13,14-дегидропроизводных простагландинов 11-дезоксиряда расширен синтетический потенциал литийкупратного варианта одностадийного формирования ω -цепи посредством сопряженного 1,4-присоединения ацетиленовых купратов – эквивалентов ω -цепи – к циклопентеноновым блокам с боковой α -цепью ПГ.

Показано, что значительно расширить круг вводимых органических радикалов, а именно введение малоактивного, ранее считавшегося «нетранспортабельным», алкинильного радикала возможно при использовании TMSI в качестве активирующей добавки и комплекса $CuI-0.75 Me_2S$ в качестве источника меди в литийкупратах.

Отмечено снижение 8,12-*транс/цис*-селективности купратного синтеза ПГ с использованием ацетиленовых купратов; реакции протекают с образованием значительных количеств 8,12-*цис*-изомерных ПГ (до 35–50%), в отличие от алкенильных купратов, где содержание 8,12-*цис*-изомеров обычно не превышает 5–10%.

Синтезированные этиловые эфиры 13,14-дегидро-16-арилоксипроизводных 11-дезоксипростагландина E_1 представляют интерес как потенциально фармакологически активные простагландины, а также в качестве субстратов для получения ацетиленовых комплексов кобальта с возможной цитотоксичностью.

БЛАГОДАРНОСТИ

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме № 122031400261-4 госзадания.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Иванова Надежда Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3101-1285>

Шавалеева Гульназ Абдулхаевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1345-9139>

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Nelson N.A., Kelly R.S., Jonson R.A. *Chem. Eng. News.* **1982**, 30–44. doi 10.1021/CEN-V060N033.P030
- Collins P.W. *Med. Res. Rev.* **1990**, 10, 149–172. doi 10.1002/med.2610100202
- Peng H., Chen F.-Er. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 6281–6301. doi 10.1039/c7ob01341h
- Das S., Chandrasekhar S., Yadav J.S. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 3286–3337. doi 10.1021/cr068365a
- 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
- Binder D., Bowler J., Brown E.D., Crossley N.S., Hutton J., Senior M., Slater L., Wilkinson P.W., Wright N.C.A. *Prostaglandins.* **1974**, 5, 87–90. doi 10.1016/S0090-6980(74)80044-4
- Crossley N.S. *Prostaglandins.* **1975**, 10, 5–17. doi 10.1016/0090-6980(75)90090-8
- Толстикова Г.А., Мифтахов М.С., Данилова Н.А., Галин Ф.З. *ЖОрХ.* **1983**, 19, 1857–1866. [Tolstikov G.A., Miftakhov M.S., Danilova N.A., Galin F.Z. *Russ. J. Org. Chem.* **1983**, 19, 1857–1866.]
- Бокалдере Р.П., Лиепиня А.Я., Лоза Э.В., Лоля Д.О., Фрейманис Я.Ф. *ЖОрХ.* **1981**, 17, 2371–2376. [Bokaldere R.P., Liepinya A.Ya., Loza E.V., Lolya D.O., Freimanis Ya.F. *Russ. J. Org. Chem.* **1981**, 17, 2371–2376.]
- Толстикова Г.А., Данилова Н.А., Мифтахов М.С., Лопп М.И., Лилле Ю.Э. *Докл. АН СССР*, **1983**, 272, 619–621. [Tolstikov G.A., Danilova N.A., Miftakhov M.S., Lopp M.I., Lille Yu.E. *Dokl. Akad. Nauk SSSR.* **1983**, 272, 619–621.]
- Толстикова Г.А., Мифтахов М.С., Данилова Н.А., Шитикова О.В. *ЖОрХ*, **1985**, 21, 82–90. [Tolstikov G.A., Miftakhov M.S., Danilova N.A., Shitikova O.V. *Russ. J. Org. Chem.* **1985**, 21, 82–90.]
- Monteiro S., Paraskevopoulou J., Imramovsky A. *Chem. Select.* **2019**, 4, 11247–11255. doi 10.1002/slct201902679
- Ash R.W., Heap R.B. *J. Agric. Sci. Camb.* **1973**, 81, 365–368. doi 10.1017/S0021859600059049

14. 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
15. Schneider M.R., Schimer M., Lichtner R.B., Graf H. *Breast Cancer Res. Treat.* **1996**, *38*, 133–141. doi 10.1007/BF01803791
16. Naora H., Ohnuki T., Nakamura A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 2859–2863. doi 10.1246/bcsj.61.2859
17. Broughton B.J., Caton M.P.L., Cofee E.C.J., Hambling D.J., Palfreyman M.P., Witnal M.T., Walridge K.A.H. *Prostaglandins.* **1980**, *19*, 559–575. doi 10.1016/S0090-6980(80)80006-2
18. Мифтахов М.С. Дис. ... докт. хим. наук, Москва, **1987**.
19. Banerjee A.K., Broughton B.J., Burton T.S., Caton M.P.L., Christmass A.J., Coffee E.C.J., Crowshaw K., Hardy C.J., Heazell M.A., Palfreyman M.N., Parker T., Saunders L.S., Stuttle K.A.J. *Prostaglandins.* **1981**, *22*, 167–182.
20. Caton M.P.L., Cofee E.C.J., Hambling D.J., Hardy C.J., Palfreyman M.N. *Prostaglandins.* **1984**, *27*, 761–770. doi 10.1016/0090-6980(81)90032-0
21. Иванова Н.А., Шавалеева Г.А., Мифтахов М.С. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 1180–1186. [Ivanova N.A., Shavaleeva G.A., Miftakhov M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1–6.] doi 10.31857/S0514749220080030
22. Кориц В.П. Дис. ... канд. хим. наук, Рига, **1985**.
23. Иванова Н.А., Шайнурова А.М., Мифтахов М.С. *Хим.-фарм. ж.* **1998**, *32*, 39–40. [Ivanova N.A., Shainurova A.M., Miftakhov M.S. *Pharm. Chem. J.* **1998**, *32*, 325–326.] doi 10.1007/BF02580520
24. House H.O., Chu C.-Y., Wilkins J.M., Umen M.J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1460–1469. doi 10.1021/jo00898a019
25. Eriksson M., Iliefski T., Nilsson M., Olsson Th. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 182–187. doi 10.1021/jo960393d

Synthesis of Ethyl Ethers 13,14-Dehydro-16-aryloxy-11-deoxyprostaglandin E₁

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

Ufa Institute of Chemistry, UFIC RAS, prosp. Oktyabrya, 69, Ufa, 450054 Russia

*e-mail: gushavaleeva@mail.ru

**e-mail: tsynth@anrb.ru

Received October 25, 2021; revised November 16, 2021; accepted November 18, 2021

Conjugated 1,4-addition of cuprate reagents obtained from trimethylsilyl esters of 3-hydroxy-4-aryloxybutins-1 to 2-(6-ethoxycarbonylhexyl)cyclopent-2-en-1-on were synthesized the corresponding 13,14-dehydro-16-aryloxy-11-deoxyprostaglandins E₁ in the form of 8,12-*cis/trans*-isomeric mixtures.

Keywords: prostaglandin, cuprate synthesis, 2-(6-ethoxycarbonylhexyl)-cyclopent-2-ene-1-on, aryloxybutins, 13,14-dehydro-16-aryloxy-11-deoxy-PGE₁, 8,12-*cis/trans*-isomerism