

УДК 547.66+547.915

СИНТЕЗ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА 11-ДЕЗОКСИ-13,14-ДИДЕГИДРО-17-МЕТИЛ-20-НОРПРОСТАГЛАНДИНА B₁-АНАЛОГА МИЗОПРОСТОЛА

© 2024 г. Н. А. Иванова, Г. А. Шавалеева*, Л. В. Спирихин, М. С. Мифтахов

Уфимский институт химии — обособленное структурное подразделение
ФГБНУ “Уфимского федерального исследовательского центра РАН”,
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71

*e-mail: gushavaleeva@mail.ru

Поступила в редакцию 25.01.2024 г.

После доработки 11.02.2024 г.

Принята к публикации 13.02.2024 г.

1,2-Присоединением к кетогруппе этил(5-оксоциклопент-1-енил)гептеноата литийпроизводного 4-гидрокси-4,5-диметилгептина-1 с последующей *in situ* окислительной изомеризацией образующегося аддукта получен этиловый эфир 11-дезоксис-13,14-дидегидро-17-метил-20-нор-простагладина B₁ (PGB₁).

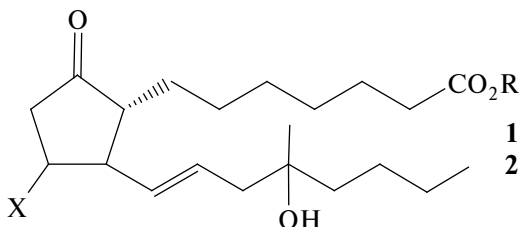
Ключевые слова: циклопентеноны, ацетилениды лития, 1,2-присоединение, окисление с аллиловым переносом, PGB₁

DOI: 10.31857/S0514749224090034, EDN: QNXXPI

ВВЕДЕНИЕ

ω-Метилсодержащие аналоги простагландинов (PG), в частности, 16-метил- и 16-гем-диметилпроизводные простагладина E₁ (PGE₁), успешно противостоят разрушающему действию энзима 15-простагландиндегидрогеназы и применяются как антисекреторные средства [1–3]. Среди них особо следует отметить (±)-мизопро-стол (1) [4], первый клинически используемый аналог PG, на основе которого созданы препара-

ты, эффективные в терапии и профилактике язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, вызванной применением нестероидных противовоспалительных средств. “Второе рождение” мизопро-стол получил после обнаружения у него утеротонических и абортивных свойств и последующего внедрения в акушерско-гинекологическую практику для проведения терапевтического аборта на ранних сроках беременности и стимуляции зрелых родов [4].



1. Мизопро-стол (R = Me, X = OH)
2. 11-дезоксисмизопро-стол (R = Et, X = H)

Однако мизопростол не лишен недостатков. Одним из “узких мест” при клиническом использовании мизопростола является химическая нестабильность и широта спектра физиологической активности [5]. В ходе поиска химически более стабильных и селективно действующих аналогов мизопростола ранее нами был синтезирован его 11-дезоксипростанол 2, который проявил сопоставимую с мизопростолом специфическую утеротоническую активность при большей химической стабильности и меньшей токсичности [6]. Попытки повысить химическую стабильность молекулы мизопростола, уменьшить число побочных эффектов и поиск альтернативных возможностей его использования привели к синтезу ряда аналогов. Для выяснения закономерностей соотношения “структура–активность” изучено влияние строения боковых цепей: длины, отсутствия/наличия ненасыщенности (двойная или тройная связь), ее положения и геометрии (*E/Z*), положения и стереохимии заместителей в цикlopентановом фрагменте молекулы, наличия/отсутствия заместителей и др.

Подтверждено значение 13,14-*транс*-двойной связи для проявления мизопростолом

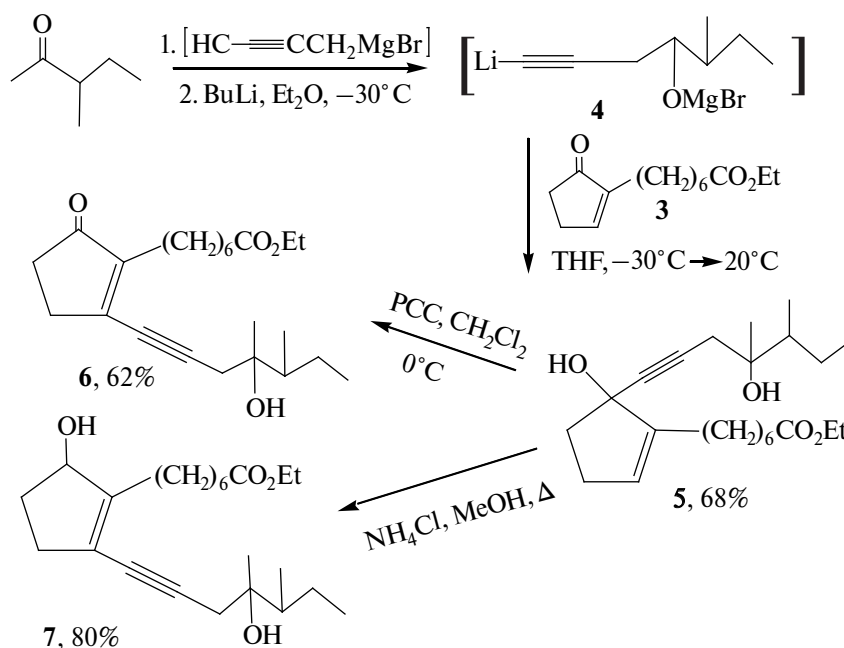
бронхолитической активности; его 13,14-*цис*-аналог оказался неактивным [7–9]. Также показано, что, хотя единственным биологически активным изомером мизопростола из 4 образующихся в ходе синтеза является изомер с природной (11*R*,16*S*)-конфигурацией хиральных центров, тем не менее в качестве лекарственного препарата применяется смесь 4 изомеров. Это объясняется, с одной стороны, отсутствием значительных побочных эффектов других изомеров и практическими трудностями получения единственного изомера, а с другой — итоговой возможностью эпитеризации в кислой среде желудка [10,11].

На основе доступного ключевого цикlopентенонового блока 3 мы разработали синтез новых аналогов мизопростола Б-типа (PGB₁) с тройной связью в положении 13,14 [12]. Последние привлекают внимание потенциальными возможностями проявления противораковых свойств, которые по аналогии можно усилить комплексообразованием с Co₂(CO)₈ [13].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе с использованием предложенного нами ранее двухстадийного варианта

Схема



селективного введения ω -цепи, включающего стадии 1,2-присоединения к кетогруппе циклопентенона **3** литийпроизводного ацетиленового эквивалента ω -цепи **4** и окислительной изомеризации при действии пиридиния хлорхромата (PCC) на третичный спирт **5**, синтезировали новый аналог мизопроста — этиловый эфир 11-дезоксидеидро-13,14-дидегидро-17-метил-20-нор-PGB₁ (**6**) (схема).

Модифицировав методику, а именно последовательным взаимодействием метилизобутилкетона с бромидом пропаргилмагния и далее с *n*-BuLi нам удалось *in situ* получить литийпроизводное **4**, взаимодействие которого с циклопентеноном **3** дало желаемый аддукт 1,2-присоединения **5** в режиме *one pot*, минуя несколько стадий: выделения, защиты гидроксильной группы и очистки промежуточных продуктов. Последующая окислительная изомеризация соединения **5** с использованием PCC привела к целевому аналогу **6**. Кипячением аддукта 1,2-присоединения **5** и NH₄Cl в метаноле получен 20-нор-аналог **7**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрофотометре “Shimadzu IR Prestige-21” (Япония) в пленке или вазелиновом масле. Спектры ЯМР записаны на спектрометре “Bruker AVANCE-500” (Германия) [рабочие частоты 500.13 МГц (¹H) и 125.77 МГц (¹³C)] в ацетоне-*d*₆. В спектре ЯМР ¹³C за внутренний стандарт принято значение сигнала ацетона-*d*₆ ($\delta_{\text{с}}$ 28.83 м.д.), в спектре ЯМР ¹H — значение сигналов остаточных протонов в ацетоне-*d*₆ (δ_{H} 2.07 м.д.). Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе “EuroEA 3000” (Италия). Масс-спектры ионизации электрораспылением (ИЭР, ESI [electrospray ionization]) получены на ВЭЖХ масс-спектрометре “LCMS-2010EV” (Shimadzu) (Япония) (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. Ход реакций контролировали методом ТСХ на пластинках “Sorbfil

ПТСХ-АФ-А” (Россия) с обнаружением веществ с помощью 10%-ного раствора анисового альдегида в этаноле с добавкой серной кислоты с последующим нагреванием до 100–120°C. Продукты реакции выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле фирмы Macherey-Nagel (Германия) 60 (0.063–0.2 мм, 70–230 меш).

Этил-7-[5-гидрокси-5-(4-гидрокси-4,5-диметилгепт-1-ин-1-ил)циклопентен-1-ен-1-ил]-гептаноат (5). К перемешиваемой в атмосфере аргона суспензии, содержащей 0.09 г (3.7 мг-ат) магния, 1 мг HgCl₂ в 10 мл безводного эфира прибавляли 0.40 г (3.4 ммоль) бромистого пропаргила в 5 мл безводного эфира. Образующийся раствор пропенилмагния бромидом охлаждали до –20°C и при перемешивании по каплям прибавляли 0.22 г (2.2 ммоль) метилизобутилкетона в 5 мл эфира. После прибавления смесь перемешивали 1.5 ч при комнатной температуре, охлаждали до –30°C, по каплям добавляли раствор 1.23 мл 2.18 н. BuLi (2.7 ммоль), температуру реакционной массы постепенно повышали до комнатной и перемешивали смесь в течение 2 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до –30°C, по каплям добавляли раствор 0.50 г (2.1 ммоль) циклопентенона **3** в 7 мл безводного ТГФ и перемешивали 30 мин при этой температуре, затем 1 ч — при комнатной температуре, затем вновь охлаждали до –10°C и добавляли 15 мл насыщенного раствора NH₄Cl. Продукт реакции экстрагировали Et₂O (3x30 мл), объединённые органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl, сушили MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO₂ (петролейный эфир—этилацетат, 7:3). Выход соединения **5** 0.55 г (68%), *R*_f 0.55 (петролейный эфир—этилацетат, 7:3). ИК спектр, ν , см⁻¹ 3400 (ОН), 2216 (C≡C), 1735 (O=C=O). Спектр ЯМР ¹H ((CD₃)₂CO, 500 МГц), δ , м.д.: 0.9 т (3H, H¹⁹, *J* 7.0 Гц), 1.19 т (3H, H²¹, *J* 7.1 Гц), 1.31 д (3H, C¹⁷CH₃, *J* 7.0 Гц), 1.26–1.35 м (4H, H^{4,5}), 1.37 с (3H, C¹⁶CH₃), 1.45–1.50 м (2H, H³), 1.51–1.63 м (6H, H^{6,7,18}), 2.04 кв.д (1H, H¹⁷, *J* 7.0 и 2.3 Гц), 2.20 м (1H, H¹¹_а), 2.21–2.30 м (3H, 2H¹⁰, H¹¹_в), 2.26 д (1H, H¹⁵_в, *J* 9.6 Гц), 2.31 д (1H, H¹⁵_а, *J* 9.6 Гц),

3.33 уш.с (1Н, ОН), 4.06 к (2Н, Н²⁰, J 7.0 Гц), 5.54 с (1Н, Н¹²). Спектр ЯМР ¹³С ((CD₃)₂СО, 125 МГц), δ , м.д.: 13.57 (C¹⁹), 13.62 (C²¹), 23.72 (C³), 24.50 (C¹⁸), 26.45 (C¹⁷CH₃), 29.83 (C¹⁶CH₃), 28.59 (C⁴), 28.62 (C⁶), 29.09 (C⁵), 29.39 (C¹¹), 30.47 (C⁷), 32.43 (C¹⁵), 33.65 (C²), 37.05 (C¹⁰), 45.88 (C¹⁷), 59.48 (C²⁰), 71.09 (C⁹), 79.28 (C¹⁶), 86.89 (C¹⁴), 111.98 (C¹³), 145.84 (C⁸), 156.57 (C¹²), 172.80 (C¹). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 361 (100) [$M + H - H_2O$]⁺. Найдено, %: С 72.95; Н 10.08. C₂₃H₃₈O₄. Вычислено, %: С 72.98; Н 10.13.

Этил-7-[2-(4-гидрокси-4,5-диметилгепт-1-ин-1-ил)-5-оксоциклопентен-1-ен-1-ил]гептаноат (6). К интенсивно перемешиваемой суспензии 0.12 г (0.57 ммоль) РСС в 10 мл CH₂Cl₂ при 0°C добавляли раствор 0.10 г (0.09 ммоль) соединения **5** в 7 мл CH₂Cl₂. Реакционную массу перемешивали 30 мин при 0°C, затем 2 ч при комнатной температуре, фильтровали, упаривали и остаток очищали на колонке с SiO₂ (петролейный эфир—этилацетат, 9:1). Выход соединения **6** 0.06 г (62%), желтое маслообразное вещество, R_f 0.22 (петролейный эфир—этилацетат, 7:3). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3277 (ОН), 2219 (C≡C), 1736 (O—C=O), 1701 (C=O), 1612 (O=C—C=C). Спектр ЯМР ¹Н ((CD₃)₂СО, 500 МГц), δ , м.д.: 0.89 д (3Н, C¹⁷CH₃, J 7.1 Гц), 0.92 т (3Н, Н¹⁹, J 7.1 Гц), 1.18 с и 1.20 с (3Н, C¹⁶CH₃), 1.21 т (3Н, Н²¹, J 7.1 Гц), 1.25—1.32 м (4Н, Н^{4,5}), 1.42 кв.д (2Н, Н¹⁸, J 7.1 и 3.5 Гц), 1.50—1.60 м (4Н, Н^{3,6}), 1.74 кв.д (1Н, Н¹⁷, J 7.1 и 3.5 Гц), 2.21 т (2Н, Н⁷, J 7.1 Гц), 2.23 т (2Н, Н², J 7.1 Гц), 2.37 м (2Н, Н¹⁵), 2.52—2.57 м (2Н, Н¹¹), 2.65—2.67 м (2Н, Н¹⁰), 4.07 к (2Н, Н²⁰, J 7.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³С ((CD₃)₂СО, 125 МГц), δ , м.д.: 12.70 (C¹⁹), 14.18 (C²¹), 22.93 (C¹⁷—CH₃), 23.56 (C¹⁶—CH₃), 24.44 (C³), 24.80 (C¹⁸), 27.71 (C⁷), 28.82 (C⁶), 29.15 (C⁴), 30.35 (C⁵), 32.06 (C¹⁵), 32.58 (C¹¹), 34.08 (C²), 34.27 (C¹⁰), 44.02 (C¹⁷), 60.14 (C²⁰), 74.42 (C¹⁶), 79.48 (C¹³), 103.99 (C¹⁴), 148.09 (C¹²), 150.88 (C⁸), 173.86 (C¹), 209.10 (C⁹). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 377 (100) [$M + H$]. Найдено, %: С 72.92; Н 10.10. C₂₃H₃₆O₄. Вычислено, %: С 72.98; Н 10.12.

Этил-7-[2-(4-гидрокси-4,5-диметилгепт-1-ин-1-ил)-5-гидроксициклопентен-1-ен-1-ил]гептаноат (7). Смесь 0.10 г (0.26 ммоль) соединения **5**, 0.30 г NH₄Cl в 10 мл безводного MeOH ки-

пятили 3 ч (контроль ТСХ). Реакционную смесь охлаждали, метанол упаривали, добавляли 30 мл эфира, промывали водой, насыщенным раствором NaCl, сушили MgSO₄ и концентрировали. Полученный остаток хроматографировали на колонке с SiO₂ (петролейный эфир—этилацетат, 9:1). Выход соединения **7** 0.08 г (80%). R_f 0.42 (петролейный эфир—этилацетат, 7:3). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3452 (ОН), 2120 (C≡C), 1730 (O—C=O). Спектр ЯМР ¹Н ((CD₃)₂СО, 500 МГц), δ , м.д.: 0.91 т (3Н, Н¹⁹, J 7.2 Гц), 0.95 д (3Н, C¹⁷CH₃, J 7.2 Гц), 1.18 т (3Н, Н²¹, J 7.1 Гц), 1.20 с (3Н, C¹⁶CH₃), 1.27—1.37 м (7Н, Н^{3,4,5,6}), 1.43 кв.д (2Н, Н¹⁸, J 7.2 и 3.6 Гц), 1.74 кв.д (1Н, Н¹⁷, J 7.2 и 3.5 Гц), 2.10—2.27 м (2Н, Н^{11,10}), 2.26 т (2Н, Н², J 7.5 Гц), 2.30—2.50 м (2Н, Н^{10,11}), 2.52 д (1Н, Н¹⁵, J 15.6 Гц), 2.57 д (1Н, Н^{15,11}, J 15.6 Гц), 4.05 к (2Н, Н²⁰, J 7.1 Гц), 4.37 т (1Н, Н⁹, J 7.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³С ((CD₃)₂СО, 125 МГц), δ , м.д.: 13.06 (C¹⁹), 14.18 (C²¹), 22.93 (C¹⁷CH₃), 23.56 (C¹⁶CH₃), 24.44 (C³), 24.50 (C¹⁸), 27.71 (C⁶), 28.63 (C⁷), 29.13 (C⁴), 30.35 (C⁵), 32.06 (C¹¹), 32.58 (C¹⁵), 34.08 (C²), 34.27 (C¹⁰), 44.03 (C¹⁷), 60.14 (C²⁰), 79.48 (C¹³), 74.92 (C¹⁶), 103.98 (C¹⁴), 148.13 (C¹²), 150.88 (C⁸), 173.86 (C¹), 209.10 (C⁹). Найдено, %: С 72.95; Н 10.15. C₂₃H₃₈O₄. Вычислено, %: С 72.98; Н 10.12.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенный вариант быстрого конструирования структур РGV имеет общий характер, а полученные соединения **6**, **7** представляют интерес как потенциально биологически активные вещества и полезны для изучения зависимости “структура—активность”.

БЛАГОДАРНОСТИ

Спектры (ЯМР, ИК, масс) записаны на оборудовании ЦКП “Химия” УФИХ РАН и РЦКП “Агидель” УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме гос. задания № 122031400261-4 “Дизайн и синтез биоактивных природных и не природных циклопентанов, гетероциклов, эпотилов и аналогов” и № 123011300044-5 “Установление структуры,

состава и физико-химических характеристик органических, биоорганических, полимерных молекул и их комплексов с ионами металлов и фармаконами методами хроматографии, масс-спектрометрии, ИК, УФ, ЭПР, ЯМР-спектроскопии и вычислительной химии”

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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>

Спирихин Леонид Васильевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3163-882X>

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Collins P.W., Djuric S.W. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1533–1564. doi 10.1021/cr00020a007
2. Peng H., Chen F-E. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 6281–6301. doi 10.1039/c7ob01341h
3. Collins P.W., Djuric S.W. *Chem. Rev.* **2003**, 93, 1534–1537. doi 10.1021/cr00020a007
4. Bindra J.S., Bindra R. *Prostaglandin synthesis*. New York: Academic Press. **1977**, 187.
5. Сапожникова Т.А., Зарудий Ф.С., Габдрахманова С.Ф., Хисамутдинова Р.Ю., Мака-

- ра Н.С., Иванова Н.А., Мифтахов М.С., Батталова М.О. *Эксперим. и клин. фармакол.* **2017**, 80, 35–44. [Sapozhnikova T.A., Zarudii F.S., Gabdrakhmanova S.F., Khisamutdinova R.Yu., Makara N.S., Ivanova N.A., Miftakhov M.S., Battalova M.O. *Eksperimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya*, **2017**, 80, 35–44.] doi 10.30906/0869-2092-2017-80-8-35-44
6. Иванова Н.А., Шайнурова А.М., Мифтахов М.С. *Хим.-фарм. ж.*, **1998**, 6, 39–40. [Ivanova N.A., Shainurova A.M., Miftakhov M.S. *Pharm. Chem. J.* **1998**, 32, 325–326.] doi 10.1007/BF02580520
7. Chen S-M.L., Grudzinskas C.V., Dessy F. *Prostaglandins*. **1979**, 17, 707–717. doi 10.1016/s0090-6980(79)80042-8
8. Collins P.W., Dajani E.Z., Driskill D.R., Bruhn M.S., Jung C.J., Pappo R. *J. Med. Chem.* **1977**, 20, 1152–1159. doi 10.1021/jm00219a008
9. Collins P.W., Dajani E.Z., Pappo R., Gasiecki A.F., Bianchi R.G., Woods E.M. *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 786–790. doi 10.1021/jm00360a002
10. Terinek M., Kozmik V., Palecek J. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1997**, 62, 1325–1341. doi 10.1135/cccc19971325
11. Harikrishna M., Mohan H.R., Dube P.K., Subbaraju G.V. *Synth. Commun.* **2009**, 39, 2763–2775. doi 10.1080/00397910802664228
12. Иванова Н.А., Шавалеева Г.А., Мифтахов М.С. *ЖОрХ.* **2020**, 56, 472–475. [Ivanova N.A., Shavaleeva G.A., Miftakhov M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 540–543.] doi 10.1134/s1070428020030288
13. Иванова Н.А., Шавалеева Г.А., Фазлиахметова И.Б., Мифтахов М.С. *ЖОрХ.* **2020**, 56, 631–635. [Ivanova N.A. Shavaleeva G.A., Fazliakhmetova I.B., Miftakhov M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 708–711.] doi 10.1134/s1070428020040211

Synthesis of Ethyl Ester of 11-Deoxy-13,14-didehydro-17-methyl-20-norprostaglandin B₁-Analog of Misoprostol

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

*Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences (UIC UFRC RAS),
prosp. Oktabrya, 71, Ufa, 450054 Russia*

**e-mail: gushavaleeva@mail.ru*

Received January 25, 2024; revised February 11, 2024; accepted February 13, 2024

By 1,2-addition to the keto group ethyl-(5-oxocyclopent-1-enyl)heptenoate lithium acetylenide from 4-hydroxy-4,5-dimethylheptin-1, followed by oxidative isomerization of the resulting adduct with PCC was obtained ethyl ester 11-deoxy-13,14-didehydro-17-methyl-20-nor-prostaglandin B₁.

Keywords: cyclopentenones, lithium acetylenides, 1,2-addition oxidation with allylic transfer, PGB₁