

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук
(УФИЦ РАН)

Уфимский Институт химии - обособленное структурное подразделение
Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского
федерального исследовательского центра Российской академии наук
(УФИХ УФИЦ РАН)

На правах рукописи



Загитов Вадим Венерович

**СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ
ПРОСТАНОИДОВ J,E-ТИПА ИЗ КЛОПРОСТЕНОЛА**

1.4.3. Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук, профессор
Мифтахов М.С.

Уфа – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

Оглавление	2
Введение	4
Глава 1 Литературный обзор Синтезы и биологическая активность некоторых природных и синтетических простагландинов	9
1.1 Биосинтез PG	9
1.2 Биологическая активность природных и синтетических PG.....	10
1.3 Простагландины с ароматическим фрагментом в ω -цепи	11
1.4 Кросс-сопряженные циклопентеновые простагландины.....	13
1.5 Синтезы некоторых практически важных PG с ароматическим фрагментом..	13
1.5.1 Простой и эффективный синтез латанопроста из хирального лактон диола Кори	14
1.5.2 Усовершенствованный и эффективный способ получения (+)-клопростенола	15
1.5.3 Синтез тафлупроста с применением асимметричной реакции Сузуки-Миаура.....	18
1.5.4 Асимметричная реакция Сузуки-Миаура в синтезе простагландинов PGF _{2α}	20
1.5.5 Асимметрический синтез лактона Кори и латанопроста.....	22
1.5.6 Хемозэнзиматический полный синтез клопростенола, биматопроста и флупростенола.....	25
1.6 Некоторые синтетические подходы к циклопентеновым простагландинам	27
1.6.1 Полный синтез простагландина Δ^{12} -PGJ ₃	27
1.6.2 Полный синтез Δ^{12} -PGJ ₃ из янтарного альдегида.....	32
1.6.3 Синтез суPG с использованием стереонаправленного метатезиса.....	35
1.7 Заключение	37
Глава 2 Обсуждение результатов	38
2.1 Аналоги клопростенола в терапии глаукомы.....	38
2.1.1 Синтез фторированных аналогов клопростенола.....	38
2.1.2 Биологическая активность фторированных аналогов клопростенола	43
2.2 Аналоги клопростенола для использования в гинекологии	46
2.2.1 Синтез PGE ₂ аналога клопростенола	46
2.2.2 Биологическая активность PGE ₂ аналогов клопростенола.....	47

2.3 Кросс-сопряженные циклопентеновые аналоги клопростенола.....	49
2.3.1 Синтез кросс-сопряженных циклопентеновых аналогов клопростенола	49
2.3.2 Биологическая активность кросс-сопряженных циклопентеновых аналогов клопростенола	58
2.4 Некоторые превращения молекулы клопростенола	59
2.4.1 11,13-Диеноновый аналог клопростенола.....	59
2.4.2 Продукт Тсуджи-Троста.....	61
2.4.3 Некоторые превращения клопростенола.....	63
Глава 3 Экспериментальная часть	65
3.1 Описание эксперимента к разделу 2.1	66
3.2 Описание эксперимента к разделу 2.2	79
3.3 Описание эксперимента к разделу 2.3	82
3.4 Описание эксперимента к разделу 2.4	104
Заключение	113
Выводы	114
Список сокращений	116
Литература	119
Приложение А	129
Приложение Б	135
Приложение В.....	139

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Простагландины являются физиологически важными мессенджерами, без которых невозможно нормальное функционирование живого организма. Они содержатся в подавляющем большинстве тканей и клеток животных и человека. Природные простагландины находят применение в терапии язвенных патологий, в офтальмологии, лечении сердечно-сосудистых болезней и в гинекологии. Так, простагландины PGE₂ и PGF_{2α} используются для подготовки к родам и регуляции родовой деятельности у женщин[1].

Отличительной особенностью простагландинов, называемых также локальными гормонами, является их низкая стабильность из-за быстрого метаболического распада *in vivo*. Целенаправленные изменения в структуре молекулы простагландина, а именно ω-цепи позволяет значительно увеличить общую стабильность молекулы, как следствие время ее неизменного пребывания в организме, а значит и увеличить интенсивность биологического воздействия. Одним из вариантов модифицирования является введение в ω-цепь ароматических фрагментов, благодаря чему получается стабилизировать гидроксильную группу при C-15 и улучшить показатели связывания с активными центрами рецепторов.

Научно-квалификационная работа выполнена в лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов в соответствии с планом научно-исследовательских работ УФИХ УФИЦ РАН по теме «Дизайн и синтез биоактивных природных и неприродных циклопентаноидов, гетероциклов, эпотилонов и аналогов [проект № 122031400261-4]» при финансовой поддержке гранта РБ «Синтез и исследование новых простагландинов антиракового и антиглаукомного действия [проект № 11ГР]» и гранта РФФИ «Аспиранты» «Клопростенол и производные. F/J переход и новые кросс-сопряженные циклопентановые простагландины с ω-(м-хлорфеноксид)-замещением [проект № 20-33-90114]». Физико-химические анализы выполнены на оборудовании Центра коллективного пользования «Химия» УФИХ УФИЦ РАН и Центра коллективного пользования «Агидель» УФИЦ РАН.

Степень разработанности темы. Вопросы полного синтеза простагландинов активно решались в последние три декады прошлого века. За это время были описаны основные подходы, ставшие классическими для построения целевой молекулы. Новый расцвет синтез простагландинов получил ближе к началу нового столетия, когда была обнаружена цитотоксичность кросс-сопряженных циклопентеноновых простагландинов (суPG). Практически все маститые школы полного синтеза отметились в синтезе кросс-сопряженных суPG.

Подавляющее большинство методов, разработанных ранее, касаются направленного получения целевой молекулы простагландина, исходя из простых исходных составляющих. Можно выделить лишь несколько работ, в которых был осуществлен переход от одного вида простагландинов к другому. Таким образом выходит, что данный аспект химии этих веществ является малоизученным и открывает поле для исследовательской деятельности.

Объектом исследования является молекула синтетического аналога простагландина $\text{PGF}_{2\alpha}$ – клопростенола. Отличительной особенностью его является наличие 16-м-хлорфеноксифрагмента в ω -цепи, что привело к улучшению метаболической стабильности и улучшению лютеолетических свойств молекулы. Клопростенол нашел свое применение в ветеринарии для синхронизации охоты и индукции родов самок сельскохозяйственных животных.

Цель работы: изучение трансформации клопростенола в плане поиска новых структур, перспективных для терапии офтальмологических и онкологических заболеваний и применения в гинекологии.

Задачи работы: а) дифференцирование гидроксильных групп исходной молекулы клопростенола для последующего направленного модифицирования; б) введение атома фтора в молекулу клопростенола с целью получения фторзамещенных производных и изучения их свойств; в) аспекты селективного окисления C9-OH и C11-OH клопростенола в подходах к соответствующим PGE_2 и кросс-сопряженным суPG; г) разработка и подбор условий “сдвига” Δ^{13} -двойной связи и наведения $\Delta^{12,14}$ -кросс-сопряженной системы в соответствующих производных PGJ_2 .

Научная новизна. В ходе исследовательской работы разработаны методы направленного многостадийного перехода от клопростенола к его PGE₂ аналогу (5 стадий); 8 α -F, 8 β -F и 9 β -F аналогам (5 стадий); 11-дезоксид- $\Delta^{8,9}$ аналогу (4 стадии); Δ^{12} -PGJ₂ и Δ^{12} (E)-PGJ₂ аналогам (9 стадий); 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ - PGJ₂ аналогу (10 стадий).

На пути достижения цели были разработаны и отлажены новые методы, позволяющие модифицировать структуру молекулы простагландина. Так, для 9,11-дигидроксипроизводных клопростенола установлена возможность провести направленную защиту силановой защитной группой гидроксильной группы в 11 положение молекулы, не затрагивая гидроксильной группы в 9 положении при комнатной температуре с помощью триэтилсилилморфолина. Установлено, что окисление гидроксильной группы в 11 положении при одновременном присутствии легкоэлиминирующейся группы в 9 положении приводит к необходимой циклопентеноновой системе, благодаря тандему реакций окисления и отщепления. Исследование реакции сдвига Δ^{13} двойной связи с получением кросс-сопряженной системы выявило, что данный процесс может быть осуществлен в условиях катализа переходными металлами, основаниями и кислотами. Наилучшие результаты показало использование систем DABCO-MeOH и *p*TSA-CH₂Cl₂. При этом в случае DABCO удалось выделить оба изомера по новообразованной Δ^{12} -двойной связи, а *p*TSA давала исключительно продукт природной конфигурации. Изучение реакции взаимодействия 11,15-дизащищенного производного клопростенола с фторирующим реагентом DAST выявило сложный характер превращения из-за образования как необходимого продукта SN₂ замещения, так и нормальных продуктов, не характерных для него. Так, установлено, что промежуточный продукт элиминирования HF сам вступает во взаимодействие с реагентом. Применение классического метода гидролиза сложноэфирной группы метилового эфира PGE₂ аналога клопростенола было невозможно из-за высокой вероятности эпимеризации. Поэтому для решения этой задачи был применен метод гидролиза с помощью липазы. Панкреатическая свиная липаза показала возможность своего применения к подобному классу соединений.

Теоретическая и практическая значимость. Установлена возможность направленного синтетического перехода от простагландина $\text{PGF}_{2\alpha}$ типа к простагландинам PGE_2 , PGJ_2 и $\Delta^{12}\text{-PGJ}_2$. Исследованы и оптимизированы стадии, позволяющие модифицировать скелет молекулы простагландина.

Методология и методы исследования. Стандартные методы многостадийного органического синтеза. Очистку растворителей проводили методами фракционной перегонки, вакуумной перегонки и ректификации. Для очистки полученных веществ применяли методы экстракции, колоночной хроматографии, перекристаллизации и вакуумной перегонки. Интерпретацию полученных результатов проводили с привлечением методов физико-химического анализа, таких как ИК-спектроскопия, ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопия, хромато-масс-спектрометрия, ГЖХ, ВЭЖХ, тонкослойная хроматография и др.

Положения, выносимые на защиту. Синтез новых $9\beta\text{-F}$ и эпимерных $9\text{-дезоксидезокси-}8\alpha,\beta\text{-F}$ аналогов клопростенола. Проведение направленного синтетического перехода от простагландина F-типа клопростенола к соответствующим E_2 , J_2 , $\Delta^{12}\text{-J}_2$ и $15\text{-дезоксидезокси-}\Delta^{12,14}\text{-J}_2$ типа простагландинам. Исследование и оптимизация реакций перемещения $\Delta^{13,14}$ -двойной связи и дегидратации гидроксильных групп при C9 и C15.

Степень достоверности. Достоверность представленных результатов гарантируется высоким методическим уровнем выполнения работы и базируется на значительном объеме экспериментальных данных, полученных с использованием современного аналитического оборудования, и скрупулёзного анализа полученных результатов. Структуры всех синтезированных соединений подтверждены физико-химическими методами: ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии (включая двумерные корреляционные эксперименты), ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии. Данные научной работы были представлены на конкурсе на лучшие научно-исследовательские работы Уфимского института химии УФИЦ РАН (Уфа, 2019), на V Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки» (Уфа, 2020), VI междисциплинарной конференции «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и

фармакологии» (Нижний Новгород, 2020), молодежном Международном форуме «Ломоносов - 2021» (Москва, 2021), VII Междисциплинарной конференции «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии» (Москва, 2021), 5-ой Российской конференции по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2021» (Волгоград, 2021)

Публикации. По материалам научного исследования опубликовано 5 статей, из них 4 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, и входящих в международные базы цитирования Web of Science и Scopus, тезисы 4 докладов на Международных и Всероссийских конференциях.

Личный вклад автора состоит в поиске и изучении литературы по теме научного исследования; осуществлении синтетических экспериментов; разработке и оптимизации методик синтеза; подготовке образцов полученных соединений для дальнейших исследований методами физико-химического анализа; интерпретации данных анализов; подготовке результатов экспериментов к публикации в научных журналах; представлении работы на научных конференциях. Все данные и результаты, представленные в научно-квалификационной работе, принадлежат автору и получены им лично.

Структура и объем научно-квалификационной работы. Научно-квалификационная работа состоит из введения, обзора литературы на тему «Синтезы и биологическая активность некоторых природных и синтетических простагландинов», обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов и списка цитируемой литературы (84 наименования). Объем работы составляет 142 страницы машинописного текста. Работа содержит 46 схем, 22 рисунков, 9 таблиц и 3 приложения.

Автор выражает искреннюю благодарность научному руководителю доктору химических наук Мифтахову Мансуру Сагарьяровичу за неоценимую помощь в научных изысканиях, внимание и поддержку; кандидату химических наук Вострикову Николаю Сергеевичу за важные наставления и поддержку в ведении эксперимента и ценный исследовательский опыт; всем сотрудникам лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов УфИХ УФИЦ РАН.

ГЛАВА 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Синтезы и биологическая активность некоторых природных и синтетических простагландинов

Простагландины (PG) представляют собой группу липидов или оксигенированных производных арахидоновой кислоты (AA), которые поддерживают гомеостатические функции и опосредуют воспалительную реакцию [2]. Они являются наиболее важными представителями локальных гормонов – медиаторов. Медиаторы – это широко распространенная группа сигнальных веществ, которые образуются в подавляющем большинстве клеток организма, однако они имеют небольшую “дальность действия”. Связано это с быстрым метаболическим разрушением молекулы простагландина.

1.1 Биосинтез PG

Биосинтез простагландинов в организме начинается с высвобождения арахидоновой кислоты из мембранных фосфолипидов ферментом фосфолипазой A2 (PLA2) [3]. Миозин, актин-связывающий белок, фосфорилируется при повышении уровня внутриклеточного кальция, в результате чего PLA2 перемещается из цитоплазмы во внутриклеточную мембрану для доступа к фосфолипидам. Арахидонат метаболизируется до PGG₂ циклооксигеназами 1 и 2 (COX-1 и COX-2), которые содержатся в эндоплазматическом ретикулуме (ER) и ядерных мембранах [3, 4] (Рисунок 1.1). PGG₂ превращается в PGH₂ с помощью гидроксипероксидазы. Нестабильный PGH₂ диффундирует из просвета ER в цитоплазму через мембрану ER. Из-за своей нестабильной природы PGH₂ ферментативно превращается в различные простагландины, включая PGI₂, PGF_{2α} и TXA₂, под действием специфических PG-синтаз (Рисунок 1.1). Биосинтезы основных простагландинов PGF_{2α} и PGE₂ протекает одностадийно, под действием PGF и PGE синтаз соответственно из промежуточного эндопероксида PGH₂. Получение кросс-сопряженных циклопентеноновых простагландинов протекает по несколько более сложному маршруту. Из PGH₂ действием PGD- синтазы, образуется PGD₂, который в свою очередь нестабилен и спонтанно подвергается неферментативной дегидратации до Δ¹¹-PGD₂ или PGJ₂ (Рисунок 1.1). Дальнейшей

дегидратацией и перегруппировкой 13,14-двойных связей PGJ_2 превращается в 15-дезоксиде- $\Delta^{12,14}$ -простагландин J_2 независимым от альбумина образом, в то время как PGJ_2 , зависящий от сывороточного альбумина, приводит к Δ^{12} - PGJ_2 [5]. Простагландины J-серии синтезируются *in vivo*, так как Δ^{12} - PGJ_2 является естественным компонентом жидкостей организма человека. Его синтез подавляется обработкой ингибиторами COX [6]. Когда на PGH_2 действует PGE-синтаза, образуется PGE_2 . Дегидратация PGE_2 приводит к PGA_2 [7, 8] (Рисунок 1.1). 15-Дезоксиде- $\Delta^{12,14}$ - PGJ_2 может функционировать как аутокринным, так и паракринным образом и может продуцироваться внутриклеточно и внеклеточно посредством неферментативной конверсии PGD_2 [9].

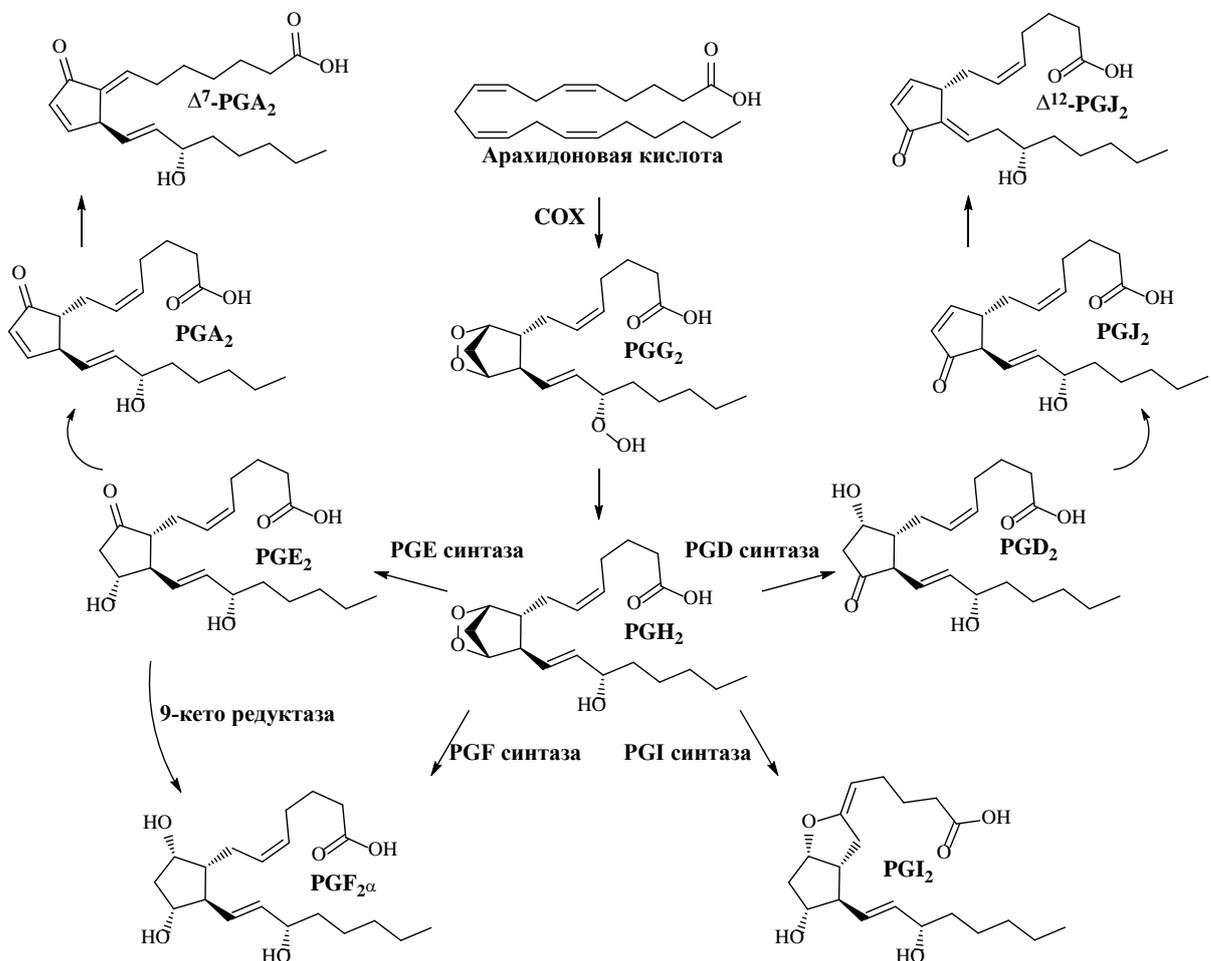


Рисунок 1.1 – Биосинтез основных простагландинов

1.2 Биологическая активность природных и синтетических PG

Биологическое действие PG проявляется на всех уровнях физиологической регуляции в организме. Простагландины могут влиять на синтез гормонов,

корректировать их действие на различные системы организма, изменять активность ферментов. Обычно, в одном виде клеток синтезируется один тип простагландинов, а в тканях или органах свое действие проявляют пары простагландинов-антагонистов [10].

Например, в тканях дыхательных путей образуются $\text{PGF}_{2\alpha}$ и PGE_2 . Первый из них синтезируется в легочной ткани и необходим для сокращения мышц бронхов, тогда как второй синтезируется в бронхах и способствует их расслаблению. Уже установлено, что превалирование синтеза $\text{PGF}_{2\alpha}$ и понижение количества PGE_2 приводит к таким последствиям, как различные виды бронхиальной астмы. Так же установлено, что при пневмонии и бронхите уровни содержания этих простагландинов также нарушены [11].

В крови содержатся все известные природные простагландины или их метаболиты, однако установлено, что все они попадают в кровь из других органов за исключением простациклина PGI_2 и тромбоксана TXA_2 . Последние синтезируются в самой кровеносной системе и являются антагонистами друг друга. Простациклин синтезируется в эндотелиальных клетках сосудистых стенок и предотвращает агрегирование тромбоцитов и прилипание их к стенкам во избежание тромбов. Тогда как тромбоксан A_2 , выделяемый тромбоцитами, активизирует процессы агрегации самих тромбоцитов, что необходимо для прекращения кровотечений вызванных повреждением сосудов [12].

В репродуктивных органах образуются в основном те же простагландины, что и в дыхательных, стоит отметить, что в половых железах и семенной жидкости их больше, чем в любом другом органе [13].

1.3 Простагландины с ароматическим фрагментом в ω -цепи

В организме человека молекула простагландина подвергается быстрому метаболическому распаду. Первой стадией катаболического метаболизма простагландинов является окисление гидроксильной группы при C15 действием специфического фермента 15-гидрокси-PG-дегидрогеназы. Эта стадия приводит практически к полной потере биологической активности простагландина.

Следующая стадия катаболизма, а именно восстановление Δ^{13-14} двойной связи под действием 15-кето-PG- Δ^{13} -редуктазы, делает невозможной восстановление кетогруппы в 15 положении в результате обратной реакции. Последующий катаболизм простагландинов включает ω - и β -окисление, а также восстановление Δ^{5-6} двойной связи. В итоге из молекул некогда активных биорегуляторов получают полярные соединения, которые выводятся из организма с мочой [14].

Стоит отметить, что аналоги простагландинов с измененной ω -цепью обладают высокой метаболической стабильностью, поскольку модифицирование ω -цепи эффективно блокирует действие 15-гидрокси-PG-дегидрогеназы, запуская процесс катаболизма молекулы [15].

В тоже время замещение 16-арилокси фрагментами приводит не только к повышению метаболической стабильности, но и к росту сродства полученных структур к рецепторам [16].

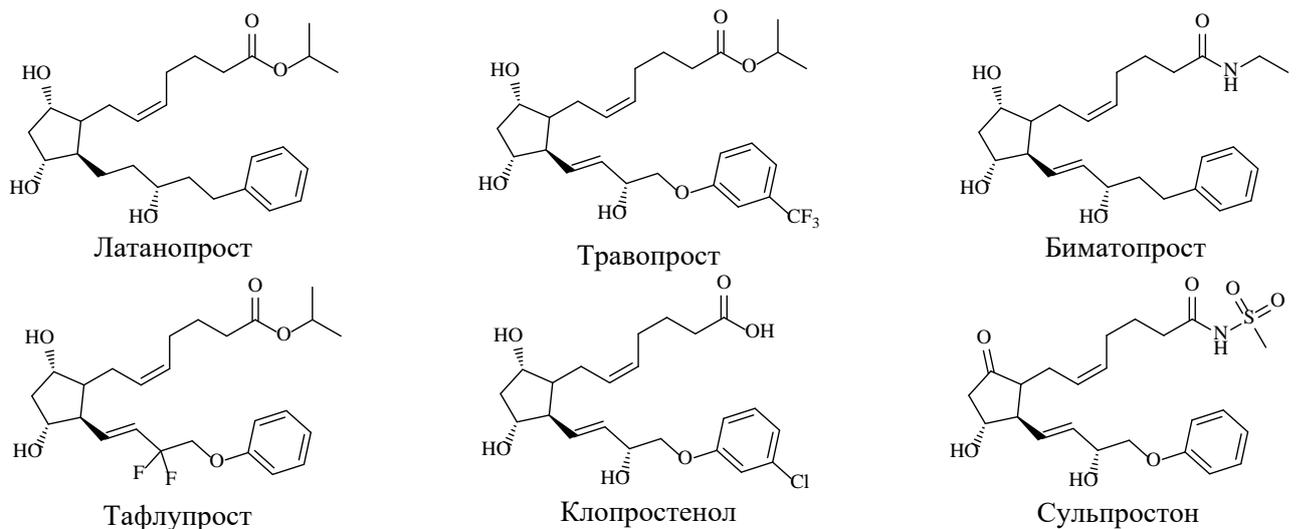


Рисунок 1.2 – Некоторые практически важные ω -арильные аналоги PG

Простагландины, в структуре которых содержится ароматический фрагмент, нашли широкое применение в терапии глаукомы, так уже известны препараты на основе действующих веществ таких, как латанопрост[17], травопрост [18], биматопрост[19] и тафлупрост[20] (Рисунок 1.2). Все эти вещества являются селективными агонистами рецепторов простагландина $PGF_{2\alpha}$, увеличивают отток водянистой жидкости из глаз и снижают внутриглазное давление.

1.4 Кросс-сопряженные циклопентеновые простагландины

Можно выделить особый класс – циклопентеновые простагландины (сuPG), например, PGA_1 , PGA_2 , PGJ_2 и метаболиты PGJ_2 кросс-сопряженный 15-дезоксид $\Delta^{12,14}$ -простагландин J_2 (15d- PGJ_2) и Δ^{12} - PGJ_2 . Как следует из названия, кросс-сопряженные сuPG содержат циклопентеновую структуру с высокореактивной α, β -ненасыщенной карбонильной группой, которая может связываться со многими белками (Рисунок 1.3), изменяя их функциональные свойства, посредством ковалентных связей с тиоловыми группами белков [21]. Кросс-сопряженные сuPG являются мощными биоактивными молекулами и обладают широким спектром биологической активности [22]. Они могут подавлять воспалительные реакции, ингибировать рост клеток, ангиогенез и усиливать апоптоз, могут препятствовать вирусным инфекциям и развитию рака, что указывает на их потенциал в качестве терапевтических агентов[23].

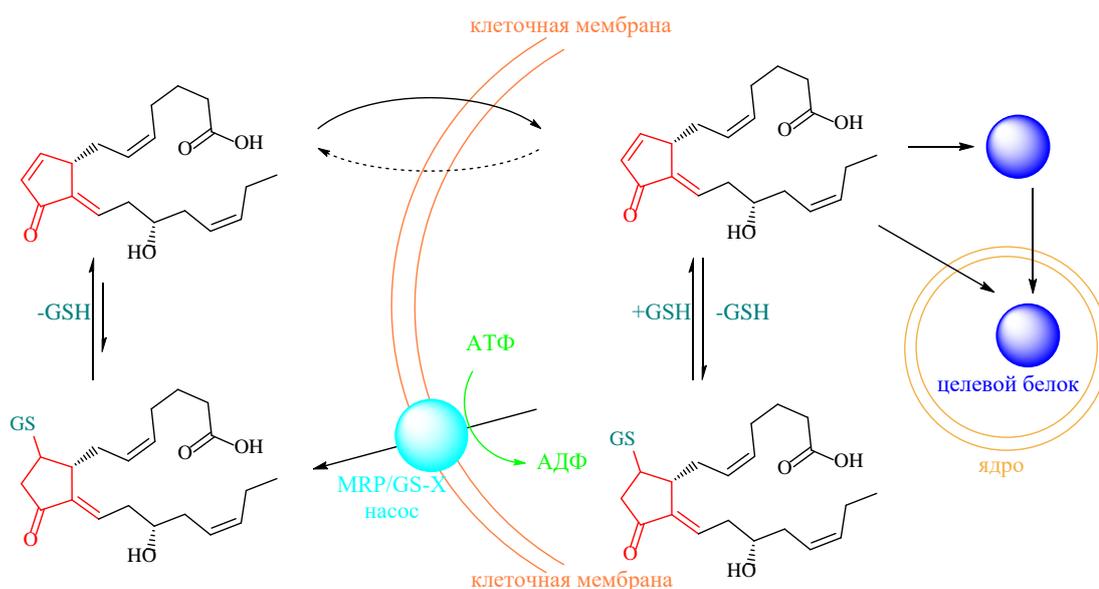


Рисунок 1.3 – Механизм действия сuPG

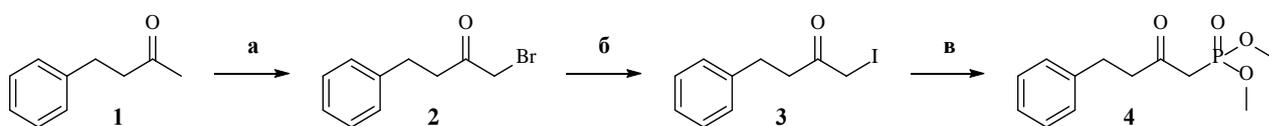
1.5 Синтезы некоторых практически важных PG с ароматическим фрагментом

Природные простагландины, как было отмечено ранее, отличаются высокой биологической активностью, но при этом и быстрым метаболическим распадом. Для увеличения стабильности довольно давно ведутся работы с целью получения синтетических простагландинов со стабилизированными α - и ω -цепями. Особые

успехи можно выделить в плане получения простаноидов с ароматическим фрагментом. Уже известны лекарственные препараты, действующим веществом которых являются синтетические простагландины с ω -цепью, стабилизированной ароматическими фрагментами.

1.5.1 Простой и эффективный синтез латанопроста из хирального лактон диола Кори

В статье [24] авторами разработан эффективный путь синтеза противоглаукомного агента (15R)-латанопроста с использованием лактондиола Кори в качестве хирального субстрата.



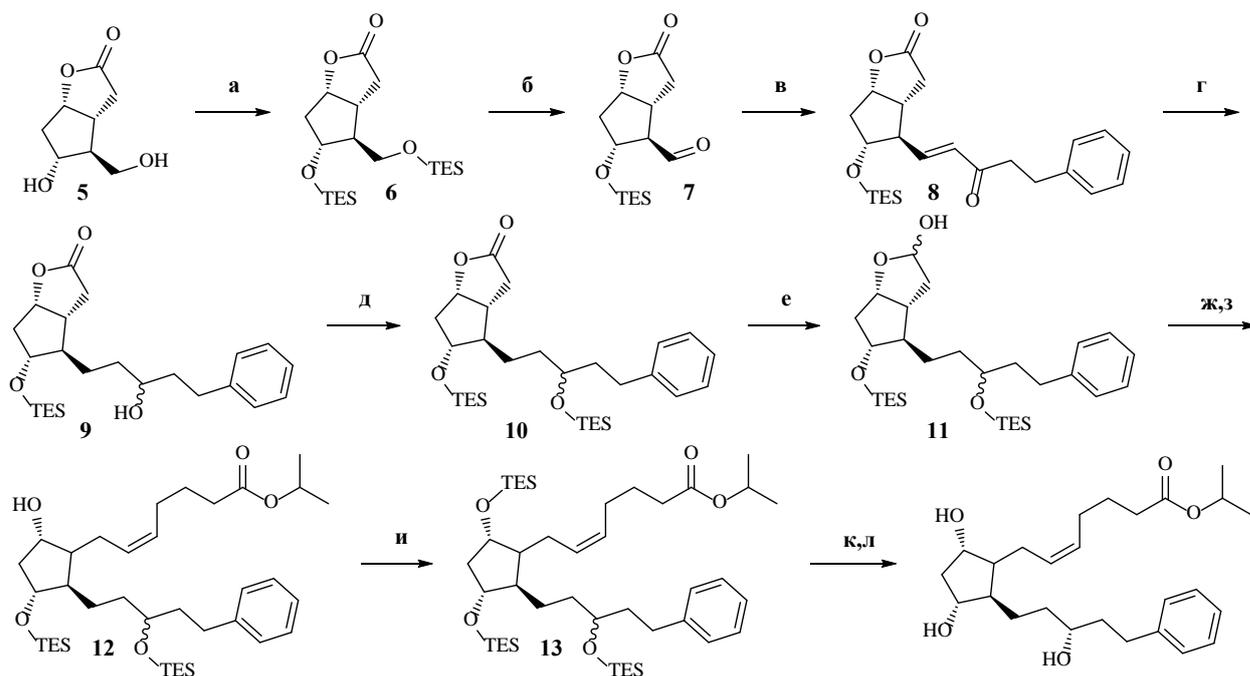
а) Br_2 , MeOH , 0°C , 4ч; б) NaI , ацетон, rt , 12ч; в) $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{P}$, MeCN , 65°C , 3ч.

Схема 1.1 – Синтез блока для ω -цепи латанопроста

На первом этапе работы исследователи разработали синтез фосфонатного блока **4**, необходимого при формировании ω -цепи латанопроста. Исходный 4-фенилбутан-2-он **1** путем последовательных операций бромирования, замещения брома на йод с последующей реакцией Арбузова превратили в фосфонат **4** с высоким выходом (Схема 1.1).

Далее авторы реализовали синтез целевой молекулы (Схема 1.2). Так, исходный хиральный лактондиол Кори **5** в реакции с триэтилхлорсиланом в среде пиридина превращали в бис- TES производное **6**, введенное в реакцию окисления в условиях Сверна. Полученный альдегид **7** без выделения вовлекали в реакцию Виттига с полученным ранее блоком **4**, что дало кето-лактон **8**. Кето группа последнего, находящаяся в 15 положении по номенклатуре простагландинов, была восстановлена с помощью системы $\text{NiCl}_2 - \text{NaBH}_4$ в метаноле. После защиты свободной гидроксильной группы **9** в виде TES -эфира, полученный лактон **10** восстановили с помощью ДИБАГ до лактола **11**, который олефинировали илидом из трифенилфосфониевой соли бромпентановой кислоты с получением простагландиновой кислоты. Последняя без выделения переведена в

изопропиловый эфир **12**, и через стадии снятия защитных групп и выделения нужного диастереомера ВЭЖХ получили хиральный латанопрост.



а) TESCl , Py , 65°C , 4ч; б) $(\text{COCl})_2$, ДМСО, ТЭА, CH_2Cl_2 , -72°C , 4ч; в) 4, МТБЭ, LiOH , H_2O , 5°C , 45 мин; г) $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, MeOH , NaBH_4 , 0°C , 3ч; д) TESCl , ТЭА, CH_2Cl_2 , 5°C , 5ч; е) ДИБАГ, ТГФ, -70°C , 60 мин; ж) $\text{Ph}_3\text{P}^+(\text{CH}_2)_4\text{COOH} \cdot \text{Br}^-$, $t\text{-BuOK}$, ТГФ, 5°C , 6ч; з) $i\text{-PrI}$, DBU , Ацетон, 30°C , 16ч; и) TESCl , ТЭА, CH_2Cl_2 , 5°C , 6ч; к) вод. AcOH , ТГФ, 30°C , 8ч; л) флеш хроматография.

Схема 1.2 – Заключительные стадии построения молекулы латанопроста

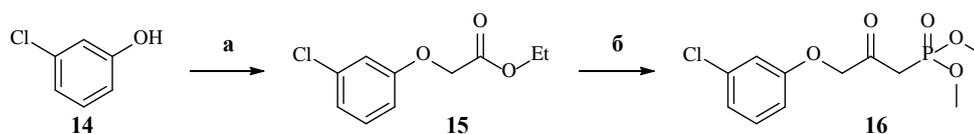
Таким образом, авторами осуществлен направленный синтез из хирального исходного оптически чистого простагландина – латанопроста в 11 стадий с суммарным выходом на лактон диол Кори 22,27%, не считая 3 стадий подготовки ω -цепи.

1.5.2 Усовершенствованный и эффективный способ получения (+)-клопростенола

В статье [25] авторами сообщается об улучшенном и эффективном синтезе хирального клопростенола исходя из коммерчески доступного 4-фенилбензоата(-)-лактондиола Кори. Интерес представляет то, что исследователи обошлись всего одной операцией очистки колоночной хроматографией, а это значит, что данный метод может быть применен в крупномасштабном синтезе целевого соединения.

Так, синтез целевого вещества исследователи начали с получения фрагмента ω -цепи, а именно фосфоната **16**, полученного из метаклорфенола **14** в две последовательные стадии – взаимодействие с бромуксусным эфиром в щелочной

среде и реакция Арбузова полученного метаклорфеноксиуксусного эфира **15** с диметилметилфосфатом (Схема 1.3).



а) $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, K_2CO_3 , Ацетон; б) $(\text{MeO})_2\text{P}(=\text{O})\text{Me}$, $n\text{-BuLi}$, ТГФ.

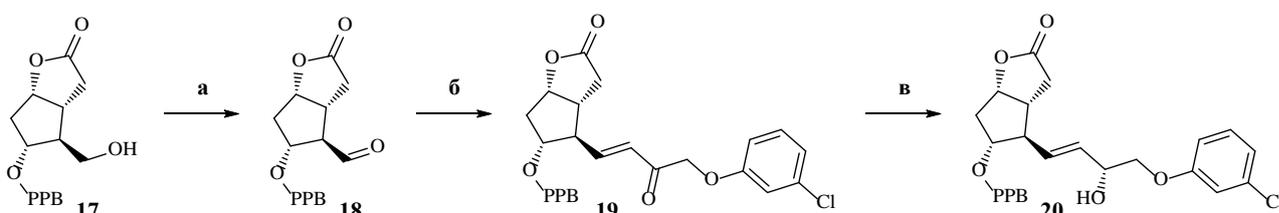
Схема 1.3 – Подготовка ω -цепи клопростенола

Формирование блока с нижней цепью начали с коммерчески доступного [26] защищенного лактондиола Кори **17**, который исследовали в реакциях окисления первичной гидроксильной группы (Таблица 1.1), включающих окисление PCC [27], IBX [28], реагентом Коллинза[29] и окисление по Пфайзеру-Моффату[30]. Последние методы показали наилучшие результаты, однако авторами был выбран метод окисления по Пфайзеру-Моффату из-за его невысокой токсичности и препаративной простоты.

Таблица 1.1 – Исследование реакции окисления защищенного лактон-диола Кори

№	Условия	Выход (%)
1	PCC , CH_2Cl_2 , rt , 2ч	65
2	IBX , DMCO , 95°C , 7ч	85
3	CrO_3 , Py , CH_2Cl_2 , rt , 30 мин	99
4	DCC , DMCO , H_3PO_4 , DMЭ , rt , 2ч	99

Полученный альдегид **18** вовлекали в реакцию Хорнера-Виттига-Эмонса с фосфонатом **16**. При использовании в качестве основания системы ТЭА/ LiCl [31] исследователям удалось получить **19** с выходом реакции 87%. Сырой енон **19** подвергали перекристаллизации из системы этилацетат/МТБЭ (Схема 1.4).



а) DCC , DMCO , H_3PO_4 , DMЭ ; б) **16**, LiCl , ТЭА, ТГФ; в) $(R)\text{-Me-CBS}$, ТГФ, -15°C .

Схема 1.4 – Получение промежуточного блока в синтезе клопростенола с ω -цепью

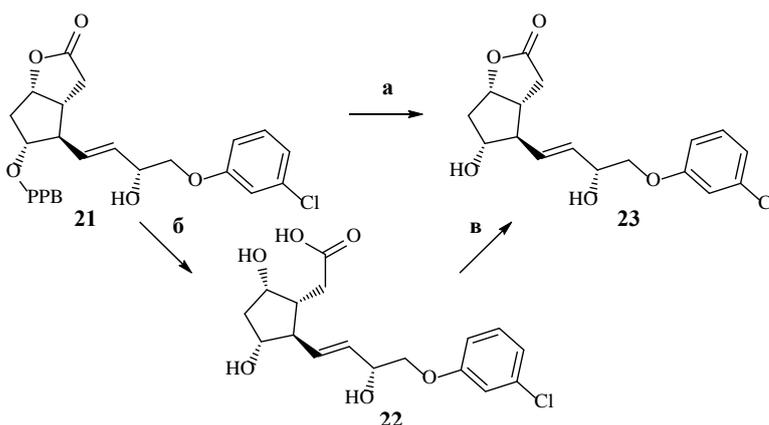
Следующей стадией было изучение реакции стереоселективного восстановления кето группы **19** в 15 положении по номенклатуре простагландинов.

Наилучших результатов удалось достичь с применением (*R*)-2-метил-CBS-оксазаборолитина с последующей перекристаллизацией промежуточного блока **20** из системы метанол/изопропиловый эфир (Таблица 1.2). Выход на две стадии составил 81%.

Таблица 1.2 – Исследование стереоселективного восстановления кето-группы

№	Восстановители	T (°C)	Выход (%)	<i>dr</i>
1	NaBH ₄	-78	96	56:44
2	(-)-DIP-Cl	-40	86	92:8
3	(-)-DIP-Cl	-15	88	92:8
4	(<i>R</i>)-Me-CBS	-15	89	91:9

После проделанных манипуляций авторам было необходимо провести снятие исходной бензоатной защитной группы. Проведение реакции при воздействии K₂CO₃ в метаноле приводило к целевому продукту **23** с невысоким выходом 64%, при том образовывался продукт раскрытия лактонового цикла **22**. Поэтому авторы решили провести реакции в среде более основного едкого натра, что с количественным выходом приводило к незащищенному продукту раскрытия лактонного цикла **22**, после чего циклизация в толуоле давала необходимый лактон **23** с суммарным выходом 83% (Схема 1.5).

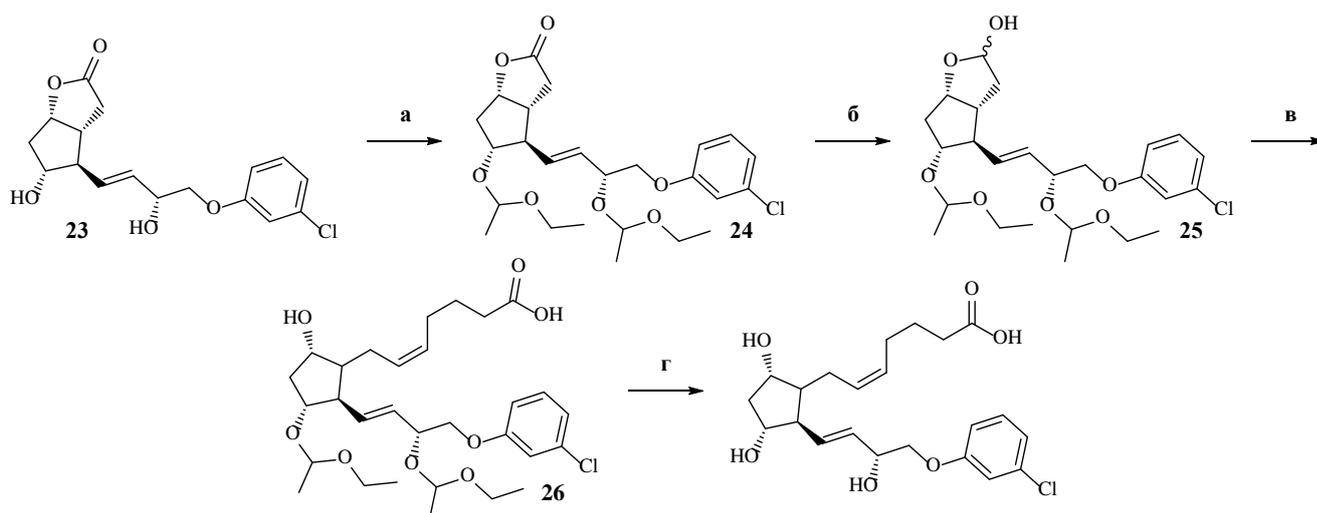


- а) K₂CO₃, MeOH, выход 64%; б) KOH, MeOH, кипячение;
в) Тoluол, кипячение, выход 83% на 2 стадии.

Схема 1.5 – Снятие бензоатной защитной группы

Далее перед исследователями стояла тривиальная задача введения в структуру молекулы **23** α-цепи, которая была выполнена через реакции защиты гидроксильных групп винилацетатом[32] с получением дизащищенного аддукта

24, восстановления лактонного цикла в лактольный, взаимодействие образованного **25** по Виттигу[33] с илидом из фосфониевой соли бромпентановой кислоты и последующего снятия защитных групп[34] с гидроксильных соединений **26**, в результате синтезировали целевую молекулу (+)-клопростенола с выходом 44% на последние четыре стадии и общим выходом 25,7% на исходный лактондиол Кори (Схема 1.6).



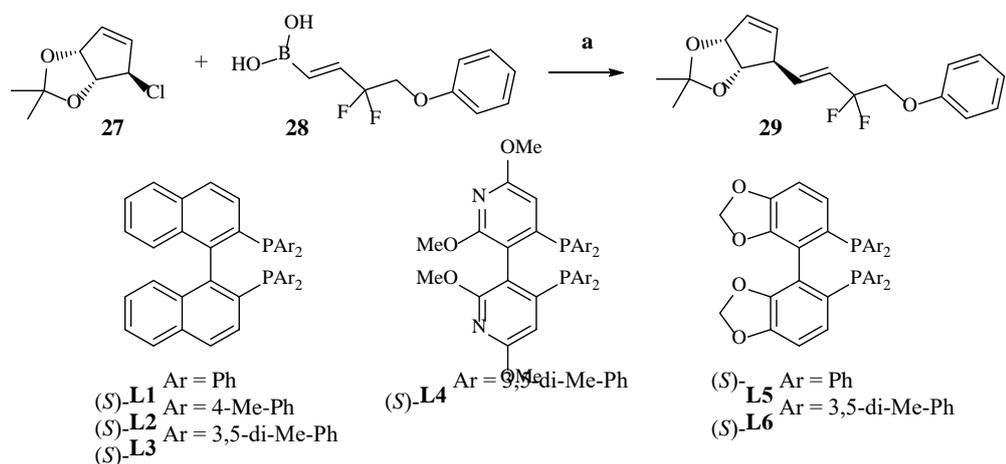
а) $\text{EtOCH}=\text{CH}_2$, Cl_3CCOOH , CH_2Cl_2 ; б) ДИБАГ, ТГФ; в) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{COOK}$, ТГФ; г) H_3PO_4 .

Схема 1.6 – Заключительные стадии синтеза клопростенола

1.5.3 Синтез тафлупроста с применением асимметричной реакции Сузуки-Миаура

В статье [35] авторами сообщается об каталитическом асимметричном синтезе тафлупроста. Интересным моментом работы является то, что целевая хиральная структура была получена из ахирального стартового блока. Ключевыми стадиями являлись диастерео- и энантиоселективная родий-катализируемая реакция Сузуки-Миаура[36] и регио- и диастереоселективная палладий-катализируемая реакция Тсуджи-Троста[37].

Синтез Тафлупроста исследователи начали с получения двух блоков для реакции Сузуки-Миаура. Аллил хлорид **27** получили из циклопентадиена в пять стадий[38], а алкилборная кислота **28** была получена в девять стадий из 2-феноксиэтанола[39]. Полученные блоки испытывали в реакции Сузуки-Миаура (Схема 1.7) с различными катализаторами, где наилучший результат показали лиганды SEGPHOS **L5** и **L6** (Таблица 1.3).



a) [Rh(COD)OH]₂, L, B(OH)₃, CsOH (50% водный), ТГФ

Схема 1.7 – Исследование реакции Сузуки-Миаура

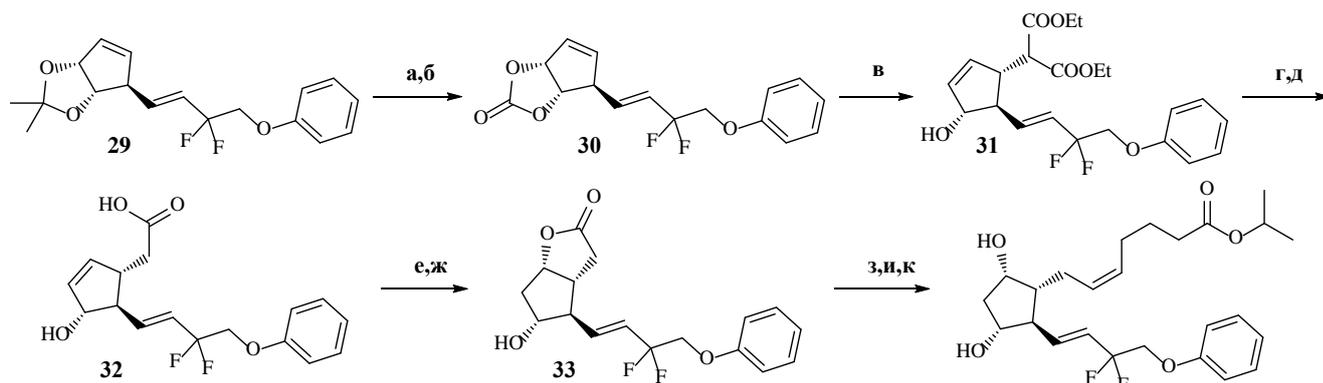
Таблица 1.3 – Данные исследования реакции Сузуки Миаура

№	Лиганд	Выход (%)	<i>ee</i> (%)	<i>dr</i>
1	L1	87	77	>20:1
2	L2	79	80	>20:1
3	L3	83	78	>20:1
4	L4	83	77	11.5:1
5	L5	79	90	7.2:1
6	L6	80	90	7.2:1

Таким образом, промежуточный циклопентановый блок **29** с ω-цепью получили с выходом 80% и *ee* 90%. Для вовлечения в дальнейшее превращение по Тсуджи-Тросту исследователи трансформировали его в циклический карбонат **30** с суммарным выходом 80%. Палладий-катализируемое аллильное замещение диэтилмалонатом привело к преимущественному образованию необходимого региоизомера **31** с выходом 89%. Последующие стадии гидролиза, декарбоксилирования и йодолактонизации промежуточного продукта **32** привели к получению необходимой гидроксильной группы в 11 положении соединения **33** с нужной конфигурацией с выходом 73% на три стадии.

Синтез тафлупроста исследователи закончили с помощью известных и ставших классическими в химии простагландинов реакциями. Полученный лактон **33** восстанавливали до лактола, в котором *Z*-селективной реакцией Виттига построили α-цепь с получением простагландиновой кислоты. После этерификации

изопропилийодидом в присутствии DBU получен Тафлупрост с выходом 65% на две стадии (Схема 1.8).



- а) AcOH, H₂O, 40°C, 19ч; б) трифосген, Py, CH₂Cl₂, rt, 20 мин;
 в) диэтил малонат, [Pd(dppf)Cl₂]₂, ТГФ, rt, 1ч; г) NaOH, ТГФ/H₂O, rt, 24ч;
 д) CDI, ТГФ, rt, 3ч после NaOH вод., rt, 20ч; е) KI/I₂, NaHCO₃, ТГФ/H₂O, rt, 24ч;
 ж) Bu₃SnH, AIBN, Бензол, 80°C, 1ч; з) ДИБАГ, CH₂Cl₂, -78°C → rt;
 и) Ph₃P⁽⁺⁾(CH₂)₄COOH·Br⁽⁻⁾, KHMDS, ТГФ/Толуол, 0°C, 2ч; к) *i*-PrI, DBU, Ацетон, rt, 22ч.

Схема 1.8 – Заключительные стадии синтеза тафлупроста

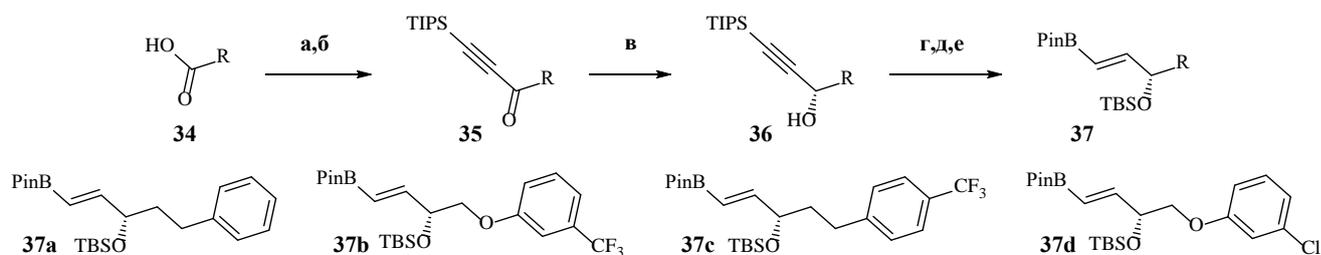
Таким образом авторами статьи осуществлен асимметрический каталитический синтез из ахирального исходного простанаоид с ароматическим фрагментом – Тафлупрост, в 19 стадий с общим выходом 6,7%.

1.5.4 Асимметричная реакция Сузуки-Мияура в синтезе простагландинов PGF_{2α}

В следующей статье [40], продолжающей прошлую работу, S.P. Fletcher сообщает об общем, контролируемом катализатором пути к простагландину F_{2α} и его аналогам.

На первом этапе исследования авторы провели синтез исходных блоков из коммерчески доступных карбоновых кислот для получения боронатных производных, содержащих функциональные группы, характерные для целевых простагландинов (Схема 1.9).

Далее применяется Rh-катализируемая асимметричная реакция сочетания Сузуки-Мияуры между рацемическим бициклическим аллилхлоридом и алкенилборными эфирами, содержащими хиральные спирты, с получением циклопентильных промежуточных соединений, несущих три стереоцентра, характерных для простагландинов.

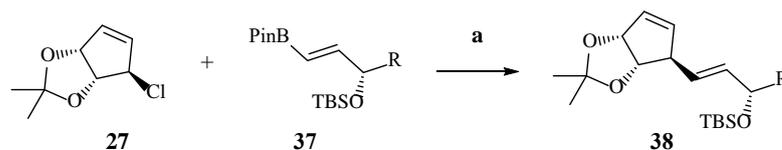


а) N,O-диметилгидроксиламин, HCl, EDC, DMAP, rt, 1ч; б) TIPS-C≡CH, n-BuLi, TGF, 0°C; в) RuCl[(S,S)-TsDPen]мезитилен; изопропанол, rt, 10 мин; г) TBAF, TGF, 1ч; д) TBSCl, ImH, DMAP, CH₂Cl₂, 0°C, 1ч; е) 4-метиламинобензойная кислота, HbPin, гептан, 110°C, 16ч.

Схема 1.9 Получение борановых производных

Ключевым моментом является то, что алкениловый эфир бороновой кислоты имеет алиловый спиртовый стереоцентр в соседнем положении. В отличие от предыдущего синтеза тафлупроста [35], в котором используется ахиральный эфир бороновой кислоты, в этом случае могут возникнуть серьезные проблемы из-за конкурентного контроля субстрата при использовании хиральных нуклеофилов. Добавление **37** к аллилхлориду **27** с использованием (*rac*)-BINAP обеспечило получение **38** с конверсией 88% в виде смеси 1:1 двух диастереомеров, причем оба наблюдаемых изомера обладают *цис*-, *транс* относительной стереохимией в ядре циклопентена. Дальнейшее проведение реакции с использованием (*S*)-BINAP дало **38** с диастереомерным соотношением ~20:1, а (*R*)-BINAP также дало смесь изомеров с соотношением ~1:20 в пользу другого *цис*, *транс*-диастереоизомера. Авторы обнаружили, что (*S*)-DM Segphos способен давать желаемый **38** с выходом 90% в виде отдельного диастереоизомера, что доказали с помощью ¹H ЯМР-спектроскопии на неочищенной реакционной смеси (Схема 1.10).

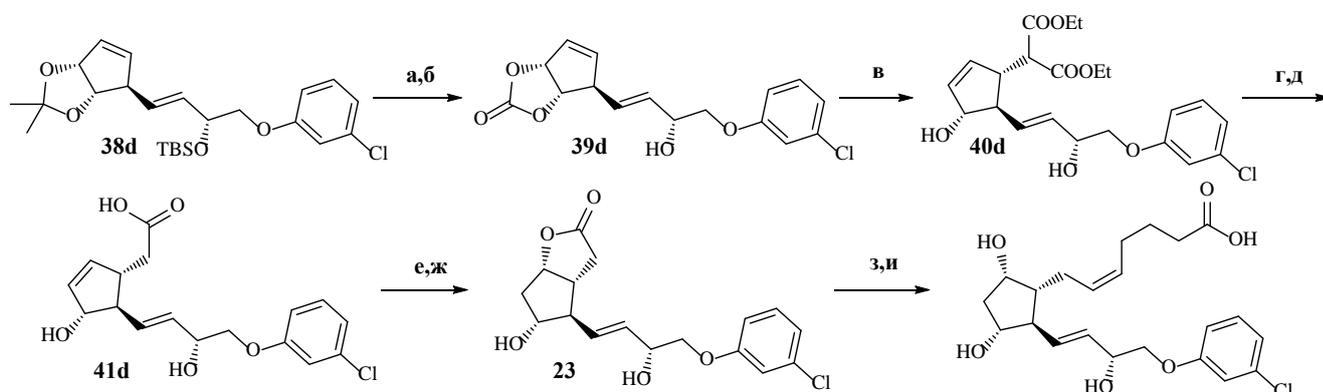
Далее синтезировали промежуточные соединения, которые можно было использовать для получения аналогов простагландинов, таких как биматопрост, латанопрост, флупростенол и клопростенол.



а) [Rh(cod)OH]₂, (*S*)-DM Segphos, CsOH, TGF, 65°C, 3ч

Схема 1.10 – Общий вид стадии асимметричного сочетания по Сузуки-Мияура

Последние два стереоцентра установили с помощью катализируемого Pd алкилирования Цудзи-Троста и йодолактонизации (Схема 1.11), по методикам, разработанным авторами в предыдущей статье [35].



а) AcOH, H₂O, 16 ч; б) CDI, ТЭА, CH₂Cl₂/MeOH, 50°C, 4 ч;

в) диэтил малонат, [Pd(dppf)Cl₂]₂, ТГФ, rt, 1 ч; г) NaOH, ТГФ/H₂O, rt, 1 ч;

д) CDI, ТГФ, rt, 2 ч после 1M NaOH, rt, 16 ч; е) KI/I₂, NaHCO₃, ТГФ/H₂O, rt, 48 ч;

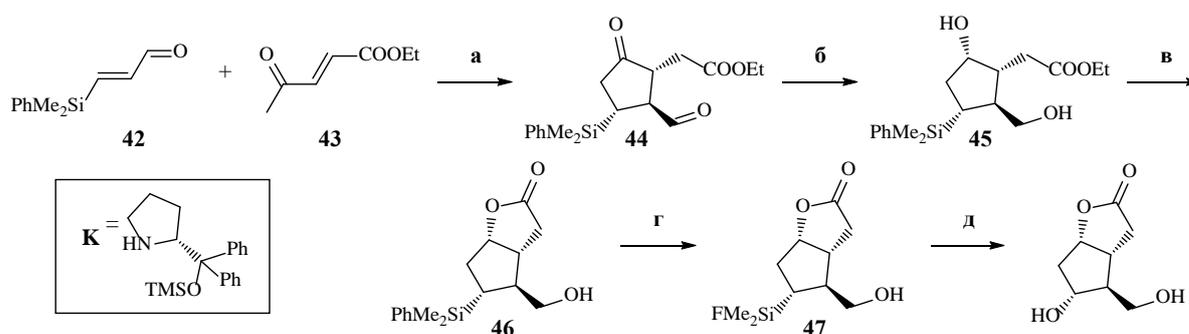
ж) Bu₃SnH, AIBN, Бензол, 80°C, 1 ч; з) ДИБАГ, CH₂Cl₂, -78°C → rt;

и) Ph₃P⁽⁺⁾(CH₂)₄COOH·Br⁽⁻⁾, KHMDS, ТГФ/Толуол, 0°C, 1 ч

Схема 1.11 – Заключительные стадии синтеза целевых простагландинов на примере клопростенола

Таким образом, синтез PGF_{2α} был достигнут с общим выходом 19% за 16 линейных стадий.

1.5.5 Асимметрический синтез лактона Кори и латанопроста



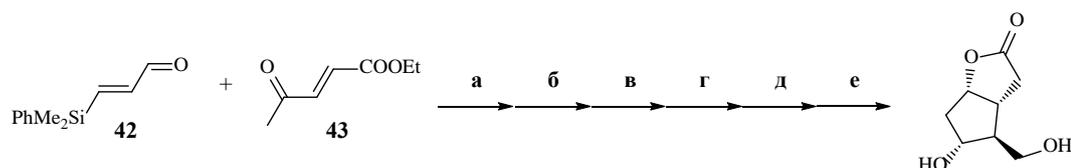
а) **K**, *p*-NO₂PhOH, H₂O, *i*-PrOH, rt, 8ч; б) LiAl(O*t*-Bu)₃H, ТГФ, rt, 1ч; в) 2N HCl, ТГФ, rt, 1ч;

г) вод. HBF₄, ClCH₂CH₂Cl, 80°C, 4ч; д) вод. H₂O₂, KF, ДМФА, 40°C, 1ч

Схема 1.12 – Асимметрический синтез хирального лактондиола Кори

В статье [41] авторами сообщается о новом экономичном во времени асимметричном получении лактондиола Кори, выполненном в одну загрузку. Из полученного базового блока, также выполнен синтез важного антиглаукомного агента – латанопроста в семь загрузок и пять очисток с суммарным выходом в 25%.

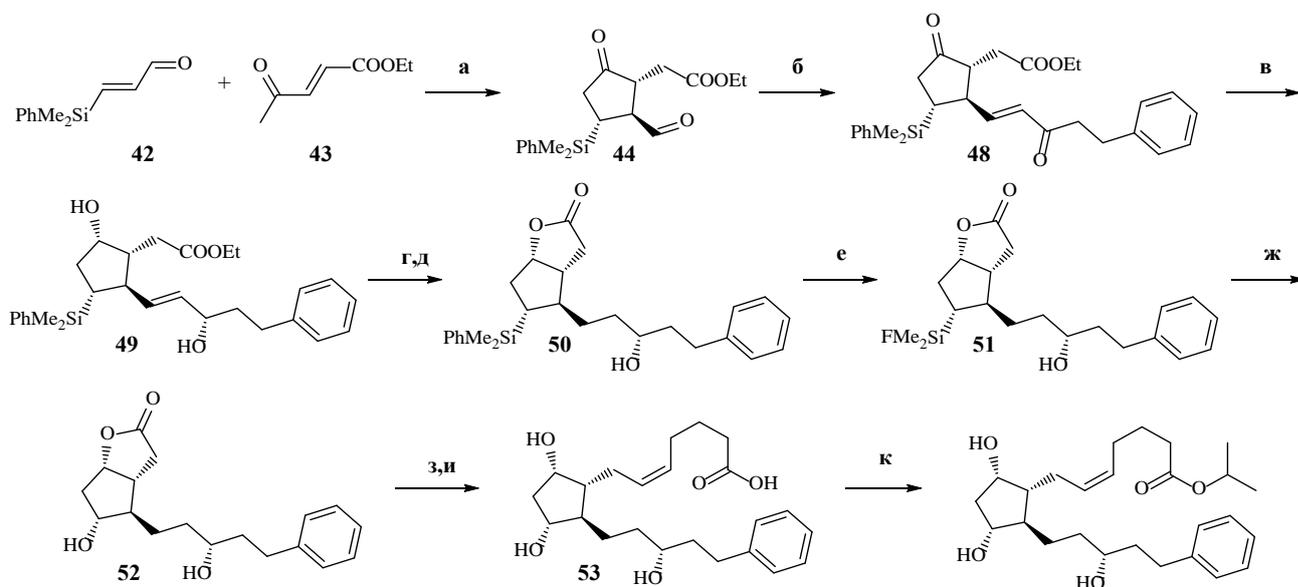
Так, авторы изначально осуществили постадийное получение лактондиола Кори. Они исходили из 3-диметилфенилсилилпропеналя **42**, вовлекая его в домино реакцию с этил-4-оксо-2-пентеноатом **43**[42], что давало оптически чистый циклический скаффолд **44** целевого лактондиола, благодаря применению органокатализа R-дифенилпропионолом **К**. Далее следовала стадия восстановления альдегидной и кето-групп соединения **44** с помощью объемного восстанавливающего агента $\text{LiAl}(\text{O}t\text{-Bu})_3\text{H}$, что привело к единственному стереоизомеру **45** с хорошим выходом. После чего осуществили стадия гидролиза эфира и замыкания лактона под действием соляной кислоты. До получения целевой молекулы лактондиола Кори оставалось окислительное замещение на гидроксильную группу диметилфенилсилильной группы[43] соединения **46** через промежуточное фторсилиловое производное **47** (Схема 1.12). В итоге авторы осуществили асимметрический синтез лактондиола Кори с суммарным выходом 58% в 5 загрузок и 4 операции очистки.



- а) **К**, $p\text{-NO}_2\text{PhOH}$, H_2O , $i\text{-PrOH}$, rt , 1ч; упаривание; б) $\text{LiAl}(\text{O}t\text{-Bu})_3\text{H}$, ТГФ, rt , 60°C , 15 мин; в) HBF_4 , rt , 1 мин; г) упаривание, 80°C , 15 мин; д) K_2CO_3 , ДМФА, H_2O , rt , 1 мин; е) вод. H_2O_2 , KF, ДМФА, 40°C , 1ч

Схема 1.13 – *One-pot* синтез хирального лактондиола Кори

Далее, на основе полученных результатов, исследователи разработали *one-pot* способ получения лактондиола Кори. Преимущественно он включает те же самые стадии, но с некоторыми модификациями. Так, реакцию замыкания лактонового цикла под действием соляной кислоты объединили со стадией получения фторсилилового производного под действием тетрафторборной кислоты, при том для ускорения реакции применили концентрированную кислоту. В итоге с стереоселективностью 99% и суммарным выходом 90% получили целевой лактондиол Кори (Схема 1.13). Стоит отметить, что авторы добились ускорения получения целевой молекулы: постадийное получение занимало 15 часов, когда *one-pot* синтез удалось провести за 2,5 часа (152 минуты).



- а) **К**, p-NO₂PhOH, H₂O, i-PrOH, rt, 8ч;
 б) (MeO)₂P(O)CH₂CO(CH₂)₂Ph, LiCl, DIPEA, MeCN, rt, 6ч; в) (-)-DIP-Cl, ТГФ, -20°C, 24ч;
 г) 2N HCl, ТГФ, rt, 4ч; д) H₂, Pd/C, EtOH, rt, 1ч; е) вод. HBF₄, Тoluол, 80°C;
 ж) вод. K₂CO₃, ДМФА; вод. H₂O₂, KF, 60°C, 1ч; з) ДИБАГ, CH₂Cl₂, -78°C, 2ч;
 и) Ph₃P⁽⁺⁾(CH₂)₄COOH, t-BuOK, ТГФ, -10°C, 4ч; к) Cs₂CO₃, i-PrI, ДМФА, rt, 6ч.

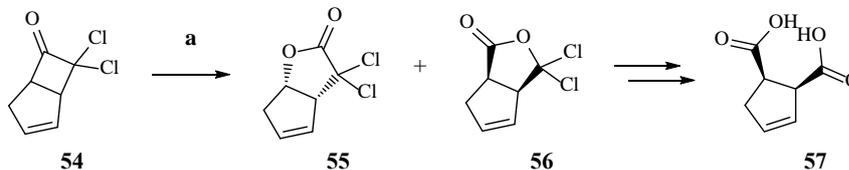
Схема 1.14 – Полный асимметрический синтез латанопроста

Следующим этапом работы стало получение простагландина с ароматическим фрагментом – латанопроста. Опять же на первой стадии осуществили реакцию асимметрического циклоприсоединения 3-диметилфенилсилил-пропеналя **42** и этил 4-оксо-2-пентеноата **43**, катализируемую производным пролина. Так вновь получили соединение **44**, являющееся циклопентановым кором будущего простагландина. Наличие альдегидной функции в последнем сразу позволяло вовлечь его в реакцию Хорнера-Вадсфорта-Эммонса с фосфонатом[44], благодаря чему ввели в молекулу предшественник ω-цепи. Восстановление двух кетогрупп полученной молекулы **48** с помощью хирального (-)-В-хлородиизопинокамфенилборана (DIP-Cl)[45] с высоким диастереоселективным выходом привело к диолу **49**. Далее после стадии кислотной лактонизации и восстановления двойной связи, полученный блок **50** подвергнули реакции двухстадийного окислительного замещения фенилдиметилсилильного фрагмента на гидроксильную группу, что дало прекурсор **52** для проведения реакции Виттига после восстановления лактона до лактола. В итоге после этерификации промежуточной простагландиновой кислоты **53** получили целевой латанопрост в 10 стадий с суммарным выходом 25% (Схема 1.14).

1.5.6 Хемоэнзиматический полный синтез клопростенола, биматопроста и флупростенола

Особый интерес к себе привлекает статья [46], опубликованная в журнале *Chemical Science* в 2021 году. Авторы работы сообщают о биокаталитическом варианте синтеза сразу нескольких целевых простагландинов, содержащих в своей структуре ароматический фрагмент.

Так, на первом этапе работы перед исследователями стояла задача на основе нехирального бициклического блока **54** получить кор будущей молекулы простагландина с наведенной конфигурацией оптических центров. Для решения этой задачи авторы применили метод хемоэнзимативного окисления по Байеру-Виллигеру[47]. После подбора необходимого фермента и сорастворителя исследователям удалось получить целевое промежуточное соединение **55** с удовлетворительным выходом 38% и высокой энантиомерной чистотой 99%. При том побочный продукт **56** легко и полностью удалялся в виде дикислоты **57**, так же выделенной с выходом 35% и $ee = 82\%$ (Схема 1.15).



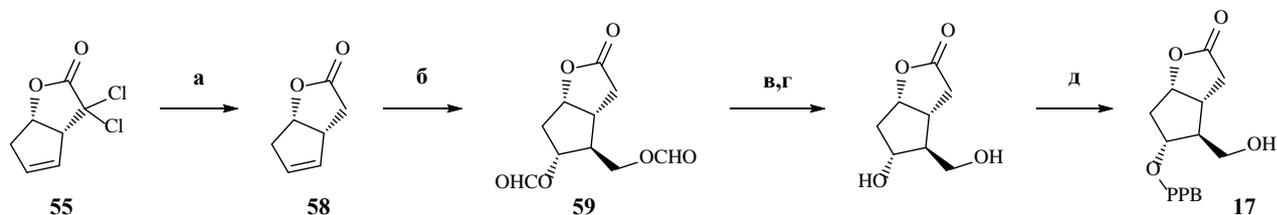
a) *CHMORhodo1*, GDH, NADP⁺, Глюкоза, FAD, O₂ (1 атм. возд.), NaPi буффер

Схема 1.15 – Хемоэнзиматическое окисление по Байеру-Виллигеру

Далее полученный хиральный блок **55** каскадом реакций, проведенных в проточном реакторе[48], был трансформирован в лактондиол Кори, который подвергли реакции региоселективной защиты гидроксильной группы в псевдо 11 положении с помощью парафеноксипбензильной защитной группы с получением защищенного субстрата **17** (Схема 1.16).

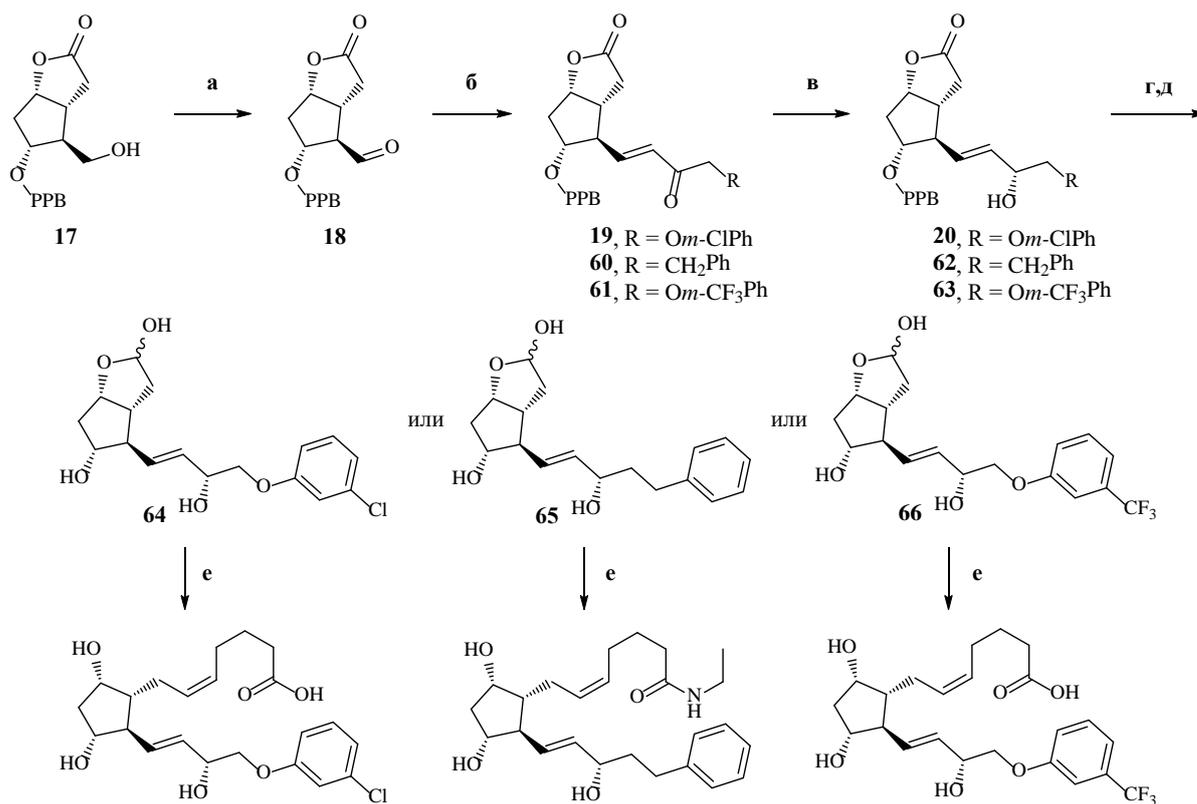
Полученный эфир **17**, после перевода в соответствующий альдегид **18**, вовлекали в реакцию Хорнера-Водсворта-Эммонса с необходимыми фосфонатами, что давало лактоны **19**, **60** и **61** – предшественники целевых простагландинов. Кетогруппа полученных соединений подвергли реакции хемоэнзиматического восстановления с помощью фермента *ChKRED20*[49], что позволило получить

хиральные промежуточные блоки **20**, **62** и **63**. Далее после снятия парафенилбензоатной защитной группы и восстановления лактонного цикла получили лактолы **64** – **66** из которых по реакции Виттига были получены целевые молекулы клопростенола, биматопроста и флупростенола. Из последнего реакцией этерификации изопропилйодидом получили травопрост (Схема 1.17).



- а) $C=0.1M$ в ТГФ, АсОН, Zn, 70°C, 10 мин, 7 бар;
 б) $C=0.3M$ в НСООН:Н₂SO₄=10:1, (СН₂О)_п, 70°C, 15 мин, 17 бар;
 в) $C=0.3M$ в МеОН; NaОМе; 25°C, 5 мин; г) АсОН; 25°C, 3 мин, 7 бар;
 д) CuCl₂, PPBCl, кат., DIPEA, МеСN, СН₂Cl₂

Схема 1.16 – Схема получения базового синтона в проточном реакторе



- а) TEMPO, ТССА, ЭА, СО(ОМе)₂; б) (МеО)₂Р(О)СН₂С(О)СН₂R, СН₂Cl₂, NaOH;
 в) ChKRED20, GDH, глюкоза, NADP⁺, КР₁ буффер, ДМСО; г) К₂СО₃, МеОН, СН₂Cl₂;
 д) ДИБАГ, СН₂Cl₂. толуол;
 е) Ph₃P⁽⁺⁾(СН₂)₄СООН·Br⁽⁻⁾ или Ph₃P⁽⁺⁾(СН₂)₄СОНЕт·Br⁽⁻⁾, t-BuOK, ТГФ

Схема 1.17 – Синтезы клопростенола, биматопроста и флупростенола с применением хемоэнзиматического восстановления гидроксильной группы

1.6 Некоторые синтетические подходы к циклопентеноновым простагландинам

Кросс-сопряженные циклопентеноновые простагландины показывают высокие показатели по цитотоксичности, что сделало их мишенью для синтеза многих лабораторий, занимающихся тонким органическим синтезом. Однако стоит отметить, что в большинстве работ целью ставится получение именно природных суPG. Работы, в которых проводится получение аналогов природных молекул редки, а модификации в основном направлены на увеличение реакционной способности эндоциклической двойной связи, как возможный вариант улучшения цитотоксических свойств. Некоторые из работ, касающиеся синтеза кросс-сопряженных циклопентеноновых простагландинов представлены ниже.

1.6.1 Полный синтез простагландина Δ^{12} -PGJ₃

Одной из примечательнейших работ является статья [50], опубликованная К.С. Nicolaou с соавторами в журнале CHEMISTRY: A European Journal, в 2016 году. Целевым объектом синтеза ученые выбрали молекулу простагландина Δ^{12} -PGJ₃, известного своим противораковым действием против рака стволовых клеток.

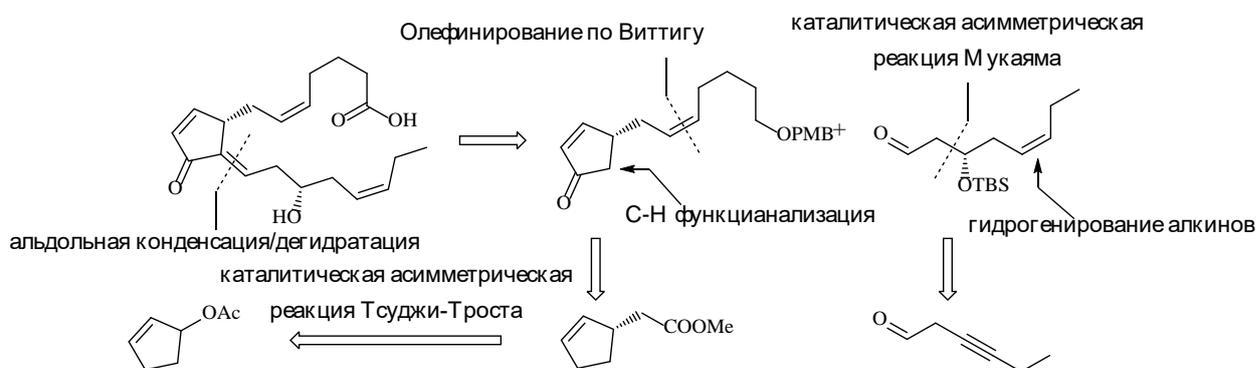


Рисунок 1.4 –Ретросинтетический анализ молекулы Δ^{12} -PGJ₃

Авторами реализован конвергентный подход к синтезу (Рисунок 1.4). Последовательно были получены синтоны базового циклопентенонового блока, α - и ω - цепи.

Исследователями проделана колоссальная работа, во-первых, потому что они осуществили получение хирально чистого целевого вещества, путем

направленного наведения оптических центров ω -цепи и базисного циклопентенонового блока.

Во-вторых, исследователи провели значительное исследование реакции аллильного окисления (Рисунок 1.5) для получения базисного циклопентенонового блока. Они исследовали влияние заместителя на протекание реакции окисления, представили и объяснили механизм превращения. В-третьих, исследователи провели многоступенчатую оптимизацию синтетического пути, что в итоге привело к выверенному методу синтеза, который, по мнению авторов, можно использовать в промышленных масштабах.

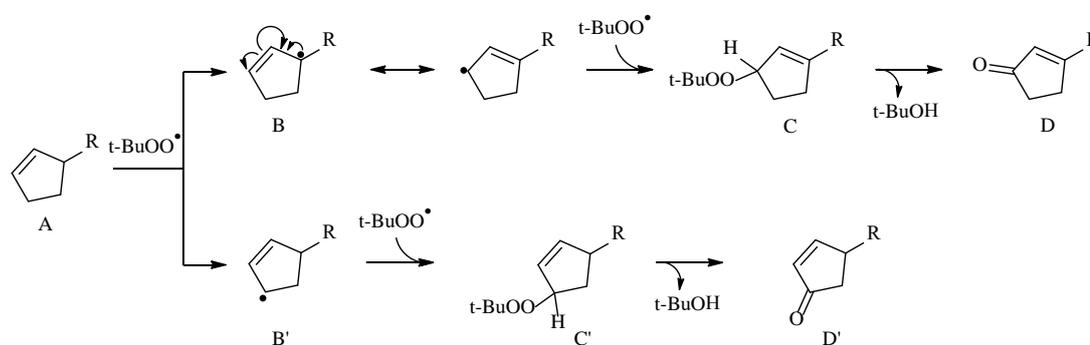


Рисунок 1.5 – Исследование реакции аллильного окисления

Первоначальный синтез Δ^{12} -PGJ₃ был необходим авторам, чтобы сделать дефицитную биомолекулу доступной для биологических исследований и подтверждения ее высокой цитотоксичности.

В синтезе циклопентенового блока **75** интересным моментом является наведение оптического центра с помощью асимметрического алкилирования по Тсучжи-Тросту[51] рацемического ацетата **68**, полученного из ахирального циклопентенона **67**. Далее продукт алкилирования **69** подвергается реакции аллильного окисления, что дает промежуточный енон **70**. Затем, через реакцию восстановления кетогруппы[52], получают енол **71**, который трансформируют в блок **74** по двум путям: напрямую по реакции Виттига и через промежуточную защиту свободной гидроксильной группы с помощью силиановой защитной группы. Полученный эфир **72** также вовлекают в реакцию Виттига, в результате чего образуется простагландиновый остов **73**, после снятия силиановой защиты с

которого образуется блок **74**. Окисляя последнее соединение, авторы работы получили необходимый циклопентеноновый блок **75** (Схема 1.18).

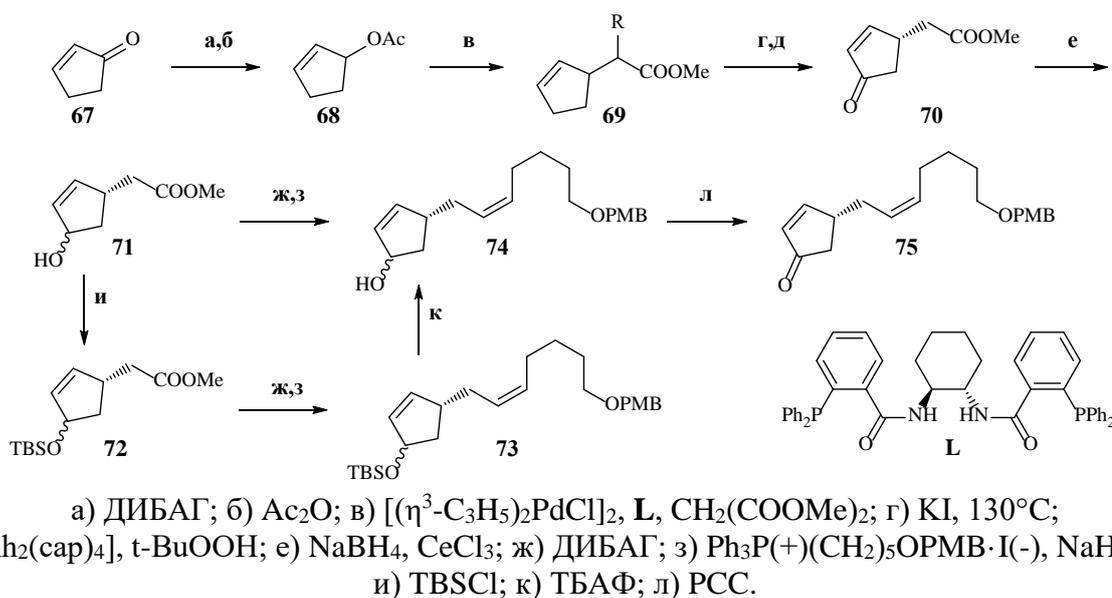


Схема 1.18 – Путь синтеза промежуточного блока **75** с применением реакции асимметрического алкилирования по Тсуджи-Тросту

Конструирование ω - цепи PG авторы работы начали с асимметрической реакции Мукаяма альдегида **77**, предварительно полученного из 3-гексин-1-ола **76**. Далее, после реакций установления силиановой защитной группы по свободному гидроксилу соединения **78** и восстановления полученного бензильного эфира **79**, синтезировали необходимый блок **80** (Схема 1.19).

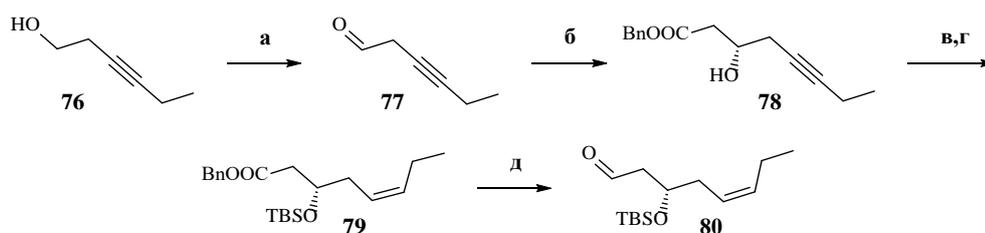


Схема 1.19 – Синтез ω -цепи с применением асимметрической реакции Мукаяма

Финальной стадией стало сшивание полученных ранее блоков **75** и **80** в единую молекулу простагландина[53]. Промежуточные стадии включали в себя мезилирование продукта конденсации с получением **81**, элиминирование мезилата для наведения экзоциклической двойной связи соединения **82**. Снятие *para*-метоксибензильной защитной группы в последнем и окисление полученного свободного гидроксила позволило получить простагландиновую кислоту **83**

которая после снятия силильной защитной группы дала необходимую молекулу Δ^{12} -PGJ₃ (Схема 1.20).

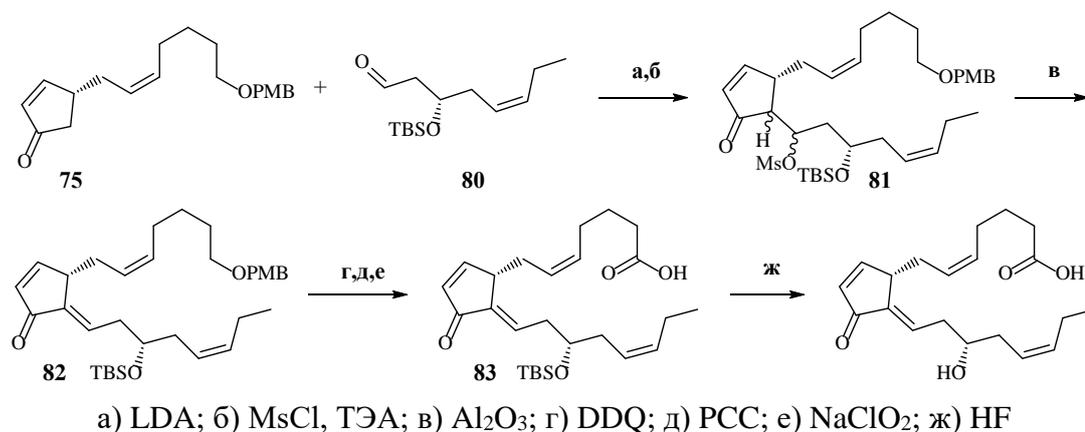


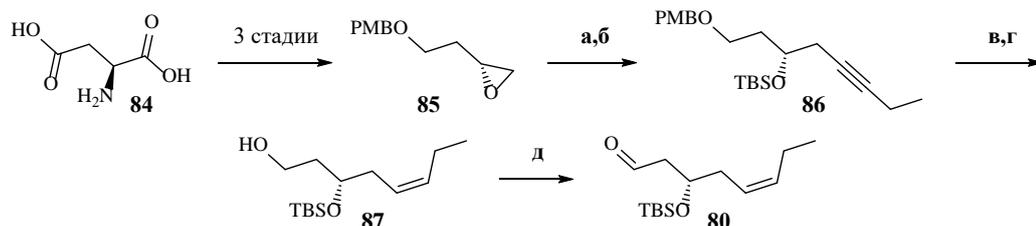
Схема 1.20 – Заключительная стадия синтеза Δ^{12} -PGJ₃

Однако разработанный синтетический подход не был лишен недостатков. Так, авторы сообщают, что синтез β-силоксиальдегидного фрагмента (ω-цепь) требовал осторожного обращения как с потенциально пирофорным палладиевым катализатором для гидрирования, так и с лабильным β,γ-ненасыщенным альдегидом **80**, а также продолжительностью синтеза катализатора (R)-NOBIN, исходящего из довольно дорогих реагентов.

Все это препятствовало синтезу этого блока в граммовых количествах. Чтобы преодолеть эти ограничения авторы решили разработать альтернативные стратегии для двух ключевых фрагментов – базового циклопентенонового блока с α-цепью и ω-цепи.

Исследователи предложили еще один синтетический маршрут для получения ω-цепи. Однако он включал в себя стадию с использованием токсичного станнанового реагента. Поэтому, в очередной раз, исследователи предложили новый путь синтеза, где исходным служит L-аспарагиновая кислота **84**, из которой получается удобный в синтетическом плане эпоксид **85**. VF₃·Et₂O-опосредованное раскрытие эпоксида с помощью ацетиленида лития, полученного из 1-бутина и н-бутиллития, после силилирования вновь полученного гомопротаргилового спирта дало промежуточный блок **86**, содержащий тройную связь. Гидрирование последнего протекало с преимущественным образованием необходимого (Z)-

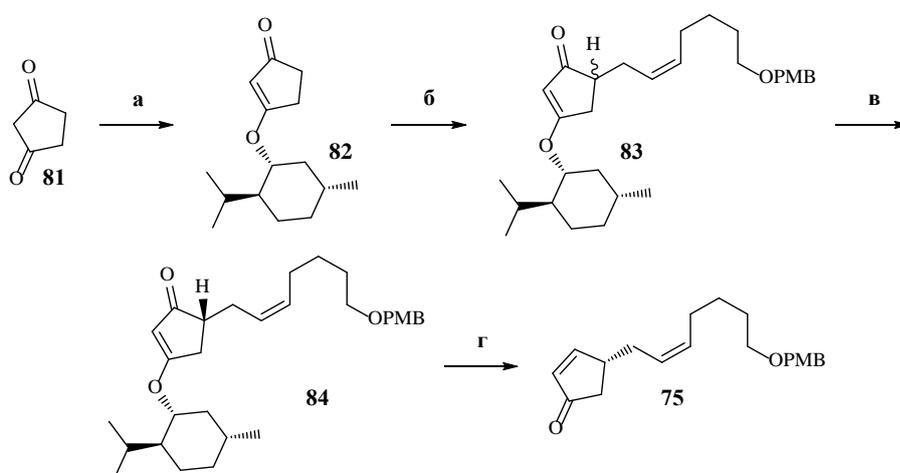
изомера **87**. Синтез β -силоксиальдегидного фрагмента **80** авторы завершили снятием защиты и последующим окислением первичного спирта (Схема 1.21).



а) ацетиленид-Li, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$; б) TBSCl ; в) $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, NaBH_4 , H_2 ; г) DDQ ; д) DMP .

Схема 1.21 – Улучшенный метод синтеза предшественника ω -цепи

Для улучшения синтеза циклопентенонового блока авторы статьи реализовали следующую схему, интересным моментом которой стал вариант наведения хиральности в молекуле. Исследователи исходили из циклопентадиона **81**, которое переводили в хиральный аддукт **82** взаимодействием с *L*-ментолом. После α -алкилирования полученного замещенного циклопентенона **82** получалась смесь диастереомеров **83**, причем диастереомер с нужной конфигурацией хирального центра **84** являлся мажорным (соотношение 2.2:1). Минорный диастереомер, после разделения смеси флеш-хроматографией, подвергался рацемизации с помощью *t*-BuOK, после чего смесь диастереомеров вновь разделялась. Получить из промежуточного блока **84** необходимый циклопентенон **75** исследователям не составило труда. Так авторам удалось добиться выхода целевого соединения 69% (Схема 1.22).



а) *p*-TSA, *L*-ментол; б) LDA, $\text{BrCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_4\text{OPMB}$; в) $\text{KO}^t\text{-Bu}$; г) ДИБАГ; H_3O^+

Схема 1.22 – Улучшенный метод синтеза циклопентенонового блока **75**

Таким образом, Nicolaou с коллегами предложили практичный способ получения хирального природного Δ^{12} -PGJ₃.

1.6.2 Полный синтез Δ^{12} -PGJ₃ из янтарного альдегида

Также необходимо отметить работу группы Andrejs Pelss, опубликованную в 2018 году в журнале CHEMISTRY: A European Journal. В статье [54] авторы ведут построение относительно сложной молекулы кросс-сопряженного циклопентенонового простагландина исходя из простой молекулы янтарного альдегида **85** (Схема 1.23).

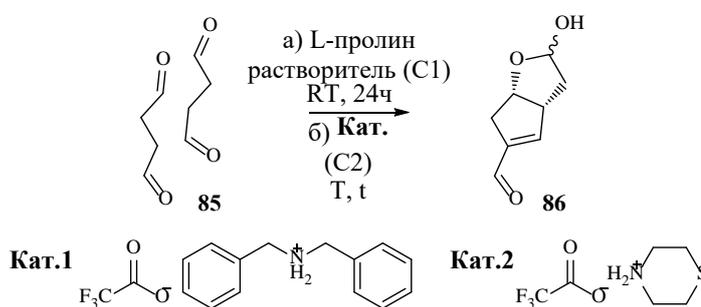


Схема 1.23 – Синтез хирального блока из сукциналидегида

Таблица 1.4 – Исследование реакции самоконденсации сукциналидегида

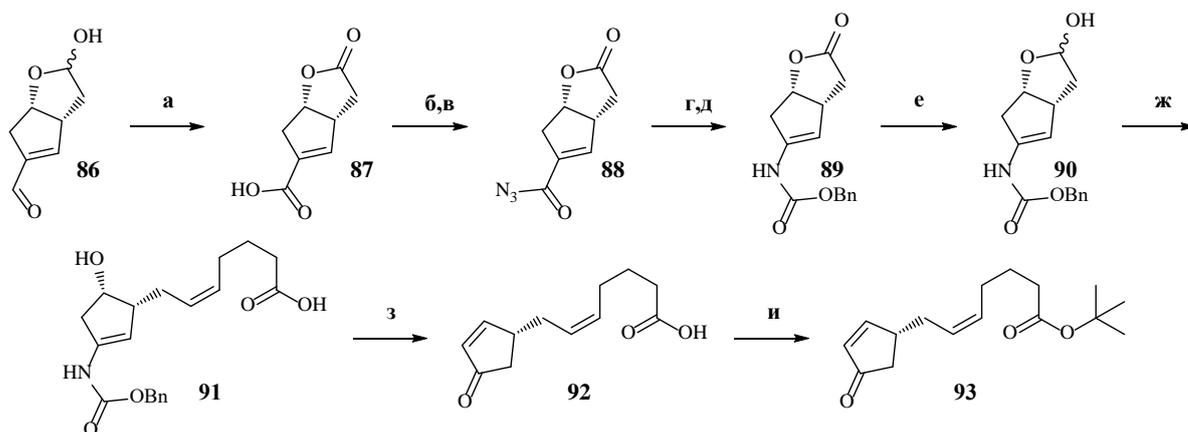
№	Растворитель	Кат.	T, °C	t, ч	C1, M	C2, M	Выход, %
1	ТГФ	Кат.1	rt	14	2.0	1.0	14
2	MeCN	Кат.1	rt	20	2.0	1.0	16
3	MeCN	Кат.1	rt	24	1.0	1.0	19
4	MeCN	Кат.2	rt	24	1.0	1.0	20
5	MeCN	Кат.2	65	2	2.0	2.0	23
6	ЭА	Кат.2	65	2	2.0	2.0	21
7	ЭА	Кат.2	65	2	1.0	0.5	28
8	ЭА	Кат.2	65	2	0.75	0.2	33
9	ЭА	Кат.2	65	2	0.75	0.35	32

Важная особенность примененного исследователями подхода заключается в том, что на первой же стадии наводят биологически необходимую хиральность оптического центра циклопентенонового кора молекулы[55].

Первоначально данную стратегию авторы применили для полного синтеза природного простагландина $\text{PGF}_{2\alpha}$, так как уже на первой стадии удастся получить два стереоцентра целевого простагландина в нужной конфигурации[57]. В обозреваемой работе исследователи пошли дальше. Ими была значительно оптимизирована методика получения основного блока – еналя **86**. Так, выход его, в итоге улучшили до 33%, относительно 14%, полученных ранее (Таблица 1.4).

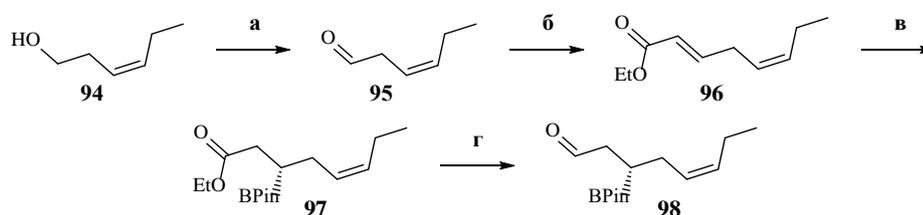
Синтез Δ^{12} - PGJ_3 авторы статьи начинали путем двойного окисления базового еналя **86** до соответствующей ему лактоновой кислоты **87** в стандартных условиях окисления Пинника (выход 74%). Полученная карбоновая кислота первоначально была превращена в ацилазид **88** с выходом 80%. Нагревание последнего в толуоле привело к перегруппировке Курциуса с получением промежуточного изоцианата, который улавливали бензиловым спиртом с получением карбамата **89** с выходом 90%. После чего исследователи полученный ен-карбамат восстанавливали до полуацетала **90** с помощью ДИБАГ с практически количественным выходом. Если сначала обработать полученный полуацеталь избытком соли фосфония (α -цепь) и KOt-амилом в ТГФ, можно избежать дальнейшего выделения промежуточного енамида **91**. Непосредственное добавление дегазованной воды и *para*-толуолсульфокислоты к реакционной смеси приводило к гидролизу енамидной группы и дегидратации с получением базового енонового блока **92**, объединяющего в себе циклопентеноновый кор и α -цепь, с выходом 79%. Затем последнее соединение превращали в трет-бутиловый эфир **93** с выходом 83% (Схема 1.24).

Следующим шагом авторам предстояло провести синтез ω -цепи простагландина. В синтезе исходили из известного первичного спирта **94**, содержащего в своей структуре *cis*-замещенную двойную связь. Так, исходное соединение преобразовали в α,β -ненасыщенный сложный эфир **96**, из которого, в свою очередь, получили β -бориловый эфир **97** с высоким выходом и энантиомерным избытком[59]. Затем эфир бороновой кислоты восстанавливали до требуемого β -борилальдегида **98** с выходом 93% при обработке ДИБАГ (Схема 1.25).



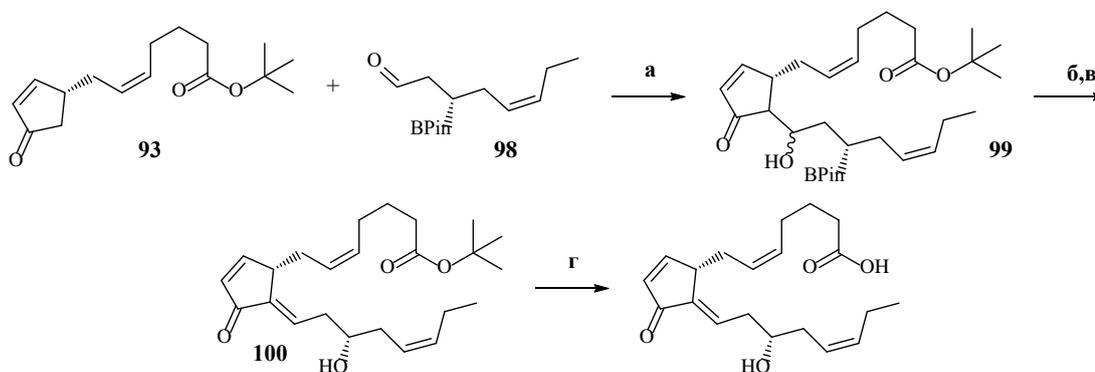
- а) NaClO_2 , NaH_2PO_4 , 2-Ме-2-бутен, $t\text{-BuOH}$, H_2O , rt ; б) ClCOOEt , ТЭА, ТГФ, -10°C , 1,5ч;
 в) NaN_3 , rt , 3ч; г) толуол, 80°C , 1,5ч; д) BnOH , rt , 3ч; е) ДИБАГ, ТГФ, -78°C , 2ч;
 ж) $\text{Ph}_3\text{P}^+(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$, КОт-амил, ТГФ, 0°C , 2ч; з) H_2O , $p\text{-TSA}$, rt , 24ч;
 и) $t\text{-BuOH}$, DMAP, Woc_2O , rt , 2ч.

Схема 1.24 – Получение базового блока **92** и его трет-бутилового эфира



- а) $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, TEMPO, пентан/ CH_2Cl_2 , rt , 1ч; б) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOEt}$, 12ч;
 в) CuCl , (R)-(S)-Josiphos, NaOt-Bu , ТГФ, rt , 30мин после B_2Pin_2 , 10мин, MeOH , 24ч;
 г) ДИБАГ, ТГФ, -78°C .

Схема 1.25 – Асимметрический синтез блока ω -цепи



- а) LDA, ТГФ; б) MsCl , ТЭА, CH_2Cl_2 после DBU, CH_2Cl_2 ; в) $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, ТГФ/ H_2O ;
 г) HBF_4 , MeCN .

Схема 1.26 – Заключительные стадии синтеза $\Delta^{12}\text{-PGJ}_3$

Перед исследователями осталась последняя задача – соединить полученные блоки **93** и **98** в молекулы целевого простагландина. Для решения этой проблемы применили альдольную реакцию, инициируемую LDA, которая привела исследователей к нестабильному β -гидроксистероидному эфиру **99**, который без выделения подвергся каскаду реакций мезилирования и отщепления мезилата, что

дало эфир бороновой кислоты, который после окисления с помощью $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ привел к выделению трет-бутилового эфира целевого простагландина **100** (Схема 1.26).

Таким образом, Andrejs Pelss с коллегами осуществил полный синтез Δ^{12} -PGJ₃ за 12 стадий (самая длинная линейная последовательность, LLS), исходя из простых нехиральных соединений.

1.6.3 Синтез суPG с использованием стереонаправленного метатезиса

Интересный вариант синтеза описал в своей статье Jiaming Li под названием Concise Syntheses of Δ^{12} -Prostaglandin J Natural Products via Stereoretentive Metathesis [56]. В этой работе авторы приводят синтезы нескольких молекул родственных природных кросс-сопряженных циклопентеноновых простагландинов (Рисунок 1.6), исходя из простой молекулы замещенного циклопентенона.

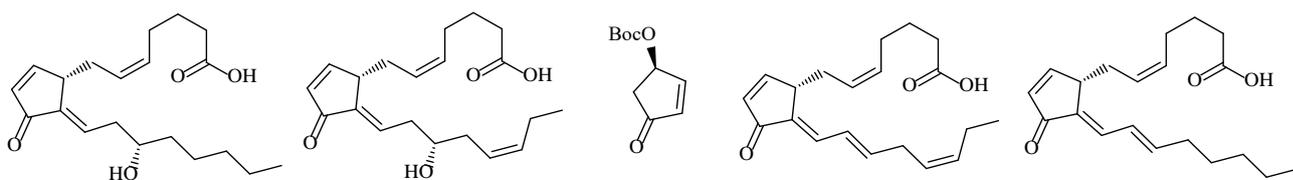
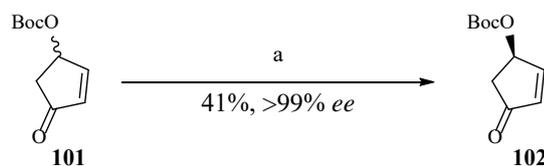


Рисунок 1.6 – Структура базового блока и целевых кросс-сопряженных простагландинов

Можно выделить несколько интересных подходов к синтезу, примененных в этой работе. Так, первое – это то, что для наведения оптического центра при C8 (номенклатура простагландинов) применили стереоориентацию посредством специально подготовленного субстрата, содержащего стереоцентр[58]. Исходный циклопентеноновый блок **102** выделили из рацемической смеси **101** с применением метода кинетического расщепления (Схема 1.27).

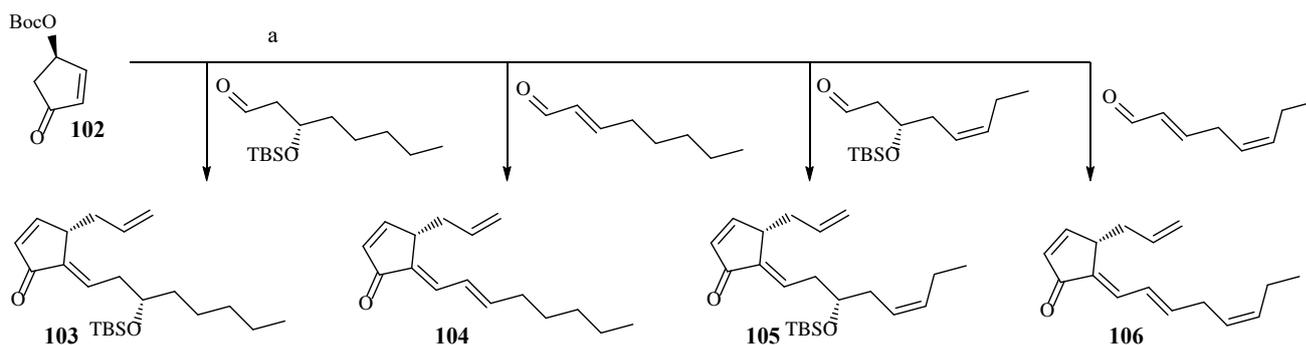


a) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$, Cs_2CO_3 , (R,R)-DACH, p-MeOPhOH, CH_2Cl_2

Схема 1.27 – Кинетическое расщепление стартового циклопентенонового блока

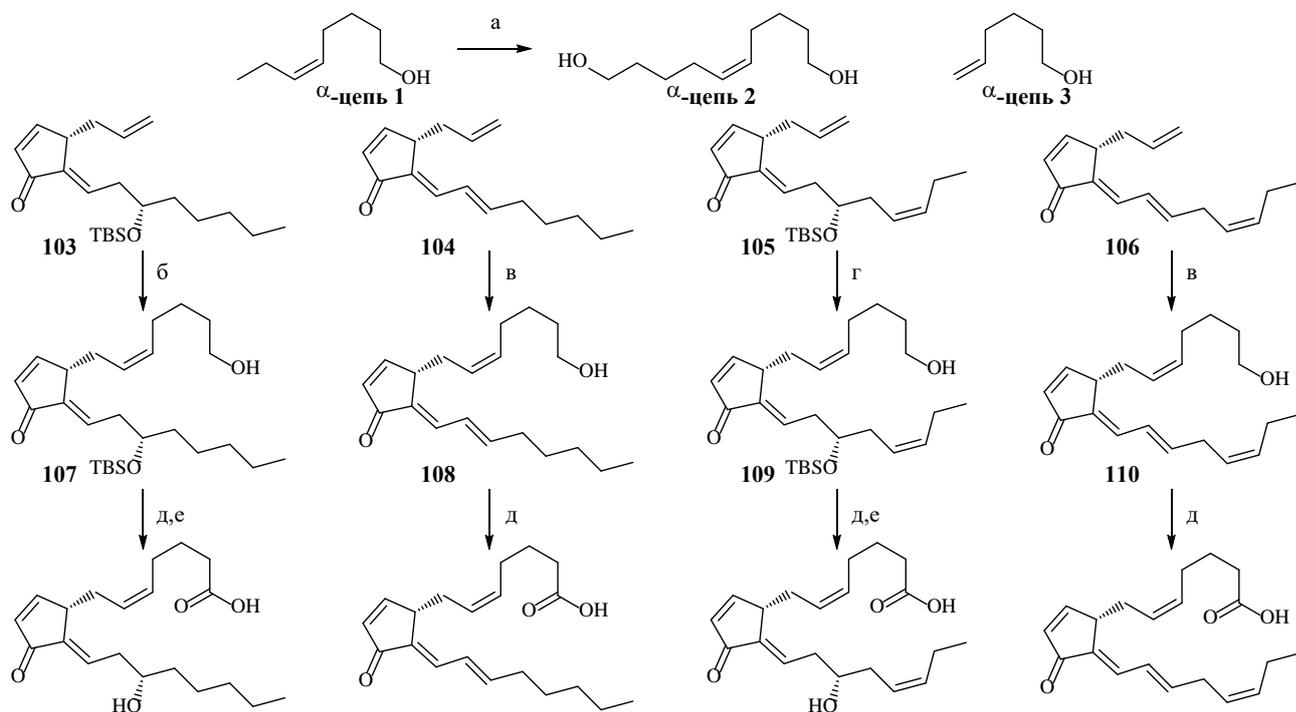
Второй интересный момент – применение реакции трехкомпонентного присоединения по двойной связи, когда после присоединения аллил-литийкупрата

осуществляли альдольное присоединение подготовленной заранее ω -цепи в виде альдегида[60]. Таким образом получали промежуточные блоки **103-106**, включающие в себя важные части целевой молекулы – кросс-сопряженный цикlopентеноновый кор с наведенной хиральностью и ω -цепь (Схема 1.28). В третьих, для конструирования α -цепи применена реакция стереонаправленного кросс-метатезиса[62], благодаря которой исследователи расширили аллиловый фрагмент (Схема 1.29).



a) CuBr, Me₂S, LiCl, allylMgBr, THF, -78°C; после ω -цепь, THF, -78°C

Схема 1.28 – Трехкомпонентное присоединение к стартовому блоку **102**



а) кат. Граббса, толуол, 23°C; б) α -цепь 2, кат. Граббса, ТГФ, 40°C;
в) α -цепь 1, кат. Граббса, ТГФ, 40°C; г) α -цепь 3, кат. Граббса, ТГФ, 40°C;
д) ТРАР, NMO·H₂O, MeCN; е) HF, MeCN.

Схема 1.29 – Заключительные стадии стереонаправленного метатезиса

Как следствие, Jiaming Li с соавторами осуществил синтез ряда природных кросс-сопряженных простагландинов с применением действенных синтетических методов, что позволило достигнуть цели за относительно малое количество стадий.

1.7 Заключение

В литературном обзоре рассмотрены синтезы на основе лактондиола Кори практически важных ω -арильных аналогов простагландинов (латанопрост, тафлупрост, клопростенол). Приведены публикации, направленные на получение кросс-сопряженных простагландинов, при этом отмечено отсутствие публикаций о кросс-сопряженных ω -арилокси аналогах Δ^{12} - и $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ простагландинов. Учитывая присущую ω -арилокси аналогам PG высокую профильную активность в области офтальмологии и гинекологии, нами было запланировано получение из клопростенола продуктов, содержащих ω -арилокси фрагмент. Кроме этого, высокая цитотоксичность нативных кросс-сопряженных суPG позволяет прогнозировать перспективность проведения исследований по поиску антираковых структур в ряду кросс-сопряженных суPG с ароматическим фрагментом на базе клопростенола. Другое важное направление, развитое в диссертации, касается разработки синтетических переходов от одного типа простагландинов к другим, в частности впервые предложенные на примере клопростенола F/E,J-переходы.

ГЛАВА 2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Целью данной работы является осуществление направленного превращения известного простагландина $\text{PGF}_{2\alpha}$ – клопростенола в простагландины другой структуры, которые, однако, будут сохранять в своей структуре важный фрагмент исходной молекулы – *мета*-хлорфеноксизамещенный фрагмент ω -цепи, улучшающий катаболическую стабильность молекулы.

2.1 Аналоги клопростенола в терапии глаукомы

Из клопростенола получили фторзамещенные аналоги, как вещества, перспективные в лечении глаукомы. Медицине известны $\text{PGF}_{2\alpha}$ простагландины с ароматическим фрагментом, такие как биматопрост, латанопрост, а также соединения, соединяющее в себе ароматический фрагмент и атомы фтора – тафлупрост и травопрост, которые нашли применение в терапии глаукомы. Именно это подтолкнуло к получению и исследованию фторированных аналогов клопростенола.

2.1.1 Синтез фторированных аналогов клопростенола

В решении задачи модифицирования структуры исходной молекулы клопростенола важным моментом стало дифференцирование трех гидроксильных групп стартовой молекулы **1**. В развитом подходе [63] к целевым фторсодержащим соединениям 11,15–дизащищенный блок **2** стал базовой молекулой, позволяющей провести направленную атаку гидроксильной группы в 9 положении. Интересным моментом явилось то, что блок **2** получался в одну стадию при действии двухкратного избытка защищающего реагента. Уже этот факт говорил нам о разнице в химической активности между 9 и 11 гидроксильными группами.

Атом фтора планировали ввести замещением незащищенной гидроксильной группы действием диэтиламиносульфотрифторида (DAST). Как известно, DAST реагирует со вторичными спиртами по схеме $\text{S}_{\text{N}}2$ –замещения, однако в ряде случаев наблюдаются и побочные направления, ведущие к продуктам перегруппировки, элиминирования и эпимеризации [61].

В синтезе **2** вначале 11,15-гидроксильные группы **1** селективно блокировали в виде бис – TBDPS эфира медленным, по мере израсходования хлорсилана (контроль ТСХ), прикапыванием раствора TBDPSCl в CH₂Cl₂ к перемешиваемому раствору **1** и имидазола в CH₂Cl₂.

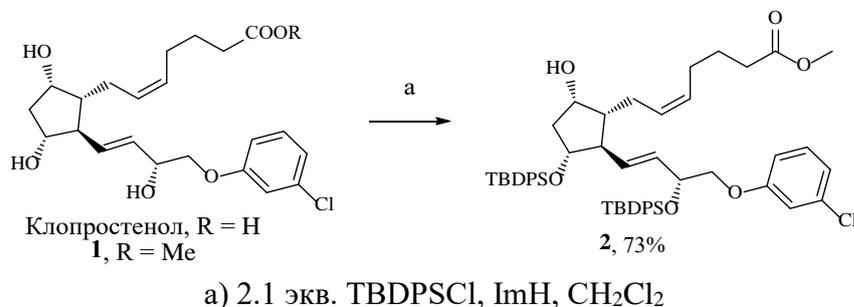


Схема 2.1 – Получение базового блока в синтезе фторированных аналогов клопростенола

Реакцию **2** с двумя эквивалентами DAST в CH₂Cl₂ начинали при – 78 °С с постепенным (~ 1 ч) подъемом температуры до комнатной. После израсходования **2** (контроль ТСХ), реакционную массу разбавили равным объемом воды, органический слой отделили и промыли водным NaHCO₃, сушили MgSO₄ и упарили в вакууме.

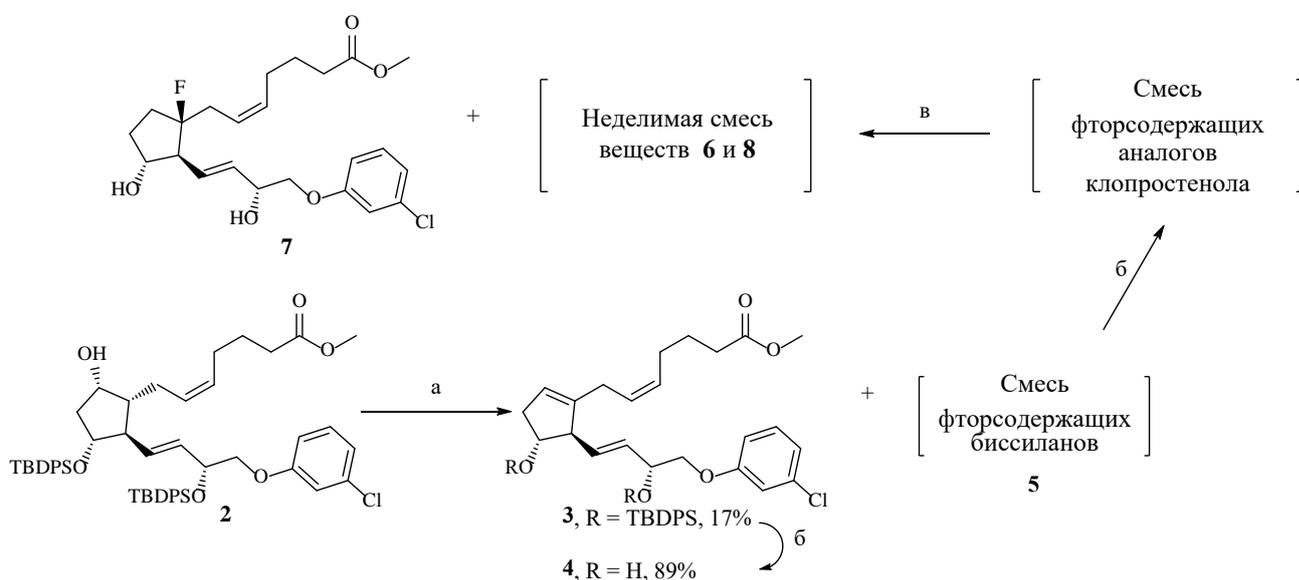


Схема 2.2 – Схема получения 8В-Ф аналога клопростенола **7** ВЭЖХ разделением смеси фторированных аналогов клопростенола

Хроматографированием остатка на колонке с SiO₂ выделили два соединения, детектируемые по ТСХ как хорошо сформированные одиночные пятна. Более

полярному соединению, которое, согласно спектральным данным, оказалось индивидуальным была приписана структура $\Delta^{8,9}$ -производного **3**. Последний обработкой Bu_4NF превратили в диол **4**. Аналогичный гидролиз смеси веществ второй фракции **5** Bu_4NF привел к смеси трех диолов (Схема 2.3). Из них методом полупрепаративной ВЭЖХ удалось выделить индивидуальное минорное соединение **7** (Рисунок 2.1), которому, по данным ЯМР, соответствовала структура 8- β F изомера **7**. Смесь **6+8** разделить не удалось.

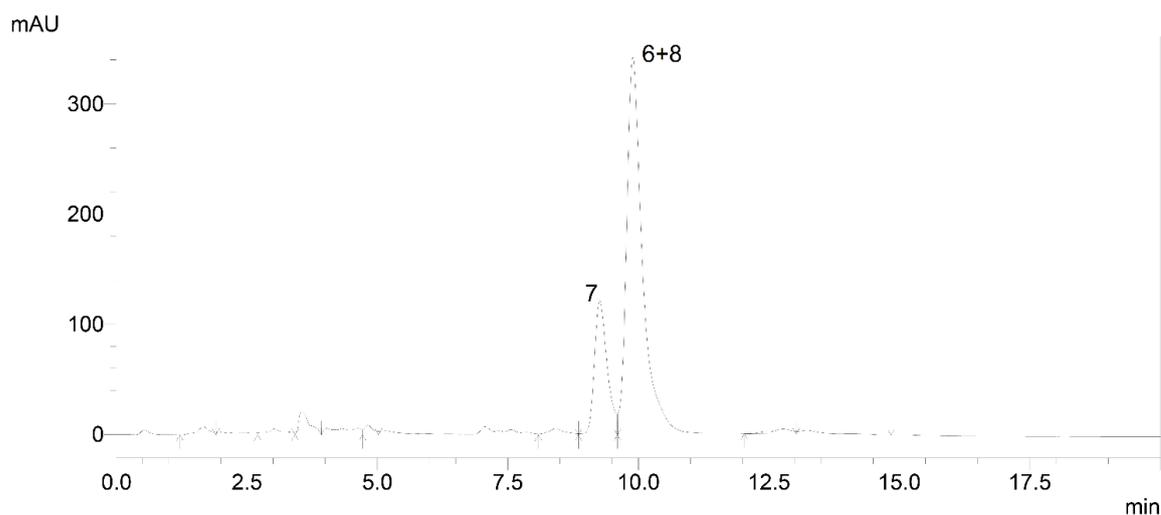


Рисунок 2.1 – ВЭЖХ хроматограмма смеси фторированных аналогов клопростенола

Напротив, смесь *бис*-силанов **5** успешно разделили на соответствующие соединения **9**, **10** и **11** методом полупрепаративной ВЭЖХ (Рисунок 2.2). Последние действием Bu_4NF были превращены в индивидуальные PG **6-8** (Схема 2.3).

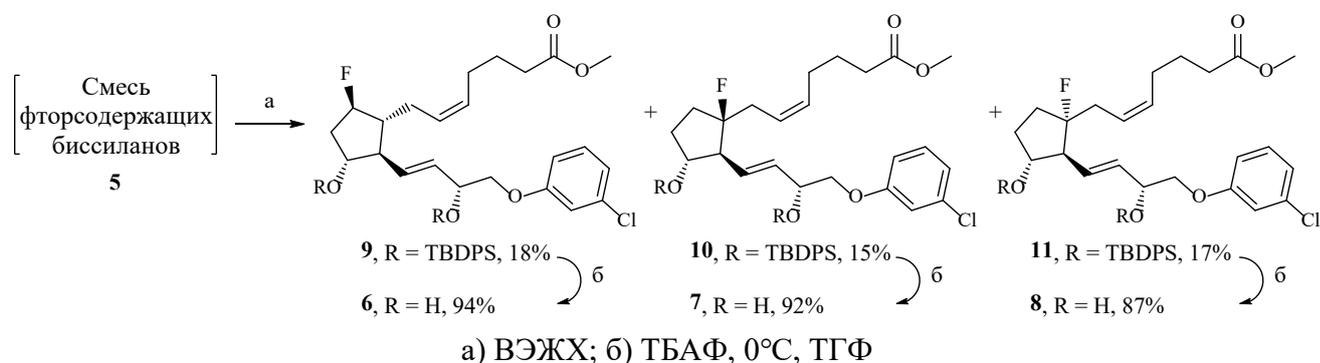


Схема 2.3 – Схема получения индивидуальных фторированных аналогов клопростенола

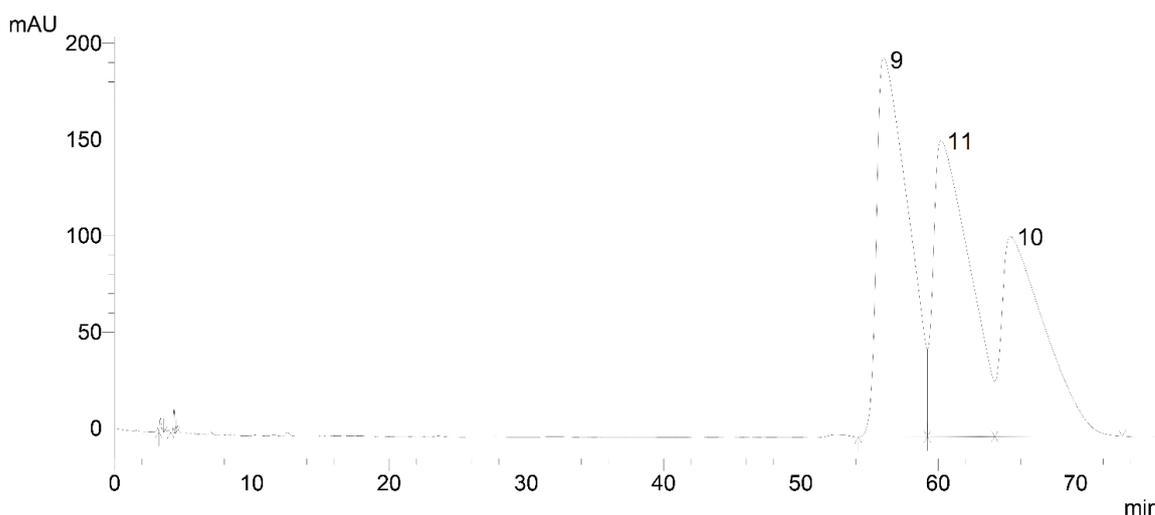
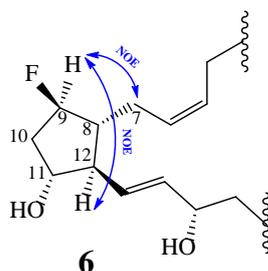


Рисунок 2.2 – ВЭЖХ хроматограмма смеси TBDPS- защищенных фторированных аналогов клопростенола

Для соединений **6–8** положение фторирования определяли методом DEPT-редактирования данных спектров ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$. Спектральные данные селективных характеристик соединений **6–8** приведены на рисунке 2.3. Фторирование в положении С-9 для соединения **6** подтверждается дублетным метиновым сигналом при δC 97,19 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия (КССВ) $^1J_{\text{CF}} = 174,8$ Гц (ацетон- d_6). Для диастереомеров **7, 8**, фторированных в положении С-8, в спектре ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ в ацетоне- d_6 присутствуют дублетные сигналы четвертичных атомов углерода при δC 106,23 м.д. ($^1J_{\text{CF}} = 177,2$ Гц) и 105,74 м.д. ($^1J_{\text{CF}} = 180,6$ Гц), соответственно. В спектре [^1H , ^1H] NOESY продукта **7** присутствуют кросс-пики между протонами Н-9 (δH 4,79 м.д.) и Н-12 (δH 2,03 м.д.), что указывает на α -ориентацию протона Н-9 и конфигурация 9R соединения **7**.

Стереохимическое отнесение эпимеров **7** и **8** основано на данных о химических сдвигах в спектрах ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F . Анализ химических сдвигов показал заметное *транс*-аксиальное влияние F-9 и 4-(3-хлорфенокси)-3-гидроксипут-1-ен-1-ильного заместителя при С-12, что выражается в неэкранированном положении сигнала F-8 (δF -134,32 м.д.) для соединения **8** по сравнению с δF -152,60 м.д. для соединения **7**. Альфа-ориентация F-8 подтверждается перекрестным пиком Н-11/ H_A -7 NOESY и присутствием W-

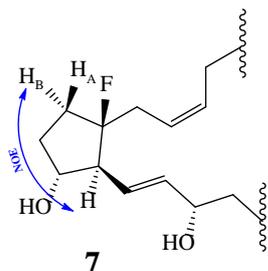
константы связи между H-12 и H_B-9 со значением 1,5 Гц. Для соединения **7** кросс-пик [¹H, ¹H] NOESY между H-12 и H_B-9 указывает на β-ориентацию атома фтора.



¹⁹F: - 166.50 (дддд, F-9)

¹H: 4.79 (дддд, H-9), 2.03 (м, H-12); 2.14 и 2.26 (ушир.м, H-7).
NOE: 9/12, 9/7

¹³C: 29.6 (д, ³J = 4 Hz, C-7), 41.7 (д, ²J = 21 Hz, C-10), 51.0 (д, ²J = 20 Hz, C-8), 56.5 (д, ³J = 3 Hz, C-12), 97.2 (д, ¹J = 175 Hz, C-9)

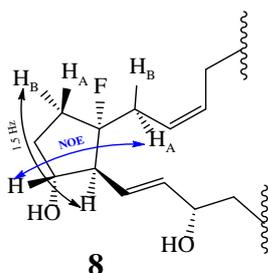


¹⁹F: - 152.60 (ддтд, F-8)

¹H: 2.25 (дт, H-12), 2.36 и 2.46 (ддд, 7-H_α)

NOE: 12/9_B

¹³C: 33.83 (д, ²J = 24 Hz, C-9), 34.99 (д, ²J = 24 Hz, C-7), 60.21 (д, ²J = 19 Hz, C-12), 106.23 (д, ¹J = 177.2 Hz, C-8)



¹⁹F: - 134.32 (ддтд, F-8);

¹H: 2.64 (дддд, H-12), 1.73 (м, H_A-9);

NOE: 11/7_A; W константа сопряжения ⁴J_{12-9B} = 1.5 Hz;

¹³C: 34.56 (д, ²J = 24 Hz, C-9), 34.94 (д, ²J = 24 Hz, C-7), 61.96 (д, ²J = 24 Hz, C-12), 105.74 (д, ¹J = 181 Hz, C-8)

Рисунок 2.3 – Спектральные отнесения фторированных аналогов клопростенола

Предполагаемый ступенчатый путь образования продукта при фторировании соединения **2** поясняется на схеме 2.4. DAST реагирует с незащищенной спиртовой группой соединения **2** с образованием лабильного сложного эфира **A**, который высвобождает F⁻ с образованием интермедиата **B**. Последний затем трансформируется тремя путями: подвергается SN₂-замене анионом F⁻ из ближней сферы с образованием продукта **9**; подвергается отщеплению через промежуточный карбокатион **C** с образованием соединения **3**; испытывает 1,2-гидридный сдвиг в промежуточном карбокатионе **C** с образованием более стабильного третичного карбокатиона **D**, который нестереоселективно присоединяя фторид-ион, дает смесь **1** + **7** (Схема 2.4).

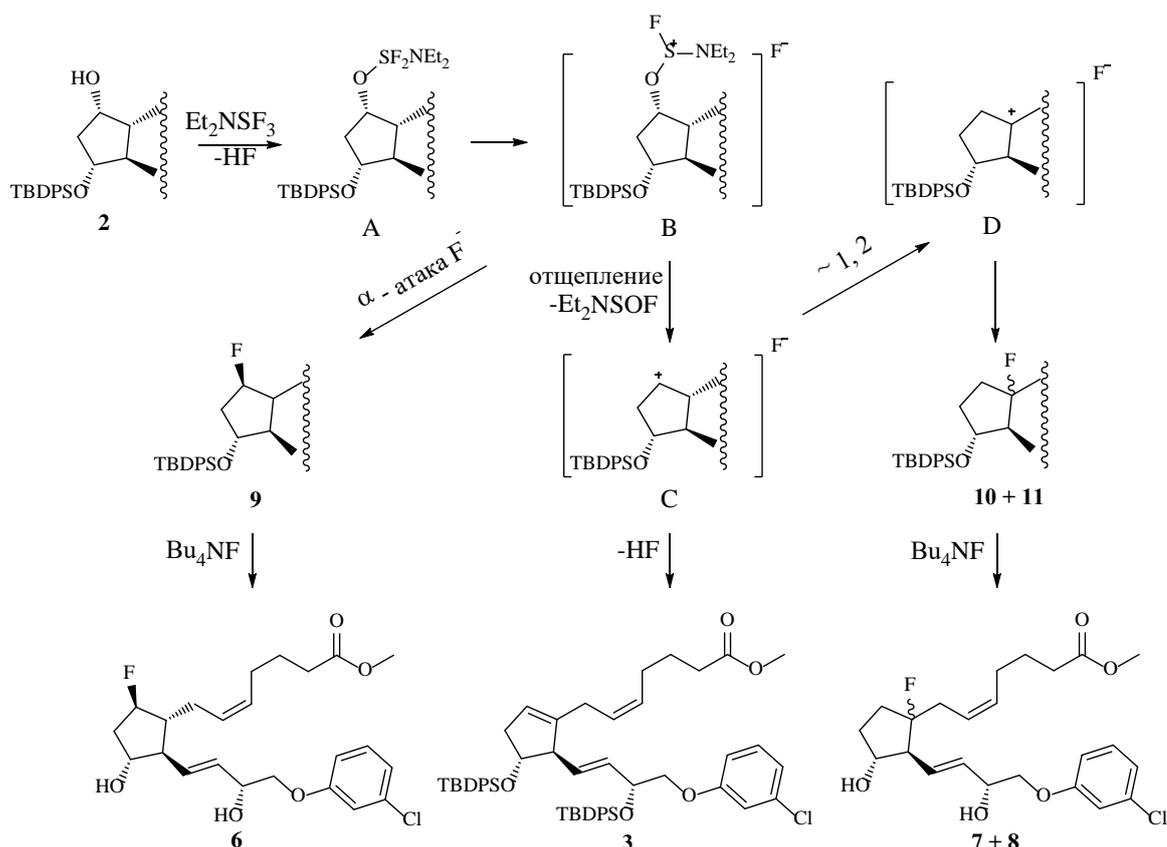


Схема 2.4 – Предполагаемый механизм образования фторированных аналогов клопростенола

Таким образом, нами осуществлен синтез 3 новых фторсодержащих простагландинов и 1 нового $\Delta^{8,9}$ -производного клопростенола.

2.1.2 Биологическая активность фторированных аналогов клопростенола

Как известно простагландины серии $F_{2\alpha}$ проявляют антиглаукомные свойства, как агонисты рецепторов $PGF_{2\alpha}$, и при этом антиглаукомные свойства соединений в значительной степени коррелируют с другими видами активности, такими как антиагрегационная и утеротоническая [64]. Поэтому было принято решение в первую очередь оценить именно этот вид биологической активности полученных соединений.

Для улучшения растворимости соединений провели гидролиз сложноэфирной группы в щелочных условиях (Схема 2.5).

По данным исследований биологической активности фторпроизводных клопростенола, клопростенол в концентрации 10^{-8} мкг/мл снижал уровень максимальной амплитуды агрегации тромбоцитов, вызванной индуктором

агрегации АДФ (2×10^{-5} М/л), на 63,8% ($p < 0,036889$, U-критерий Манна-Уитни) по отношению к контрольной группе. Из испытанных в равных концентрациях новых производных клопростенола наибольшую антитромбоцитарную активность проявляло соединение **15**, снижавшее максимальную амплитуду агрегации тромбоцитов на 27,4% по отношению к контролю. Соединения **14**, **13** и **12** снижали этот показатель на 18,9% (10^{-6} г/мл), 13% (10^{-10} г/мл) и 6,5% (10^{-10} г/мл) соответственно относительно контроля (Рисунок 2.4).

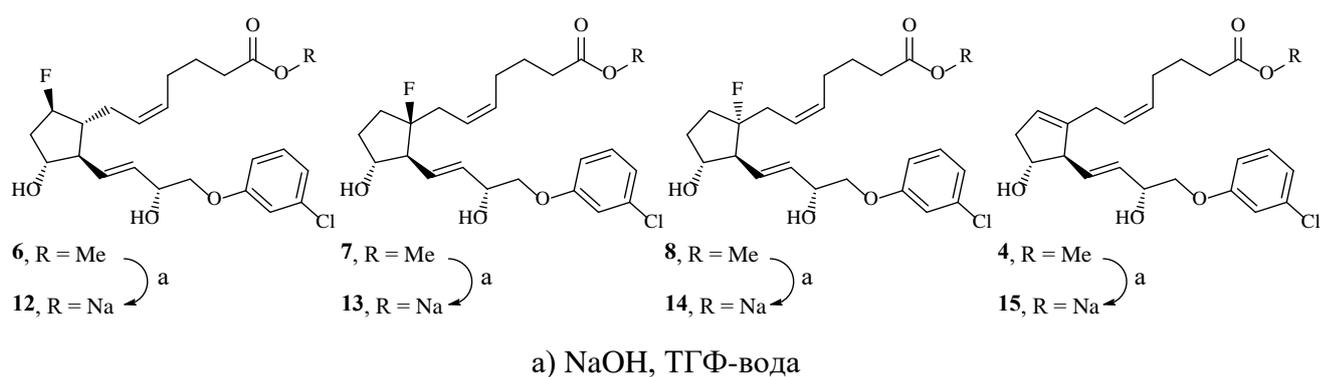


Схема 2.5 – Щелочной гидролиз фторированных аналогов клопростенола

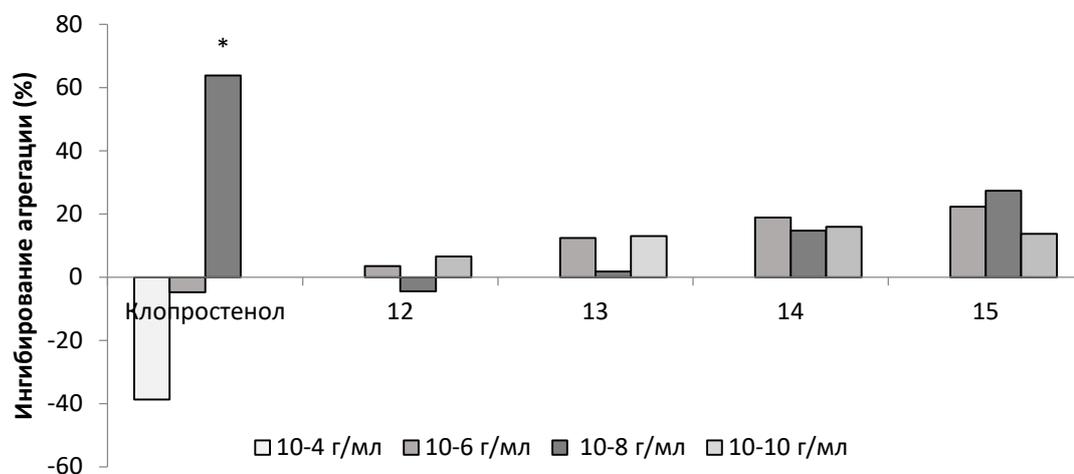


Рисунок 2.4 – Влияние клопростенола и его производных 4, 6-8 на ингибирование максимальной амплитуды АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (%).

* $p < 0,05$ (U - тест) данные статистически значимы по сравнению с контролем.

Ингибирование 0 (%) соответствует уровню максимальной амплитуды АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов до добавления исследуемых соединений (считается контролем).

В эксперименте по изучению утеротонической активности два производных клопростенола: **13** (10^{-8} г/мл) и **14** (10^{-6} г/мл) увеличивали величину (AUC), силу и

частоту сокращений роговых полосок маточно-беременных крыс по отношению к спонтанным сокращениям (Рисунки 2.5, 2.6).

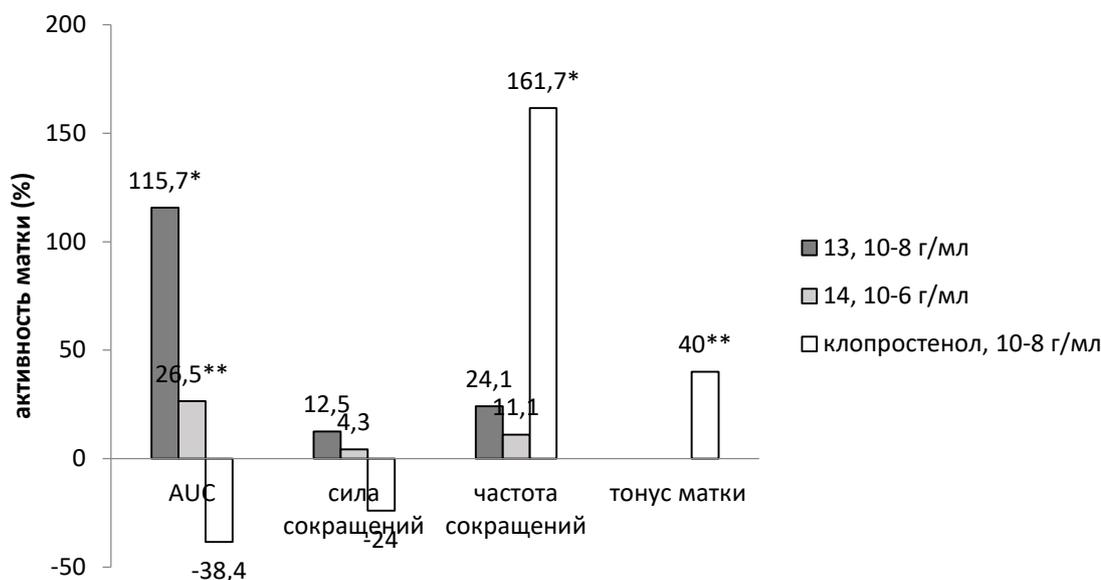


Рисунок 2.5 – Влияние производных клопростенола на параметры сократительной способности полосок матки небеременных крыс. * $p < 0,00004$ и ** $p < 0,008$ (критерий Фишера) данные статистически значимы по отношению к спонтанным сокращениям. AUC - площадь под кривой.

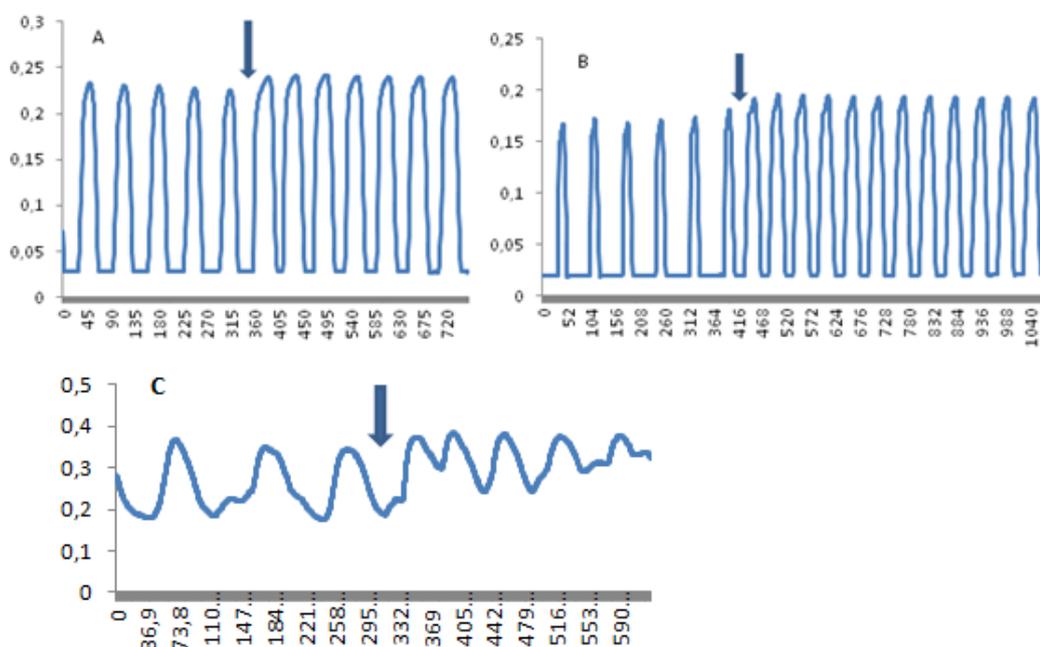


Рисунок 2.6 – Влияние производных клопростенола: А. 14 (10^{-6} г/мл), Б. 13 (доза 10^{-8} г/мл) и С. Клопростенола (10^{-8} г/мл) на сократительную способность матки крыс (ось ординат - вольты, по оси абсцисс - время (с), стрелки указывают на добавление исследуемых соединений)

Что касается клопростенола (концентрация 10^{-8} г/мл), то его особенностью является увеличение таких показателей, как частота сокращений (161,7%) и тонус

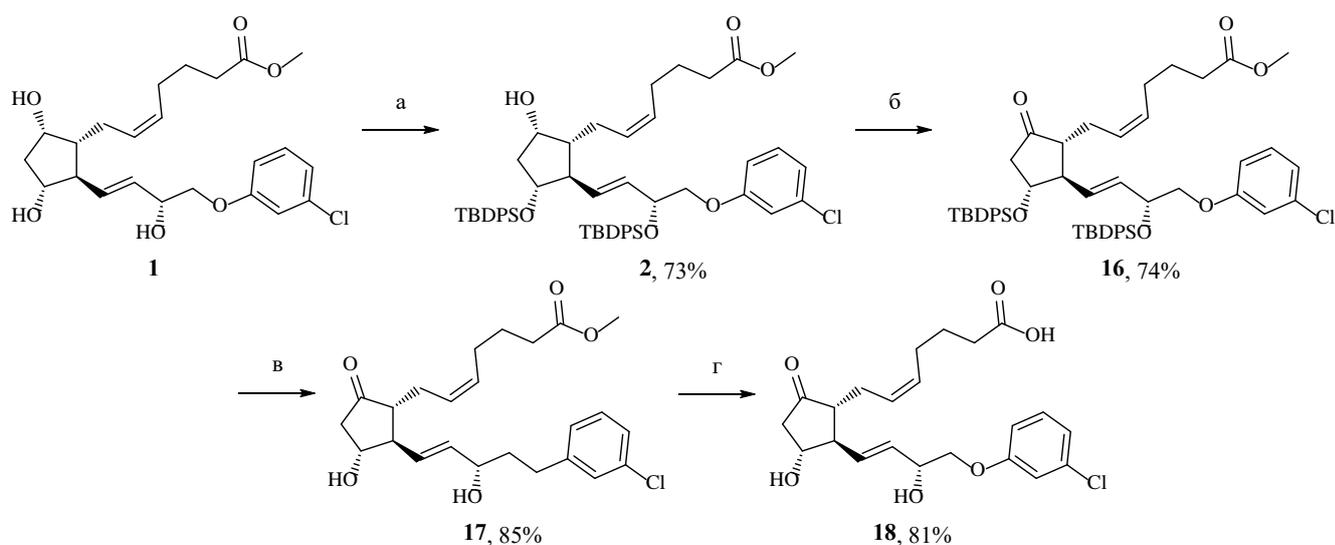
(40%) относительно исходных сокращений. При этом сила сокращения снижена на 24% и, соответственно, величина сокращений (AUC) составляет 38,4% относительно исходных сокращений.

Таким образом, все испытанные соединения специфически проявляли антиагрегационные и утеротонические свойства, что позволяет прогнозировать возможное обладание ими антиглаукомной активности.

2.2 Аналоги клопростенола для использования в гинекологии

В рамках научно-исследовательской работы выполнили переход от $\text{PGF}_{2\alpha}$ простагландина клопростенола к его PGE_2 аналогу. Отправной точкой в этом изыскании послужило то, что простагландины E-ряда в частности сульпростон и мизопростол нашли свое применение в гинекологии[65].

2.2.1 Синтез PGE_2 аналога клопростенола



а) 2.1 экв. TBDPSCl, ImH, CH_2Cl_2 ; б) PCC, AcONa, CH_2Cl_2 ; в) TBAF, Ag, 0°C , ТГФ; г) Свиная панкреатическая липаза,

Схема 2.6 – Получение PGE_2 аналога клопростенола

Синтез PGE_2 аналога клопростенола [66] **18** проведен по схеме 2.6. Исходным веществом послужил метиловый эфир клопростенола **1**, который, уже по примененной ранее методике, обработкой 2.1 экв. TBDPSCl-ImH в CH_2Cl_2 трансформировали в 11,15-бис-ТBDPS производное **2** с выходом 73%. Следующие стадии окисления 11-ОН группы соединения **2** с помощью системы PCC-AcONa с получением кетона **16** и удаления TBDPS- защитных групп с последнего

соединения действием *n*-Bu₄NF протекали без осложнений и приводили к метиловому эфиру PGE₂ аналога клопростенола **17**.

Для гидролиза сложного эфира **17** решили применить энзиматический метод, так как наличие оптического центра в α-положении к кетогруппе давало высокую вероятность эимеризации при гидролизе в основных средах. Энзиматический (Lipase PPL, Sigma, EC 3.1.13) гидролиз с использованием панкреатической свиной липазы эфира **17** дал целевую кислоту **18** с хорошим выходом.

2.2.2 Биологическая активность PGE₂ аналогов клопростенола

Получение PGE₂ аналога клопростенола **18** важно в поиске соединений мягкого действия для гинекологии с более стабилизированными утеротоническими и лютеолетическими свойствами. С этой целью изучены сравнительные с клопростенолом, его метиловым эфиром **1** и метиловым эфиром полученного PGE₂ аналога **17** утеротонические свойства, в частности влияние **17** и **18** на амплитуду и частоту сокращений отрезка рога матки крысы.

При изучении влияния новых производных клопростенола в диапазоне концентраций от 10⁻¹¹ до 10⁻⁵ г/мл на матки небеременных крыс в условиях *in vitro*, метиловые эфиры **2** и **17** показали активность при меньших концентрациях введения, по сравнению с соответствующими кислотами **1** и **18** (Таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Эффективная концентрация [EC₅₀] производных клопростенола в условиях *in vitro*

	Клопростенол	1	17	18
EC ₅₀ (г/мл)	1,0×10 ⁻⁹	2,8×10 ⁻¹⁰	5,1×10 ⁻¹⁰	1,0×10 ⁻⁴
[95% доверительные интервалы]	[2,5×10 ⁻¹¹ to 2,5×10 ⁻⁷]	[4,7×10 ⁻¹² to 5,2×10 ⁻⁶]	[9,3×10 ⁻¹⁴ to 2,8×10 ⁻⁰⁹]	[7,6×10 ⁻⁶ to 8,9×10 ⁻³]

Среди изученных соединений, E-типа метиловый эфир **17** в два раза эффективнее, чем клопростенол, соединения **1** и **18**, влияли на частоту сокращений, при этом увеличивая тонус матки и незначительно влияя на амплитуду ее сокращений (Рисунки 2.7, 2.8, 2.9). Клопростенол и метиловый эфир **1**, не увеличивая частоту сокращений, увеличивали амплитуду в 1.8 и 1.6 раз соответственно по сравнению со спонтанными сокращениями (Рисунок 2.7).

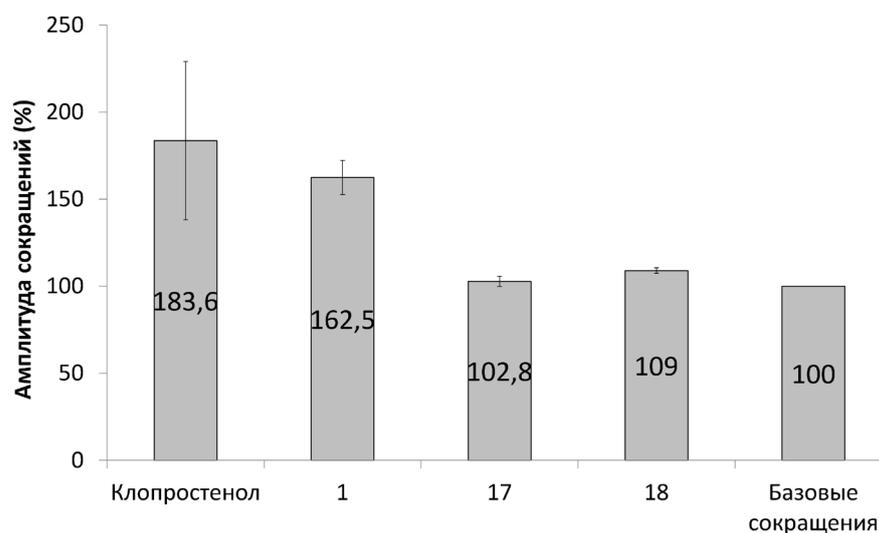


Рисунок 2.7 – Влияние производных клопростенола на амплитуду сокращений матки небеременной крысы. Данные показаны как процент изменения амплитуды сокращений от исходных сокращений (100%). *P < 0,05.

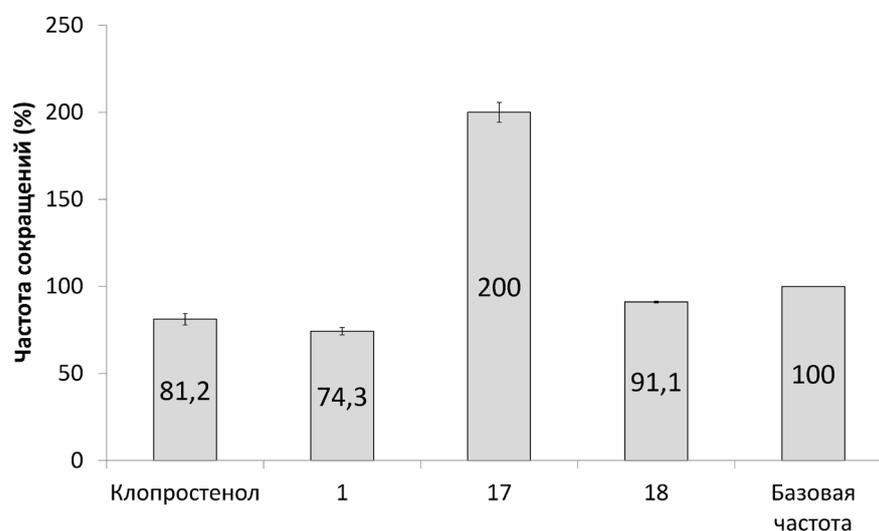


Рисунок 2.8 – Влияние производных клопростенола на частоту сокращений матки небеременной крысы. Данные показаны как процент изменения частоты сокращений от исходных сокращений (100%). *P < 0,05.

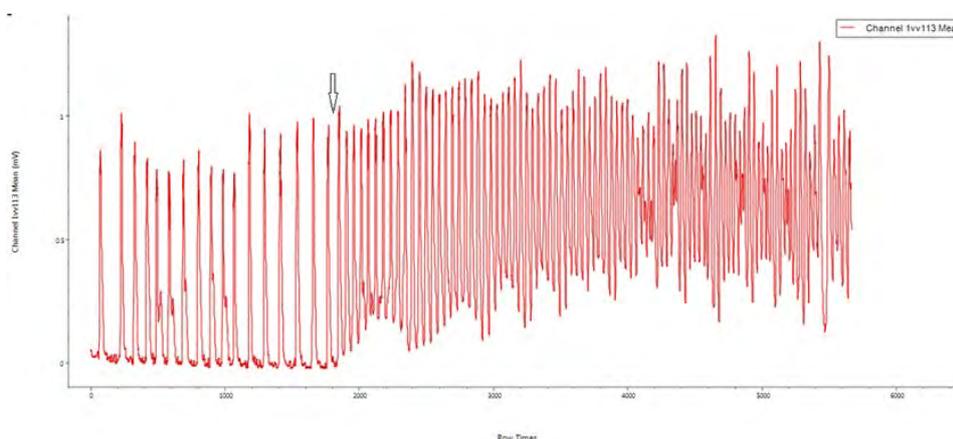


Рисунок 2.9 – Влияние соединения **17** в концентрациях от 10^{-11} до 10^{-5} г/мл на активность сокращений матки небеременной крысы. Стрелкой показано введение **17** в концентрации 10^{-11} г/мл.

Результаты исследований однозначно свидетельствуют о влиянии структурных изменений в клопростеноле (F/E-переход) на утеротоническую активность.

2.3 Кросс-сопряженные циклопентеновые аналоги клопростенола

Значительной частью работы стало осуществление направленного перехода от $\text{PGF}_{2\alpha}$ простагландина клопростенола к его Δ^{12} - PGJ_2 аналогам. Как уже отмечалось выше, природные кросс-сопряженные циклопентеновые простагландины проявляют высокие цитотоксические свойства [67,68], но исследований с получением суPG с глубоко модифицированной ω -цепью нами в литературе не было обнаружено, кроме работ, которые велись в нашей лаборатории ранее [69]. В новых подходах планировалось реализовать направленные подходы в модификации структуры молекулы и осуществить синтез целевых молекул с целью исследования цитотоксических свойств.

2.3.1 Синтез кросс-сопряженных циклопентеновых аналогов клопростенола

В подходах к целевым молекулам кросс-сопряженных циклопентеновых аналогов клопростенола нами адаптирован биоинспирированный вариант (Рисунок 2.10). Как известно, *in vivo* суPG образуются из PGD альбумин-катализируемой реакцией сдвига C^{13} - двойной связи и затем отщеплением гидроксильной группы при C^{15} [70]. В этом плане мы запланировали получение из исходного клопростенола соответствующего PGD производного **19** с последующим генерированием системы Δ^{12} - и $\Delta^{12,14}$ - двойных связей.

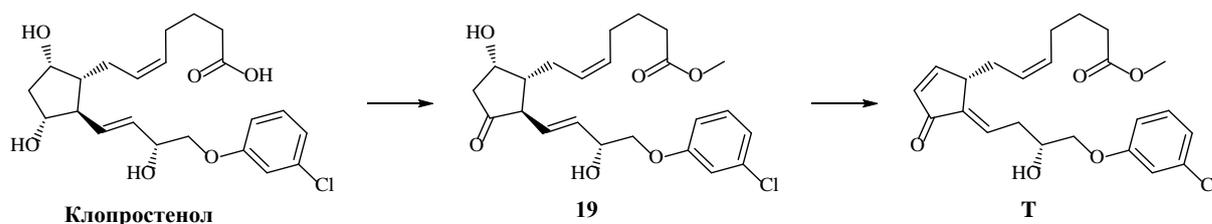
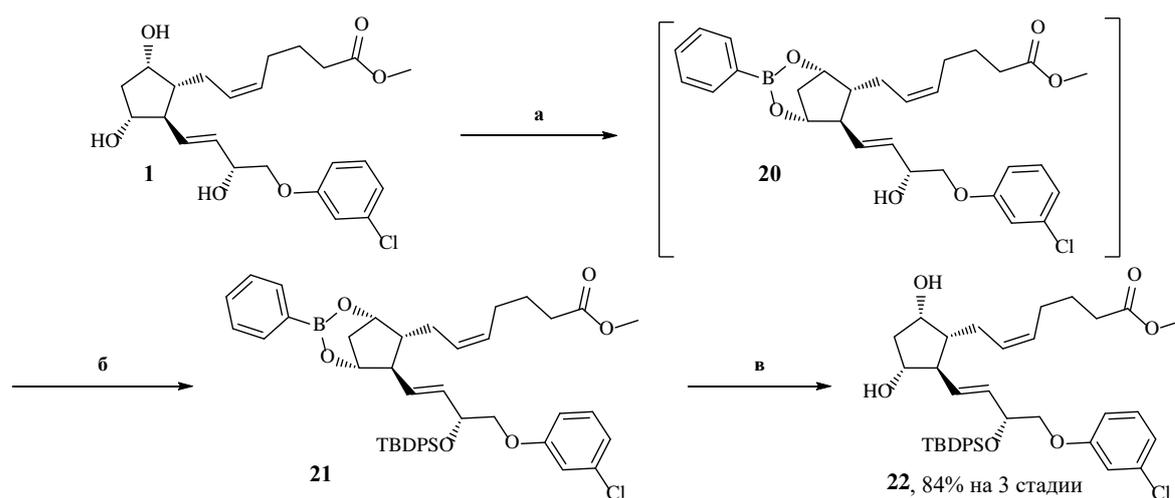


Рисунок 2.10 – Предполагаемый путь осуществления превращения клопростенол \rightarrow T

На первом этапе работы [71] важно было заложить базу для будущих превращений. Так как уже отмечалось выше, в модифицировании исходной структуры метилового эфира клопростенола **1** важным моментом является дифференцирование трех гидроксильных групп молекулы. На первый взгляд все три вторичных гидроксила представляются достаточно труднодифференцируемыми по химической активности, однако структурные особенности оказывают свой вклад. Так, первоочередно мы осуществили направленную защиту спиртовой группы в 15 положении с помощью *трет*-бутилдифенилхлорсилана через промежуточное циклическое фенилборонатное производное **20**, которое позволило одновременно заблокировать два гидроксила в циклопентановом коре молекулы. Таким образом нам удалось получить важный блок **22**, для дальнейших превращений (Схема 2.7).

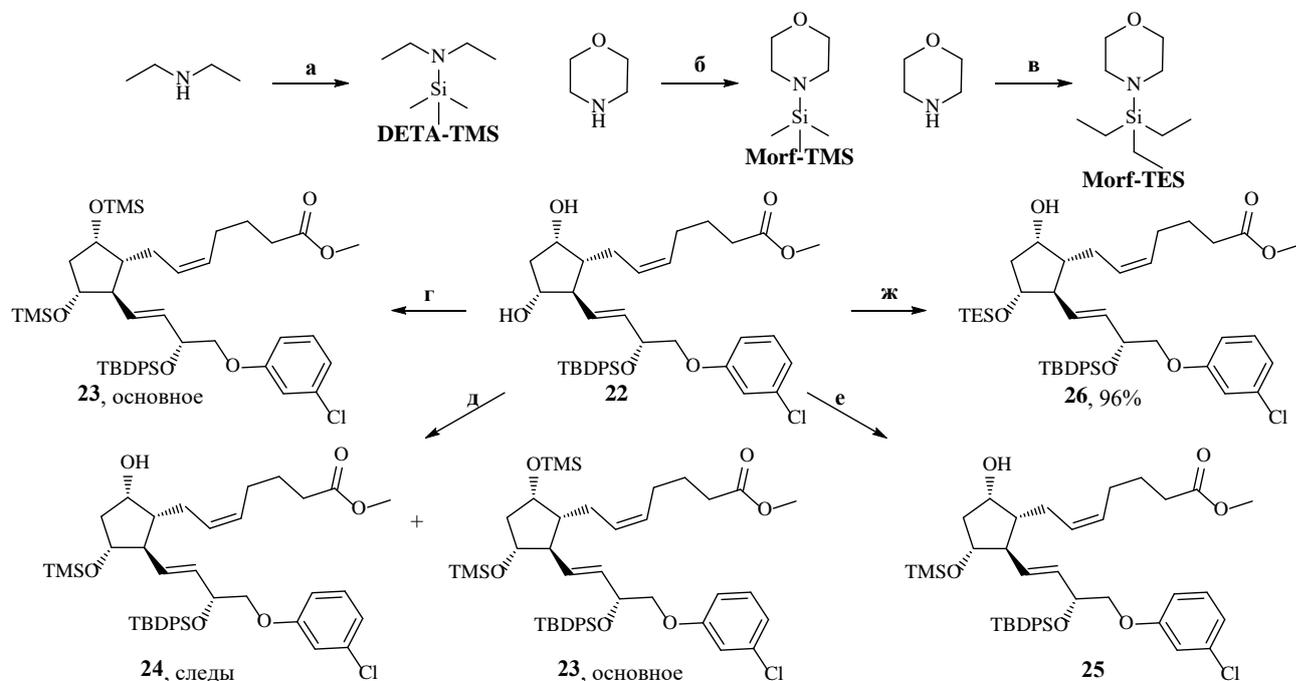


а) PhB(OH)_2 , Δ , толуол; б) TBDPSCl , ImH , CH_2Cl_2 ; в) 30% H_2O_2 , ЭА

Схема 2.7 – Селективная защита гидроксила в 15 положении

Теперь перед нами стояла задача дифференцировать спиртовые функции циклопентанового ядра молекулы. Ранее нами было обнаружено, что непосредственное взаимодействие метилового эфира клопростенола **1** с двумя эквивалентами *трет*-бутилдифенилхлорсилана приводило исключительно к единственному продукту двойного силилирования **2**. Это натолкнуло нас на мысль о возможном стерическом контроле, когда гидроксильная группа в 9 положении является пространственно более затрудненной.

Так, нами была испытана стандартная методика блокировки диола **22** в системе триметилхлорсилан-имидазол/хлористый метилен. Однако реакция оказалась не селективной и привела преимущественно к продукту двойного силилирования **23**, поэтому решили использовать более объемистые силилирующие агенты.



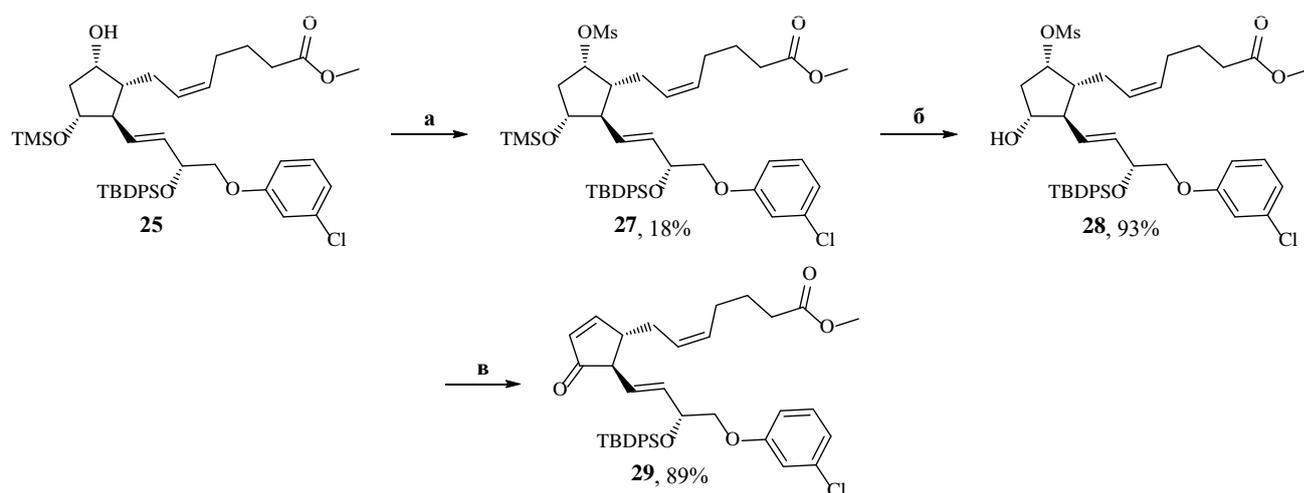
- а) TMSCl , ТЭА, 0°C , *n*-пентан; б) TMSCl , ТЭА, 0°C , гексан;
 в) TESCl , ТЭА, 0°C , гексан; г) TMSCl , ImH, -78°C , rt, CH_2Cl_2 ;
 д) **DETA-TMS**, -78°C , rt, CH_2Cl_2 ; е) **Morf-TMS**, rt, CH_2Cl_2 ;
 ж) **Morf-TES**, rt, CH_2Cl_2

Схема 2.8 – Подбор оптимальных условий для селективной защиты гидроксильной группы в 11 положении

Действительно, в литературе встречались прецеденты, когда осуществляли селективную защиту гидроксила в 11 положении при помощи диэтиламинотриметилсилана [72]. Последний мы синтезировали согласно [73] взаимодействием триметилхлорсилана с амином в среде триэтиламина. Однако полученный реагент **DETA-TMS** не позволил осуществить запланированного превращения. Так, взаимодействие начинали при температурах -78°C , однако накопление продукта шло крайне медленно, а при повышении температуры до комнатной произошло образование преимущественно продукта двойного силилирования **23**, но необходимое 11-TMS производное **24** было также обнаружено. В следствии чего мы решили несколько модифицировать вариант

реагента для установления силановой защитной группы. Так, вместо диэтиламина мы применили морфолин, имеющий циклическую структуру. Морфолилтриметилсилан **Morf-TMS** был нами получен по аналогичному с **DETA-TMS** методу [73]. Использование нового защищающего реагента позволило осуществить селективную защиту необходимой гидроксильной группы при комнатной температуре с получением промежуточного соединения **25** (Схема 2.8).

Полученный блок **25** был нами вовлечен в последовательность превращений, включающих в себя мезилирование свободной гидроксильной группы в 9 положении с получением полностью защищенного по гидроксильным группам дифференцированного соединения **27**. Из последнего получили блок **28** щелочным гидролизом K_2CO_3 в метаноле, который окислили системой PCC-ацетат натрия в PGJ_2 производное **29** (Схема 2.9).

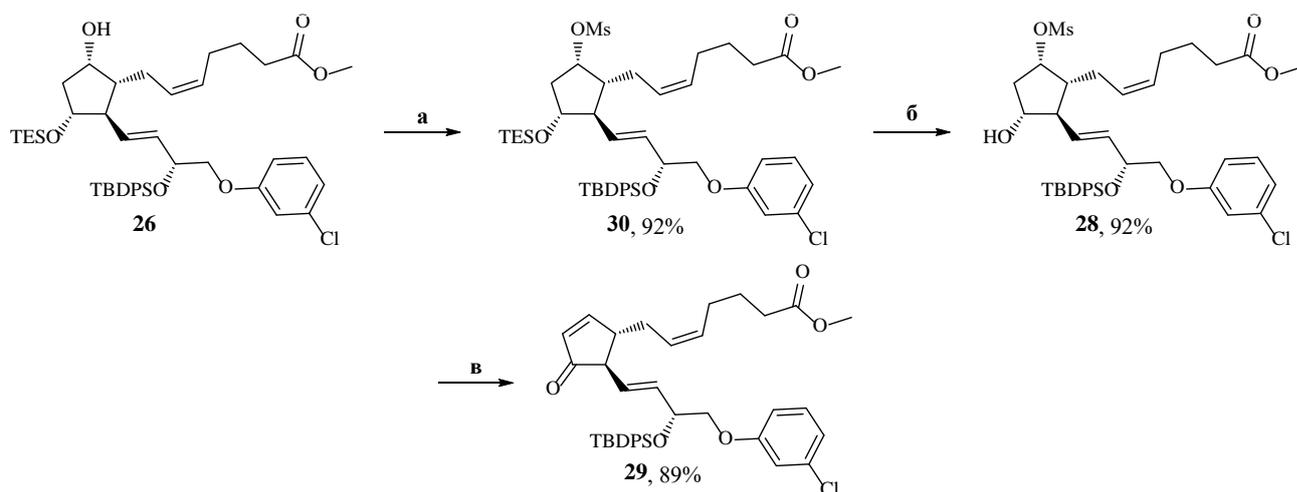


a) MsCl, ТЭА, 0°C, CH_2Cl_2 ; б) K_2CO_3 , MeOH; в) PCC, AcONa, CH_2Cl_2

Схема 2.9 – Синтез PGJ_2 аналога клопростенола из TMS производного **25**

Однако, выходы сразу на двух стадиях – мезилирования, с получением полностью защищенного соединения **27**, и окисления, с образованием необходимого PGJ_2 производного **29**, – оказались очень низкими. Поэтому было принято решение оптимизировать данную цепочку превращений. Так, нами был синтезирован морфолилтриэтилсилан **Morf-TES** взаимодействием триэтилхлорсилана с морфолином в среде триэтиламина. Полученный реагент также при комнатной температуре обеспечивал селективное блокирование гидроксила в 11 положение (Схема 2.8).

Стоит отметить, что полученное вещество **26** удалось выделить в индивидуальном состоянии. На его основе повторили схему превращений, ведущую к PGJ₂ аналогу клопростенола **29**, при этом на заключительной стадии окисление проводили с применением перйодинана Десс-Мартина (Схема 2.10). Таким образом мы добились высоких выходов на стадиях мезилирования и окисления.



а) MsCl, ТЭА, 0°С, CH₂Cl₂; б) K₂CO₃, MeOH; в) DMP, CH₂Cl₂

Схема 2.10 – Синтез PGJ₂ аналога клопростенола из TES производного **26**

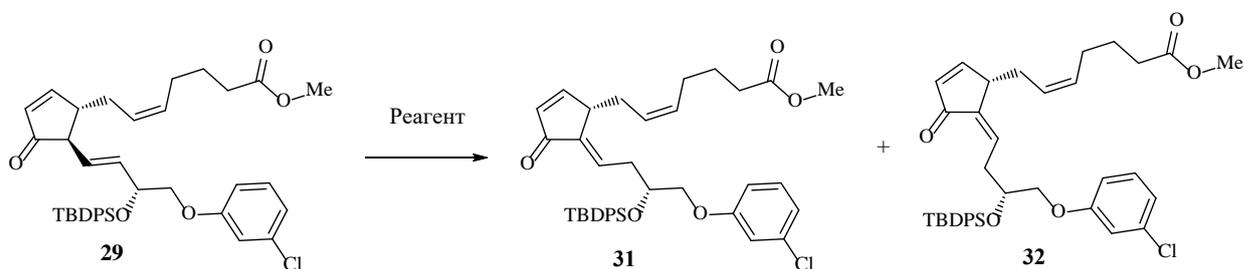


Рисунок 2.11 – Исследование реакции изомеризации

Далее, располагая граммовыми количествами PGJ₂ производного **29**, мы приступили к изучению реакции Δ^{12} -сдвига $\Delta^{13,14}$ -двойной связи. Как известно, сдвиг β,γ -двойной связи в сопряжение с кетогруппой может быть осуществлен действием солей металлов переходной валентности, основного и кислотного характера катализаторов, при действии света и др. Для изомеризации **29** в Δ^{12} -производное PGJ₂, опробовали различные реагенты (Рисунок 2.11) (Таблица 2.2). В подборе условий вначале кратковременным нагреванием **29** в растворе бензола в присутствии 1 экв. DBU получили два изомерных соединения **31** и **32**. В отнесении структур характерны триплетные сигналы 13-Н, которые более слабопольны в

случае **31** из-за эффекта C^{11} -карбонила (13-Н попадает в конус анизотропии карбонила), (**31**: $\delta_{13-N} = 6,63$ м.д.; **32**: $\delta_{13-N} = 6,36$ м.д.).

Катализируемая $RhCl_3 \cdot 4H_2O$ реакция изомеризации **29** в кипящем этиловом спирте в течении 6 часов протекала с образованием значительного количества побочных соединений. При этом выход **31** был лишь на уровне 9 %. В аналогичной катализируемой $Rh_2(OAc)_4$ реакции **29** в кипящем бензоле (Таблица 2.2, №2) также, как и для $Fe_2(CO)_9$ (Таблица 2.2, №3) выделили лишь неизменное исходное соединение **29**. Далее мы опробовали основной катализ для миграции двойной связи в веществе **29**. Так, было проведено взаимодействие исходного соединения с DBU в бензоле при непродолжительном кипячении (Таблица 2.2, №4). После обработки и разделения на колоночной хроматографии выделили *E*-изомер **31** с выходом 15 % и *Z*-изомер **32** с выходом 6%. Отметим, что при совместном применении DBU и $Fe_2(CO)_9$ в кипящем бензоле произошло стремительное потемнение реакционной массы (Таблица 2.2, №5). При этом выход **31** составил 21 % и **32** – 2 %. Наилучший результат получили при проведении реакции **29** с DABCO [74] в метиловом спирте при комнатной температуре, что привело к смеси **31** и **32** с выходами 43 % и 37 % соответственно. При хранении в среде апротонного растворителя ацетона, *Z*-изомер **32** переходит в **31** практически нацело. В итоге, переход **29** → **31** (Рисунок 2.11) нам удалось реализовать с общим выходом 80%.

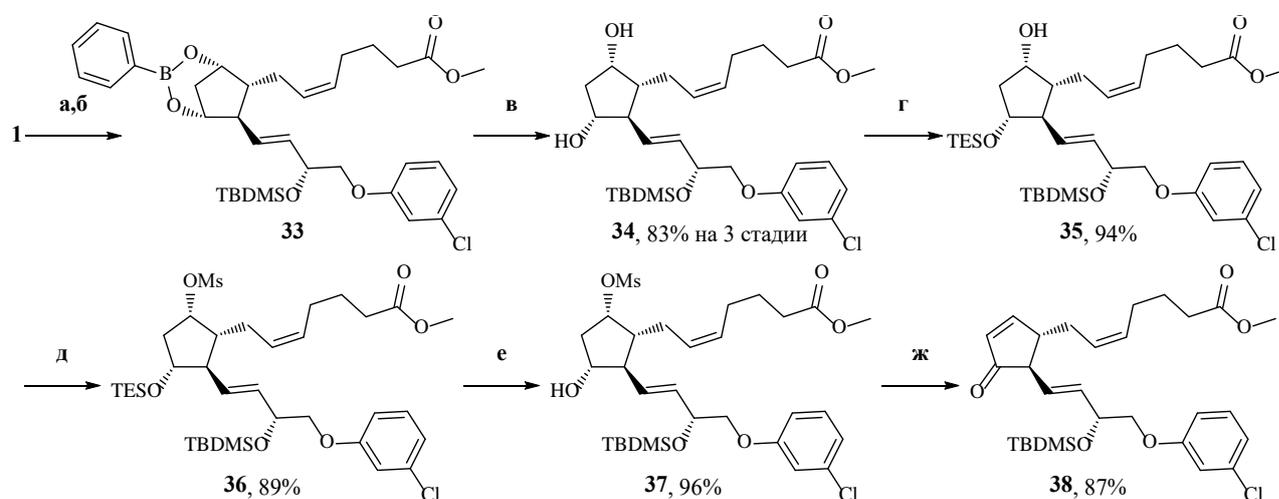
Таблица 2.2 – Реагенты и условия реакции изомеризации

№	PG	Реагент, экв.	Условия (Растворитель, T, t)	Продукты (выход %)
1	22	$RhCl_3 \cdot 6H_2O$ (0,2)	EtOH, Δ , 6ч	31 (9)
2	22	$Rh_2(OAc)_4$ (0,3)	C_6H_6 , Δ	нет реакции
3	22	$Fe_2(CO)_9$ (1)	C_6H_6 , Δ	нет реакции
4	22	DBU (1)	C_6H_6 , Δ , 10 ч	31 (15)
5	22	DBU (0,5) + $Fe_2(CO)_9$ (0,5)	C_6H_6 , Δ	31 (2), 32 (2)
6	22	DABCO (1)	<i>i</i> -PrOH, rt, 24ч	31 (39), 32 (31)
7		DABCO (1)	MeOH, rt, 6ч	31 (43), 32 (37)
8		pTSA	CH_2Cl_2	31 (79)

На завершающем этапе из защищенного Δ^{12} -PGJ₂ аналога клопростенола **31** к целевым структурам труднопроходимой оказалась стадия деблокировки TBDPS-защитной группы при С-15. Апробированные для этой цели системы Bu₄NF – ТГФ, HF·Et₃N, HF вод., HF – MeCN, Amberlyst – MeOH [75] с варьированием температур не приводили к желаемым результатам. Лишь в системе HF – MeCN при кипячении наблюдали образование незначительных количеств целевого Δ^{12} -PGJ₂ аналога.

Поэтому было решено заменить С-15 TBDPS-защитную группу на более легко гидролизуемую TBDMS. Исходным соединением являлся блок **34**, который получили аналогично соединению **22** при замене TBDPSCl на TBDMSCl.

С использованием отработанной последовательности реакций, исходное соединение **34**, через 11-TES производное **35** было преобразовано в полностью защищенное дифференцированное по гидроксильным группам вещество **36**. Из последнего щелочным гидролизом мы получили свободное по 11 гидроксильной группе соединение **37**, окисление которого перйодинаном Десс-Мартина дало необходимое соединение **38** (Схема 2.11).



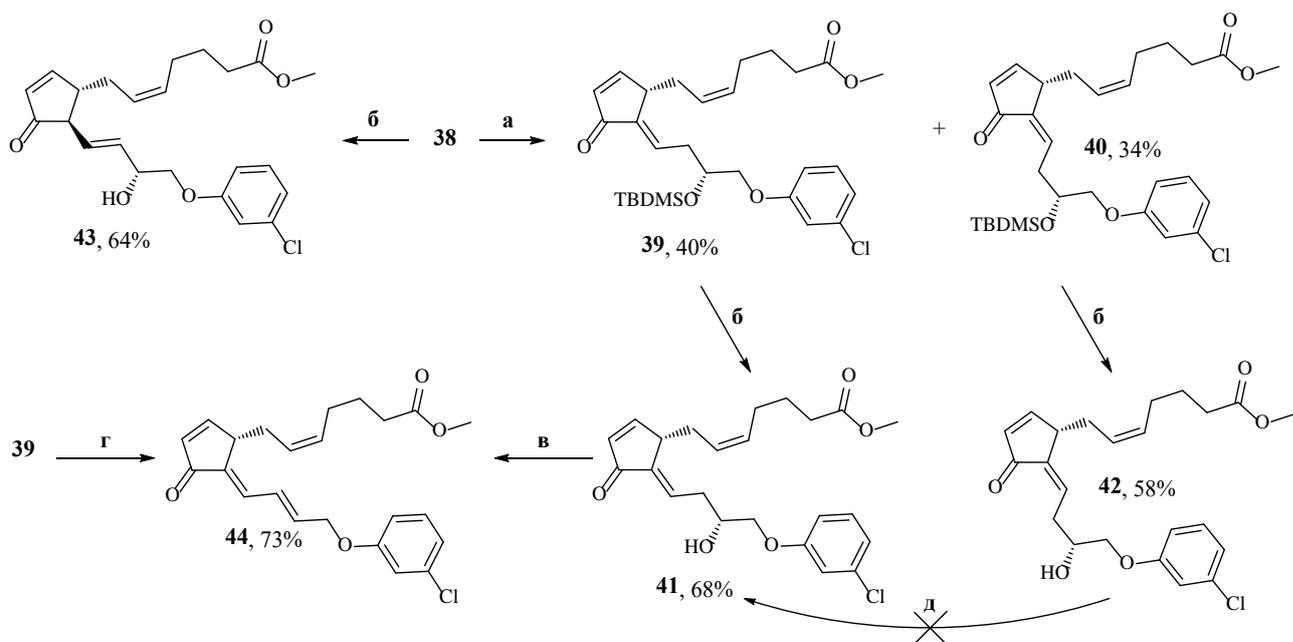
а) PhB(OH)₂, Δ , Тoluол; б) TBDMSCl, ImH, CH₂Cl₂; в) 30% H₂O₂, ЭА;
г) MorfTES, CH₂Cl₂; д) MsCl, ТЭА, 0°C, CH₂Cl₂; е) K₂CO₃, MeOH; ж) DMP, CH₂Cl₂

Схема 2.11 – Синтез TBDMS защищенного PGJ₂ аналога клопростенола

Изомеризация 15-TBDMSO Δ^{12} -PGJ₂ производного клопростенола **38** в ранее найденных для **29** оптимальных условиях (DABCO, MeOH, rt) протекала гладко с образованием 12,13 – *Z,E*-изомерных соединений **39** и **40** в соотношении 17 : 20 и общим выходом 74%. В этом случае не было затруднений со снятием TBDMS-

защитной группы и спирты **41** и **42** получили с хорошими выходами при использовании $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ [76].

Трансформацию защищенного Δ^{12} -PGJ₂ производного клопростенола **39** в $\Delta^{12,14}$ -производное PGJ₂ **44** удалось осуществить в системе ТГФ – 3N HCl (3:1). Соединение **44** образуется также в ходе дегидратации Δ^{12} -PGJ₂ производного клопростенола **41** реагентом Бёрджесса [77].



а) DABCO, MeOH; б) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, MeOH; в) реагент Бёрджесса, Бензол;
г) HCl, ТГФ; д) Ацетон, rt

Схема 2.12 – Синтез целевых кросс-сопряженных аналогов клопростенола

Как уже было отмечено, 12Z, 15-OTBDPS производное **32** в растворе ацетона гладко переходит в 12E изомер **31**. Однако 12Z, 15-OTBDMS производное **40** в этих же условиях не претерпевало изменений. Благодаря этому нам удалось выделить индивидуальные соединения с неприродной конфигурацией Δ^{12} -двойной связи **40** и **42**.

Конфигурация двойной связи в положении C12-C13 для выделенных в индивидуальной форме *Z/E*-изомерных соединений (**31** (E), **32** (Z) и **39** (E), **40** (Z)) по данным NOESY спектров установлена однозначно. Так, для *Z*-изомеров наблюдались NOESY-взаимодействия между протоном двойной углерод-углеродной связи H-13 и метиленовыми протонами в положении C7 (Рисунок 2.12).

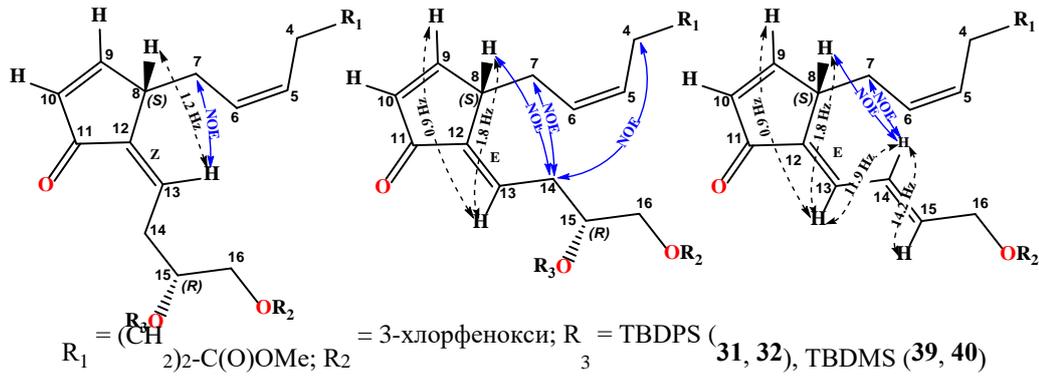


Рисунок 2.12 – Спектральные отнесения продуктов изомеризации двойной связи

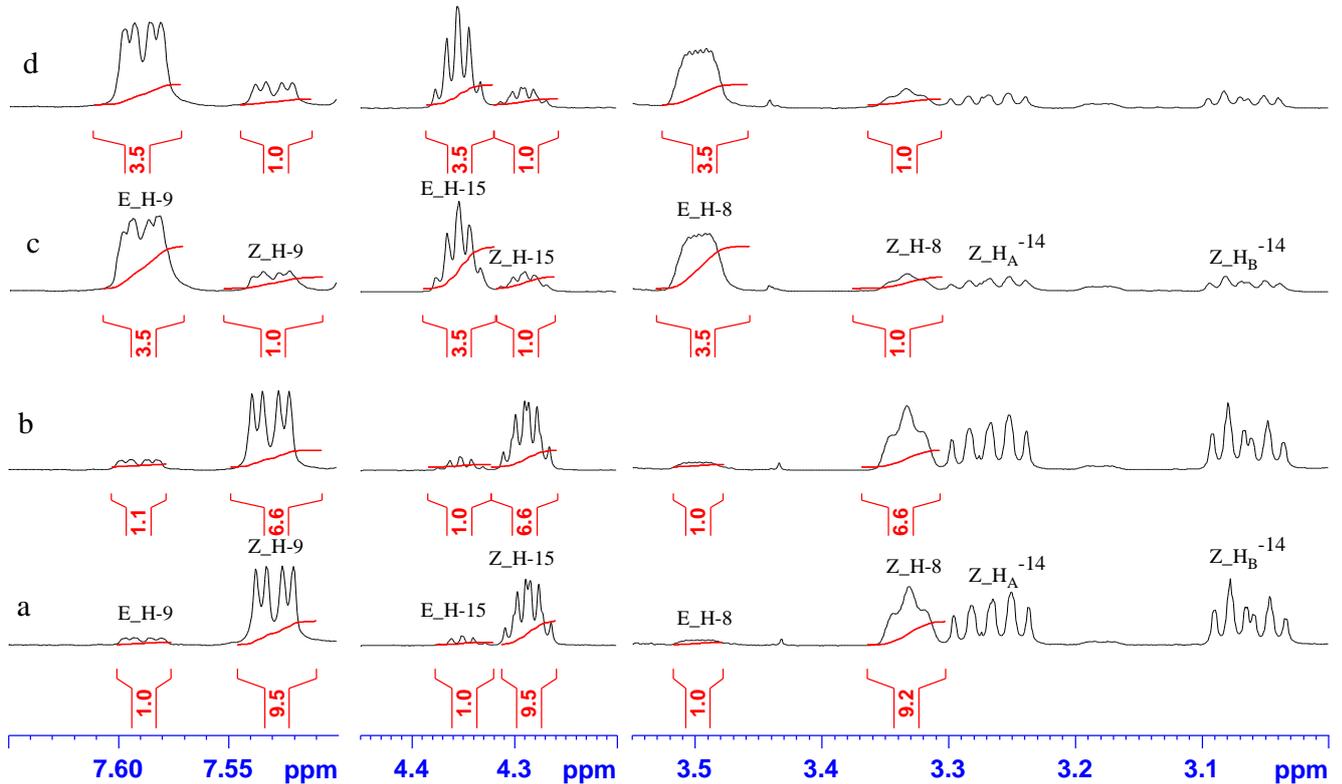


Рисунок 2.13 – Спектры ЯМР ^1H Z-изомера соединения **32** в ацетоне- d_6 (500 МГц):

а) - сразу после растворения, б) через 8 мин, с) через 26 ч, д) через 12 сут.

В спектрах NOESY *E*-изомеров наблюдались кросс-пики сигналов метиленовых протонов $\text{CH}_2\text{-14}$ с сигналами протонов $\text{H}_\text{A}\text{-7}$, $\text{H}_\text{B}\text{-7}$, H-8 и $\text{CH}_2\text{-4}$. Сравнительный анализ данных по химическим сдвигам ^1H , ^{13}C показал заметный сдвиг в слабое поле сигналов C8 , C11 и C13 ($\Delta\delta_\text{C}$ порядка от 2 до 4 м.д.) и сдвиг в сильное поле сигнала протона двойной связи H-13 ($\Delta\delta_\text{H}$ порядка -0,4 м.д.) для *Z*-изомеров. Анализ тонкого расщепления сигналов ЯМР ^1H показал наличие дальнедействующего спин-спинового взаимодействия между протонами H-13 и H-9 для *E*-изомеров ($^5J_{\text{HH}} = 0,9$ Гц). Различия в значениях $^4J_{\text{H13-H8}}$ составили 1,2 Гц для

Z-изомеров и 1,8 Гц для *E*-изомеров соответственно. Для соединения **44** установлена транс-*S*-трансоидная конфигурация вновь образованной двойной связи C14-C15, исходя из значений $^3J_{H14-H15} = 14,2$ и $^3J_{H14-H13} = 11,9$ Гц. Наличие NOE-взаимодействий H-14 с H-8, H_A-7 и H_B-7 указывает на *E*-конфигурацию двойной связи C12-C13 для соединения **44**.

Для *Z*-изомера соединения **32** по данным ЯМР 1H зарегистрирована *Z/E*-изомеризация в растворе Ацетон-*d*₆ (Рисунок 2.13), которая через 26 часов приводит к установлению равновесия при соотношении 1:3,5. (*Z*:*E*).

2.3.2 Биологическая активность кросс-сопряженных циклопентеноновых аналогов клопростенола

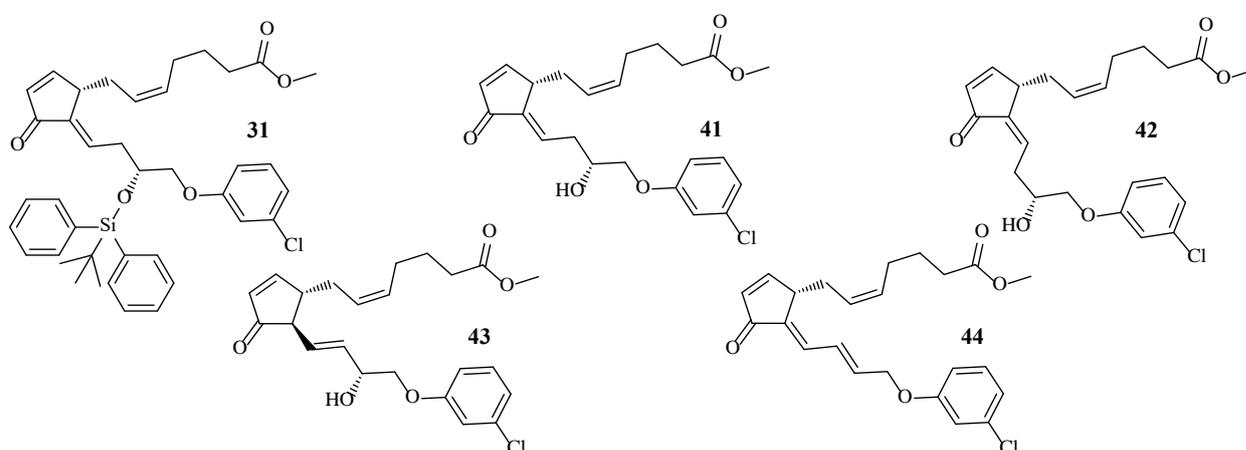


Рисунок 2.14 – Структуры соединений **31**, **41-44**, испытанных на цитотоксичность

Наибольшую активность на исследованных 5 линиях раковых клеток показало соединение **44** – аналог природного 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ (Таблица 2.3). Видно, что соединение **43** обладает более высокой токсичностью по отношению к нераковой линии *Hek293*, чем соединение **41** (в 2,6 раз). Соединение **41** проявляет сопоставимую с **43** активность, а в случае линий *Jurkat* и *A549* более активно (в 4,1 и 2 раза соответственно). Конфигурация Δ^{12} -двойной связи однозначно влияет на цитотоксичность, она выше у аналога природной конфигурации **41** в сравнении с *Z*-изомером **42**. Отметим, что соединение **42** в 2 раза менее токсично, чем **41**, по отношению к нераковой линии *Hek293*, а по активности против линии *MCF-7* незначительно превосходит соединение **41**. При этом цитотоксичность соединения **42** против раковых линий *Jurkat* и *MCF-7* выше, чем против нераковой *Hek293*, в

4,25 и 2,25 раз соответственно. Наличие объемного силанового заместителя при С-15 в **31** приводит к сильному снижению цитотоксичности.

Таблица 2.3 – Данные цитотоксичности кросс-сопряженных аналогов клопростенола

№	IC50, μM					
	Hek293	SH-SY5Y	HepG2	Jurkat	MCF-7	A549
31	29.61 ± 0.38	21.22 ± 0.28 ($p=0.0001$)	67.32 ± 2.81 ($p=0.000009$)	10.65 ± 2.66 ($p=0.000009$)	63.05 ± 0.35 ($p=0.000009$)	54.68 ± 2.11 ($p=0.000009$)
41	7.17 ± 0.12	4.30 ± 0.00 ($p=0.000009$)	6.60 ± 0.18 ($p=0.03$)	1.74 ± 0.25 ($p=0.000009$)	7.04 ± 0.11	3.32 ± 0.43 ($p=0.000009$)
42	13.90 ± 0.36	9.29 ± 0.41	19.58 ± 1.42 ($p=0.05$)	3.27 ± 1.67 ($p=0.0006$)	6.20 ± 0.58 ($p=0.008$)	20.84 ± 0.85 ($p=0.0001$)
43	2.78 ± 0.26	4.42 ± 0.11	8.39 ± 0.38 ($p=0.00002$)	7.13 ± 0.41 ($p=0.0001$)	6.27 ± 1.15 ($p=0.001$)	6.81 ± 1.76 ($p=0.0003$)
44	1.48 ± 0.16	0.85 ± 0.10	4.41 ± 0.08 ($p=0.00001$)	0.87 ± 0.21	2.61 ± 0.36 ($p=0.01$)	2.41 ± 0.84 ($p=0.05$)

Отметим, что в случае природной конфигурации хиральных соединений **41-44** цитотоксичность ожидаемо будет в 2-5 раз выше, чем для приведенных рацематов [78].

2.4 Некоторые превращения молекулы клопростенола

2.4.1 11,13-Диеноновый аналог клопростенола

Ранее в лаборатории было получено соединение **45**, показавшее цитотоксичность в отношении ряда раковых клеток [79]. В связи с этим нами было решено провести синтез соединения **46**, брутто-изомерного ранее полученному **45** [80]. Формально, структуры **45** и **46** можно представить, как изомерные продукты «1,6-диеноновой перегруппировки» на участке C¹¹-C¹⁵ этих молекул (Рисунок 2.15). К близким к **46** структурам можно отнести олигомеры 15-кето PGB₁, обладающие разносторонней биологической активностью [81,82].

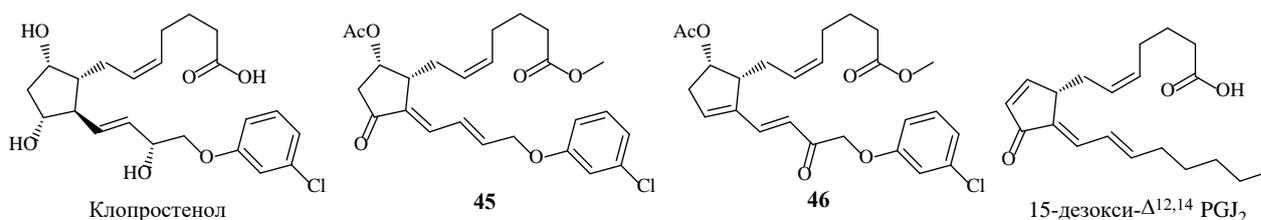
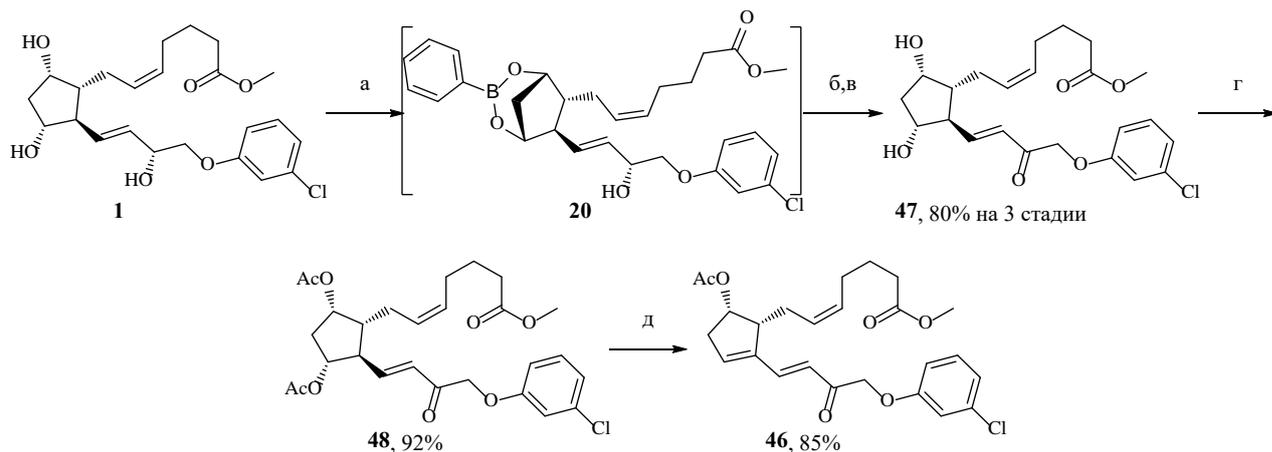


Рисунок 2.15 – Структура клопростенола, его аналогов и 15- дезокси - $\Delta^{12,14}$ PGB₂

Реализованный нами вариант перехода **1** → **46** поясняет схема 2.13. Вначале в метиловом эфире клопростенола **1** гидроксильные группы при C⁹ и C¹¹ защитили в виде циклического фенолборонатного эфира **20**, который без выделения ввели в реакцию окисления PCC и обработкой сырого продукта окисления с помощью 30% H₂O₂ удалили фенолборонатную защитную группу и получили диол **47**. Последний в финале стандартным ацилированием перевели в диацетат **48** и затем выдерживанием в среде CH₂Cl₂ – DBU в целевое соединение **46** (Схема 2.13).



а) PhB(OH)₂, Δ, Тoluол; б) PCC, CH₂Cl₂; в) 30% H₂O₂, ЭА; г) Ac₂O, Py; д) DBU, CH₂Cl₂

Схема 2.13 – Преобразование клопростенола в метиловый эфир 11-дезоксидельта¹¹-(±)-9α-ацетокси-16-(3-хлорфенокси)-17,18,19,20-тетранор-5Z,13E-простатриеновой кислоты

Таблица 2.4 – Цитотоксичность соединений **45** и **46**.

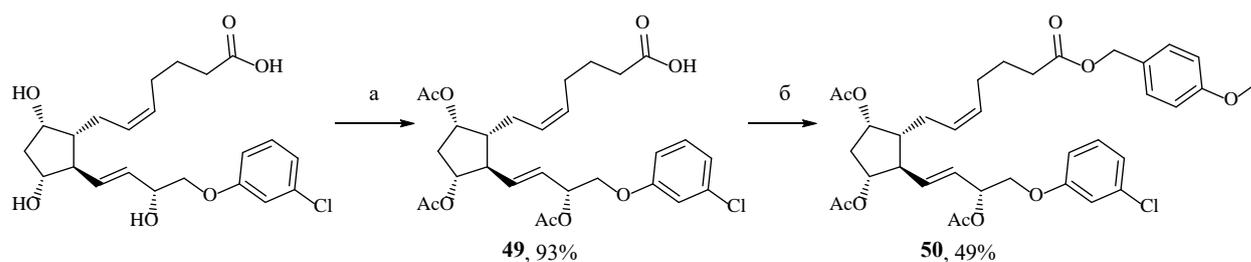
№	IC ₅₀ , μM				
	HEK293	A549	MCF	HepG2	Jurkat
45	19,6	-	-	26,1	34,4
46	34,39±0,57	~ 162,3	33,21±1,04	-	-

Таким образом, в работе мы описали практичный вариант наведения фармакологически важной системы диенона в структуре клопростенола DBU-инициируемым элиминированием ацетатной группы 9,11-диацетокси-15-кетопроизводного. Однако при сравнительном анализе соединений нативного **45** и изомерного **46** строения видно, что вещество с природной конфигурацией углеродного скелета оказывается более токсичным по отношению к линии клеток HEK293 и в общем оказывается более токсичным по отношению к раковым линиям, по сравнению со своим изомером (Таблица 2.4).

2.4.2 Продукт Тсуджи-Троста

Наличие в структуре клопростенола гидроксильной группы в аллильном положении натолкнуло нас на мысль о возможном дифференцировании её от двух вторичных спиртовых функций. В связи с этим мы запланировали изучение реакций аллильного замещения полученного из клопростенола блока **2** *n*-толуолсульфонат-анионом в условиях, приведенных в статье Muzart [83].

Для этого клопростенол выдерживанием в среде Ac_2O – Py превратили в смешанный ангидрид и далее его *in situ* водной обработкой получили триацетоксикислоту **49**. Полученная кислота была вовлечена в реакцию этерификации с PMBOH при активации DCC – DMAP в CH_2Cl_2 . При этом наблюдали образование устойчивых комплексов клопростенола с DCC , что привело к значительному снижению выхода целевого соединения **50** (Схема 2.14).



а) Ac_2O , Py ; б) PMBOH , DCC , DMAP , CH_2Cl_2

Схема 2.14 – Получение триацетокси производного клопростенола **50**

Для проведения реакции замещения аллилового ацетата на TsO- группу в **50** были выбраны условия межфазного катализа, так как в данном случае возможно применение жесткого неорганического основания, находящегося в водной фазе. Так, после растворения вещества **50** (50 мг) в хлористом метиле (10 мл), были добавлены $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,1 экв.) толуолсульфокислота (3 экв.), катализатор межфазного переноса $\text{Et}_3\text{VzN}^+\text{Cl}^-$ (0,1 экв.) и прилит 1М раствор едкого натра (10 мл). В ходе реакции наблюдалось образование менее полярного продукта, накопление которого прекратилось спустя 12 часов реакции (Рисунок 2.16). После выделения и идентификации полученного соединения было установлено, что это продукт элиминирования ацетатной группы в 15 положении, при том вновь образованная двойная связь имела *цис*- конфигурацию. Однако конверсия

составляла лишь 11%, причем выход на прореагировавшее вещество был равен 91% (Таблица 2.5). Наилучшие результаты показала система $\text{Et}_3\text{BzN}^+\text{Br}^-$ - 1M NaOH – TsOH (общий выход 51%), незначительно опередив комбинацию $\text{Et}_3\text{BzN}^+\text{Br}^-$ - 1M NaOH – MsOH (общий выход = 43%).

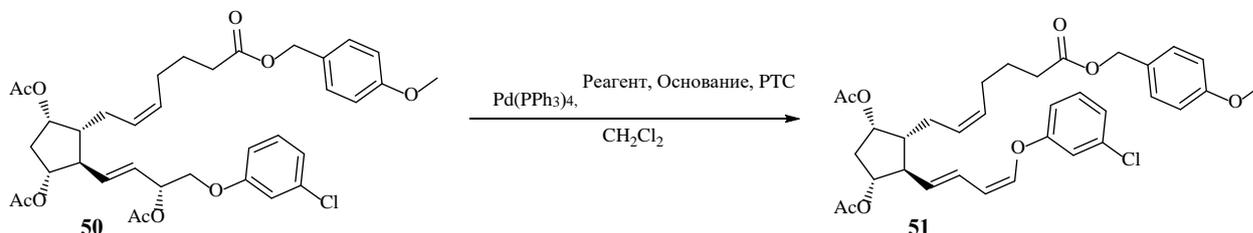
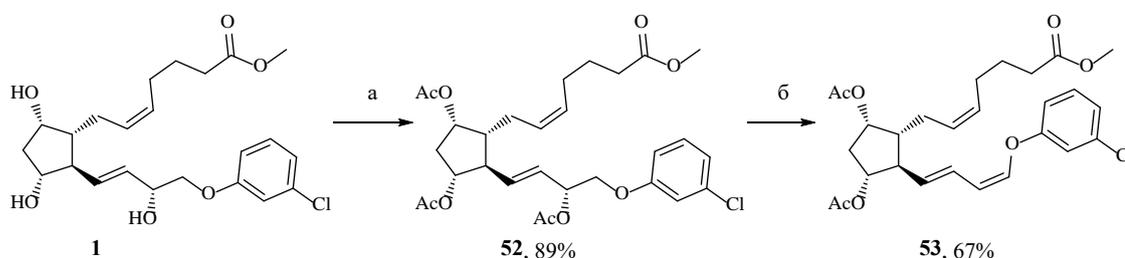


Рисунок 2.16 – Исследованная реакция аллилового замещения

Таблица 2.5 – Реагенты и условия проведения реакции Тсуджи-Троста

№	Катализатор межфазного переноса (PTC)	Основание	Реагент	Выход (на прореагировавшее)	Конверсия
1	$\text{Et}_3\text{BnN}^+\text{Cl}^-$	1M NaOH	TsOH	91%	11%
2	$\text{Et}_3\text{BnN}^+\text{Br}^-$	1M NaOH	TsOH	96%	53%
3	$\text{Et}_4\text{N}^+\text{I}^-$	1M NaOH	TsOH	87%	3%
4	$\text{Et}_3\text{BnN}^+\text{Br}^-$	конц. NaOH	TsOH	следовые количества	100%*
5	$\text{Et}_3\text{BnN}^+\text{Br}^-$	1M NaOH	MsOH	93%	46%

*- происходил гидролиз ацетатных групп



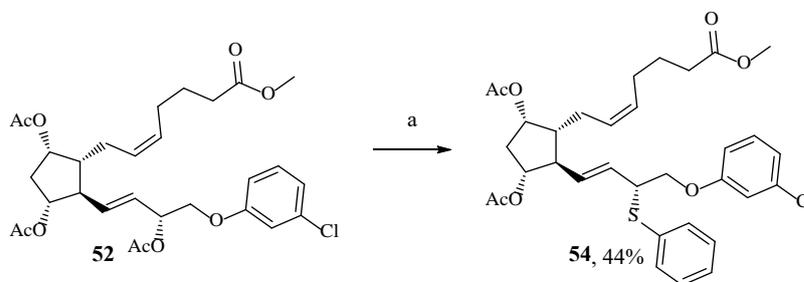
а) Ac_2O , Py; б) pTSA, NaH, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, ТГФ

Схема 2.15 – Получение триацетокси производного клопростенола **53**

Полной конверсии исходного соединения добиться в данном случае не удалось. Поэтому было решено проверить течение данной реакции в стандартных условиях в среде апротонного полярного растворителя ТГФ. Для этого мы синтезировали метиловый эфир триацетата клопростенола **52**, который вовлекали в реакцию с pTSA – NaH в ТГФ при катализе $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Эта реакция позволила осуществить превращение с практически количественной конверсией. Полученное

соединение **53** также содержало в своей структуре вновь образованную *цис*-двойную связь (Схема 2.15).

Последнюю реакцию мы также провели, заменив нуклеофил на PhSH, в результате чего удалось получить продукт замещения ацетатной группы при С-15 на тиофенольную группу (Схема 2.16).

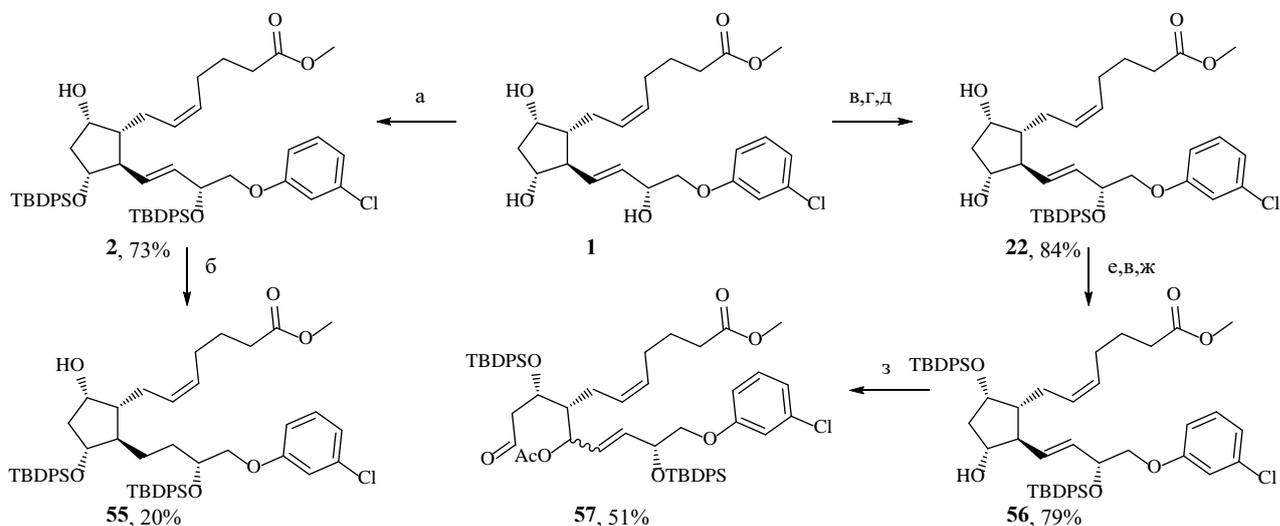


a) PhSH, NaH, Pd(PPh₃)₄, ТГФ

Схема 2.16 – Получение триацетокси производного клопростенола **53**

2.4.3 Некоторые превращения клопростенола

На основе молекулы клопростенола также изучили возможности восстановления двойных связей и разрыва циклопентанового ядра молекулы.



а) 2 экв. TBDPSCl, ImH, CH₂Cl₂; б) NH₂NH₂, H₂O₂, EtOH; в) PhB(OH)₂, Δ, Тoluол;
г) TBDPSCl, ImH, CH₂Cl₂; д) H₂O₂, ЭА; е) **MorFTES**, CH₂Cl₂; ж) K₂CO₃, MeOH;
з) Pb(OAc)₄, Бензол;

Схема 2.17 – Некоторые превращения молекулы клопростенола

Так, полученная ранее молекула **2** была вовлечена в реакцию имидного восстановления под действием системы гидразин гидрат – перекись водорода. В

результате обнаружили, что происходит селективное восстановление *транс*-двойной связи, приводящее к продукту восстановления **55** (Схема 2.17).

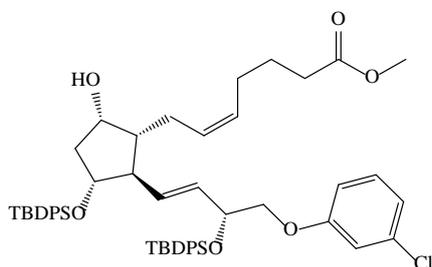
Исходя же из продукта монозащиты **22** с помощью реакции селективного блокирования гидроксильной группы при С-11 можно получить дилилированное производное **56**, которое под действием тетраацетата свинца дает диастереомерную смесь соединений с разомкнутым циклопентановым фрагментом **57** (Схема 2.17).

ГЛАВА 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Растворители перед использованием очищали и сушили по стандартным методикам, описанным в литературе [84]. Использовали коммерчески доступные реагенты фирм Aldrich, Merk, Lancaster. Все реакции проводили в высушенной в печи при 200°C стеклянной посуде. Реакции контролировали с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ). ТСХ выполняли с использованием пластин Sorbfil STC-1A (Россия) толщиной 110 мкм. Визуализацию полученной хроматограммы осуществляли окрашиванием этанольным раствором *n*-анисового альдегида и нагреванием. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле (Silica 60, 0,04 – 0,063 мм). Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ УФИЦ РАН. Инфракрасные спектры записывали на ИК-спектрометре Shimadzu «Prestige-21» в виде *nujol mull* или в виде чистых тонких пленок на пластинах KBr (пленка) и выражали в обратных сантиметрах (см⁻¹). Спектры ЯМР записывали на приборе Bruker Avance-III 500 МГц с датчиком прямого детектирования PABBO X{1H} в 5-мм ЯМР-трубках при 298 К, спектрометр работал на частотах 500,30 МГц (¹H), 470,59 МГц (¹⁹F) и 125,75 МГц (¹³C). Химические сдвиги в спектрах ЯМР ¹H и ЯМР ¹³C выражены в миллионных долях (м.д.) относительно тетраметилсилана в качестве внутреннего стандарта. Химические сдвиги ¹⁹F относились к CFCl₃ в качестве внешнего цифрового стандарта. Образцы ЯМР готовили путем растворения 10-80 мг в 0,7 мл CDCl₃, ацетона-*d*₆ или C₆D₆ для достижения разделения сигналов ¹H ЯМР. Масс-спектры записаны на спектрометре Shimadzu LCMS QP-2010EV (APCI). HRMS спектры записаны на спектрометре MALDI-TOF Autoflex III (MALDI-TOF).

3.1 Описание эксперимента к разделу 2.1

3.1.1 Метилловый эфир (\pm)-9 α -Гидрокси-11 α ,15 α -ди(*трет*-бутилдифенилсилилокси)-16-(3-хлорфенокси)-17,18,19,20-тетранор-(5Z,13E)-простагландиновой кислоты (2)

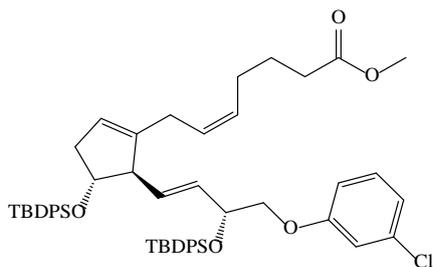


Имидазол (3.85 г, 56.7 ммоль) был добавлен к перемешиваемому раствору метилового эфира клопростенола **1** (5.87 г, 13.37 ммоль) в 200 мл абсолютного CH_2Cl_2 , после чего *трет*-бутилдифенилхлоросилан (7.35 г, 26.76 ммоль) был медленно добавлен через капельную воронку. За течением реакции следили по ТСХ. После того, как соединение **1** полностью израсходовалось, реакционную массу упарили на роторном испарителе, и остаток очищали на SiO_2 методом колоночной хроматографии. После очистки было выделено 8.89 г (73%) бесцветного маслообразного вещества **2** с $R_f = 0.4$ (петролейный эфир: этилацетат = 5:1). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3): δ 1.04 (с, 9H, Si-CMe₃), 1.05 (с, 9H, Si-CMe₃), 1.61 (пент, 2H, $J = 7.4$ Hz, CH₂), 2.00 – 2.70 (м, 3H), 2.22 – 2.28 (м, 2H), 2.35 – 2.40 (м, 1H), 2.56 – 2.70 (м, 2H), 3.08 (д, 1H, $J = 8.7$ Hz), 3.80 (дд, 1H, $J = 6.6$ Hz, $J = 9.8$ Hz, H-16), 3.87 (дд, 1H, $J = 6.9$ Hz, $J = 9.8$ Hz, H-16), 4.19 (м, 1H, H-15), 4.48 (кв, 1H, $J = 5.6$ Hz, H-11), 5.22 (дд, 1H, $J = 7.7$ Hz, $J = 15.4$ Hz, H-13), 5.32 (уш.с, 1H, H-9), 5.40 – 5.48 (м, 3H, H-5, H-6, H-14), 6.62 (дд, 1H, $J = 1.9$ Hz, $J = 8.3$ Hz), 6.71 (т, 1H, $J = 1.9$ Hz), 6.91 (дд, 1H, $J = 1.2$ Hz, $J = 8.9$ Hz), 7.19 (т, 1H, $J = 8.2$ Hz, PhCl), 7.30 – 7.45 (12H), 7.65 – 7.72 (м, 8 H) (4Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3): δ 19.0(с, Si-CMe₃), 19.3 (с, Si-CMe₃), 24.9 (с, C-3), 26.7 (с, C-4), 27.0 (с, 2Si-CMe₃), 27.0 (с, C-7), 33.5 (с, C-2), 42.7 (с, C-10), 50.7 (с, OMe), 51.5 (с, C-8), 55.6 (с, C-12), 71.9 (с, C-15), 72.0 (с, C-16), 74.3 (с, C-9), 80.3 (с, C-11), 112.9, 114.8, 120.7, 129.0, 133.6 (кв, PhCl), 127.47, 127.50, 127.7, 127.8, 129.4, 129.5, 129.66, 129.68, 129.8, 129.9, 130.0, 133.3, 133.4, 133.6, 133.7, 133.8, 134.7, 135.90, 135.93, 135.95 (2Ph, 2CH=CH), 159.3 (OPhCl), 174.2 (с, CO₂). Спектр CIMS (APCI), m/z (отн.инт.): 933 (30) $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$, 257 (100) $[\text{M}-2\text{TBDPSCl}-\text{ClPhOH}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$. Спектр ИК (KBr): ν 3500, 2930, 2857, 1738, 1735, 1595, 1427, 1112, 702 cm^{-1} .

3.1.2 Реакция соединения 2 с DAST

Раствор соединения **2** (784 мг, 0.856 ммоль, 1 экв.) в 12.5 мл абсолютного CH_2Cl_2 добавляли по каплям 30 мин при -78°C в атмосфере аргона к раствору DAST (0.15 мл, 1.498 ммоль, 1.75 экв.) в 2.5 мл абсолютного CH_2Cl_2 . После израсходования исходного соединения **2** (~ 1 ч), температуру реакционной смеси подняли до 0°C , и добавили 2 мл насыщенного раствора Na_2CO_3 и затем 5 мл H_2O . Результирующая смесь была экстрагирована этилацетатом. Органический слой промыли водой (3 x 10 мл), сушили безводным MgSO_4 и упарили на ротормном испарителе. Остаток очищали на SiO_2 методом колоночной хроматографии и выделили 134 мг **3** и 426 мг смеси соединений **5-7** в виде бесцветного масла.

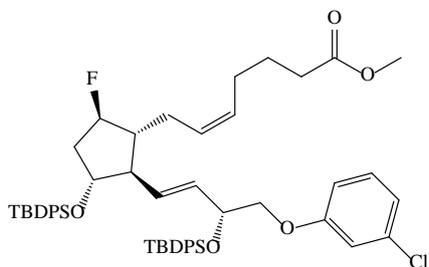
3.1.2.1 Метилловый эфир (\pm)-9-дезоксидека- $\Delta^{8,9}$ -11 α ,15 α -ди(*трет*-бутилдифенилсилилокси)-16-(3-хлорфенокси)-17,18,19,20-тетранор-(5*Z*,13*E*)-простагландиновой кислоты (**3**)



Бесцветное масло. $R_f = 0.31$ (петролейный эфир: этилацетат = 5:1). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, Ацетон- d_6), δ ppm, J Hz): 1.62 (пент, 2H, $J = 7.1$, H-3), 2.00-2.06 (м, 3H), 2.23 (т, 2H, $J = 7.4$ Hz, H-2), 2.35-2.40 (м, 1H), 2.58-2.70 (м, 1H), 3.08 (д, 1H, $J = 8.7$, H-12), 3.51 (с, 3H, OCH_3), 3.80 (дд, 1H, $J = 4.6$, $J = 9.7$ Hz, H-16), 3.87 (дд, 1H, $J = 6.8$, $J = 9.17$ Hz, H-16), 4.18 (м, 1H, H-15), 4.48 (дт, 1H, $J = 4.5$, $J = 5.7$ Hz, H-11), 5.22 (дд, 1H, $J = 8.3$, $J = 15.4$ Hz, H-13), 5.33 (с, 1H, H-9), 5.40 – 5.84 (м, 3H, H-14, H-5, H-6), 6.62 (дд, 1H, $J = 0.9$, $J = 8.3$ Hz, Ar), 6.70 (т, 1H, $J = 2.0$ Hz, Ar), 6.91 (дд, 1H, $J = 1.2$, $J = 7.9$ Hz, Ar), 7.20 (т, 1H, $J = 8.1$ Hz, Ar) (OPhCl), 7.30 (м, 4H, Ar), 7.40 (м, 8H, Ar), 7.65-7.70 (м, 8H, Ar) (2Ph). Спектр ЯМР ЯМР ^{13}C (126 МГц, Ацетон- d_6): δ 19.7 (с, Si-CMe $_3$), 20.0 (с, Si-CMe $_3$), 25.5 (с, C-3), 27.2 (с, C-4), 28.2 (с, C-7), 33.7 (с, C-2), 41.6 (с, C-10), 51.5 (с, OCH_3), 60.5 (с, C-12), 72.9 (с, C-16), 73.2 (с, C-15), 80.2 (с, C-11), 114.0, 115.6, 121.4 (OPhCl), 122.7 (с, C-9), 128.2, 128.3 (Ph), 128.4 (кв, OPhCl), 128.6 (с, C-6), 130.6 (с, C-5), 131.1, 131.3, 132.6 (Ph), 134.5 (q), 134.7 (q), 135.0 (q), 135.1 (кв, Ph, OPhCl), 143.6 (кв, C-8), 160.5 (кв, OPhCl), 173.9 (с, C-1). Спектр СІMS (APCI), m/z (отн.инт.): 641 (100) [$\text{M-TBDPSOH}+\text{H}$] $^+$, 513 (95) [$\text{M-TBDPSOH-ClPhOH}+\text{H}$] $^+$, 385 (60) [$\text{M-TBDPSOH-ClPhOH}+\text{H}$] $^+$.

2TBDPSOH+H]⁺, 257 (50) [M-2TBDPSOH-ClPhOH+H]⁺. Спектр ИК (KBr): ν 2930, 2857, 1741, 1694, 1471, 1428, 1111, 701 cm^{-1} .

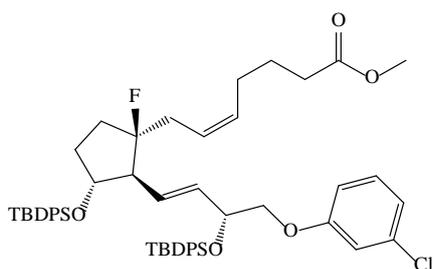
3.1.2.2 Метилловый эфир (\pm)-9 β -фтор-11 α ,15 α -ди(*трет*-бутилдифенилсилилокси)-16-(3-хлорфенокси)-17,18,19,20-тетранор-(5Z,13E)-простагландиновой кислоты (9)



Бесцветное масло. $R_f = 0.24$ (петролейный эфир: этилацетат = 5:1). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, Ацетон- d_6): δ 1.04, 1.08 (с, 6H, CH_3 _TBDPS); 1.65 (пент, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, H-3); 1.70 (ддддд, 1H, $^3J_{\text{HF}} = 30$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 13.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.6$ Hz, H-8); 1.86 (дддд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 14.1$ Hz, $^3J_{\text{HF}} = 22.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, H_A-10); 1.93 (дддд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 14.1$ Hz, $^3J_{\text{HF}} = 29$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.3$ Hz, H_B-10); 2.09 (кв.д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, H-4); 2.14 (м, 1H, H_A-7); 2.21 (м, 1H, H_B-7); 2.25 (м, 1H, H-12); 2.29 (т, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, H-2); 3.60 (с, 3H, OCH_3); 3.78 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 9.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.2$ Hz, H_A-16); 3.84 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 9.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, H_B-16); 4.17 (кв, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, H-11); 4.57 (дт, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.2$ Hz, H-15); 4.76 (дддд, 1H, $^2J_{\text{HF}} = 54$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.3$ Hz, H-9); 5.39 (м, 1H, H-6); 5.45 (м, 1H, H-5); 5.62 (м, 1H, H-14); 5.64 (м, 1H, H-13); 6.61 (ддд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.9$ Hz, H-6'); 6.68 (т, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ Hz, H-2'); 6.92 (ддд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.9$ Hz, H-4'); 7.20 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, H-5'); 7.34-7.40 (м, 8H, H_{meta}_TBDPS); 7.42-7.46 (м, 4H, H_{para}_TBDPS); 7.69-7.73 (м, 8H, H_{ortho}_TBDPS). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, Ацетон- d_6): δ 19.7, 20.0 (с, C_{quatr} _TBDPS), 25.6 (с, C-3), 27.3 (с, C-4), 27.4, 27.5 (с, CH_3 _TBDPS), 29.8 (д, $^3J_{\text{CF}} = 4$ Hz, C-7), 33.8 (с, C-2), 41.9 (д, $^2J_{\text{CF}} = 21$ Hz, C-10), 50.2 (д, $^2J_{\text{CF}} = 20$ Hz, C-8), 51.5 (с, OCH_3), 56.2 (д, $^3J_{\text{CF}} = 3$ Hz, C-12), 73.0 (с, C-15), 73.0 (с, C-16), 77.8 (с, C-11), 97.2 (д, $^1J_{\text{CF}} = 175$ Hz, C-9), 114.0 (с, C-6'), 115.5 (с, C-2'), 121.4 (с, C-4'), 128.37, 128.45, 128.58, 128.59 (с, C_{meta} _TBDPS), 128.4 (с, C-6), 130.6, 130.6, 130.70, 130.74 (с, C_{para} _TBDPS), 131.2 (с, C-14), 131.3 (с, C-5'), 131.4 (с, C-5), 133.8 (с, C-13), 134.56, 134.57, 134.69, 134.72 (с, C_{quatr} _TBDPS), 135.1 (с, C-3'), 136.64, 136.66, 136.73, 136.74 (с, C_{ortho} _TBDPS), 160.5 (с, C-1'), 173.9 (с, C-1). Спектр

ЯМР ^{19}F (471 МГц, Ацетон- d_6): δ -167.95 (дддд, 1F, $^2J_{\text{FH}} = 54$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 30$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 29$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 23$ Hz, F-9). Спектр СІМС (АРСІ), m/z (отн.инт.): 935 (2) $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$, 661 (40) $[\text{M}-\text{TBDPSOH}+\text{H}]^+$, 641 (90) $[\text{M}-\text{HF}-\text{TBDPSOH}+\text{H}]^+$, 533 (80) $[\text{M}-\text{TBDPSOH}-\text{CIPhOH}+\text{H}]^+$, 257 $[\text{M}-\text{HF}-2\text{TBDPSOH}-\text{CIPhOH}+\text{H}]$ (100%). Спектр ИК (KBr): ν 3384, 2935, 1738, 1536, 1248, 1230, 1033, 733 cm^{-1} .

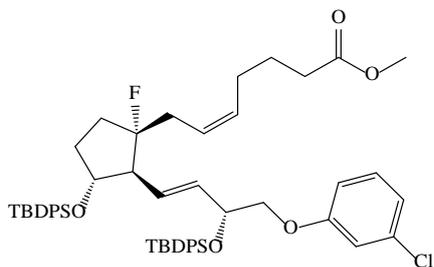
3.1.2.3 Метилловый эфир (\pm)-8 β -фтор-9-дезоксидеокси-11 α ,15 α -ди(*трет*-бутилдифенилсилилокси)-16-(3-хлорфенокси)-17,18,19,20-тетранор-(5Z,13E)-простагландиновой кислоты (10)



Бесцветное масло. $R_f = 0.24$ (петролейный эфир: этилацетат = 5:1). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, Ацетон- d_6): δ 1.05, 1.09 (с, 3H, CH_3 _TBDPS), 1.58 (дддд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 12.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.3$ Hz, H_A -10), 1.64 (пент, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, H-3), 1.73 (дддд, 1H, $^3J_{\text{HF}} = 24$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 14.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.3$ Hz, H_A -9), 1.84 (дддд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 12.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, H_B -10), 2.01 (дддд, 1H, $^3J_{\text{HF}} = 35$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 14.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, H_B -9), 2.06 (кв.д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, H-4), 2.27 (т, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, H-2), 2.37 (ддд, 1H, $^3J_{\text{HF}} = 24$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 14.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, H_A -7), 2.44 (ддд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 14.4$ Hz, $^3J_{\text{HF}} = 12$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Hz, H_B -7), 2.56 (дт, 1H, $^3J_{\text{HF}} = 28$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, H-12), 3.59 (с, 3H, OCH_3), 3.77 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 9.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.7$ Hz, H_A -16), 3.79 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 9.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, H_B -16), 4.39 (ддд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, H-11), 4.65 (дддд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, H-15), 5.46 (м, 1H, H-6), 5.53 (м, 1H, H-5), 5.79 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 15.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.1$ Hz, H-14), 5.92 (ддд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 15.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, H-13), 6.50 (ддд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.9$ Hz, H-6'), 6.57 (т, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ Hz, H-2'), 6.89 (ддд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.9$ Hz, H-4'), 7.17 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, H-5'), 7.34-7.41 (м, 8H, $\text{H}_{\text{meta_TBDPS}}$), 7.43-7.47 (м, 4H, $\text{H}_{\text{para_TBDPS}}$), 7.70-7.74 (м, 8H, $\text{H}_{\text{ortho_BDPS}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, Ацетон- d_6): δ 19.8, 20.1 (с, $\text{C}_{\text{quat_TBDPS}}$), 25.5 (с, C-3), 27.4 (с, C-4), 27.46, 27.51 (с, CH_3 _TBDPS), 32.69 (с, C-10), 33.74 (с, C-2), 33.9 (д, $^2J = 24$ Hz, C-9), 35.1 (д, $^2J = 24$ Hz, C-7), 51.5 (с, OCH_3),

60.5 (д, $^2J = 18$ Hz, C-12), 72.6 (с, C-15), 72.9 (с, C-16), 79.1 (с, C-11), 105.7 (д, $^1J = 179$ Hz, C-8), 113.8 (с, C-6'), 115.6 (с, C-2'), 121.4 (с, C-4'), 125.0 (д, $^3J = 7$ Hz, C-6), 128.37, 128.49, 128.53, 128.55 (с, C_{meta}-TBDPS), 128.7 (д, $^3J = 7$ Hz, C-13), 130.53, 130.62, 130.64, 130.67 (с, C_{para}-TBDPS), 131.3 (с, C-5'), 132.7 (с, C-5), 134.2 (с, C-14), 134.3, 134.8, 134.9, 135.0 (с, C_{quatr}-TBDPS), 135.0 (с, C-3'), 136.69, 136.70, 136.75, 136.80 (с, C_{ortho}-TBDPS), 160.3 (с, C-1'), 173.9 (с, C-1). Спектр ЯМР ^{19}F (471 МГц, Ацетон- d_6): δ -151.84 (дддд, 1F, $^3J_{\text{FH}} = 36$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 28$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 24$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 24$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 12$ Hz, F-8). Спектр СИМС (APCI), m/z (отн.инт.): 897 (3) [M-HF+H]⁺, 641 (100) [M-HF-TBDPSOH+H]⁺, 513 (70) [M-HF-TBDPSOH-ClPhOH+H]⁺, 385 (70) [M-HF-2TBDPSOH+H]⁺, 257 (20) [M-HF-2TBDPSOH-ClPhOH+H]⁺. Спектр ИК (KBr): ν 3384, 2935, 1738, 1536, 1248, 1230, 1033, 733 cm^{-1} .

3.1.2.4 Метилловый эфир (\pm)-8 α -фтор-9-дезоксидеокси-11 α ,15 α -ди(*трет*-бутилдифенилсилилокси)-16-(3-хлорфенокси)-17,18,19,20-тетранор-(5Z,13E)-простагландиновой кислоты (11)



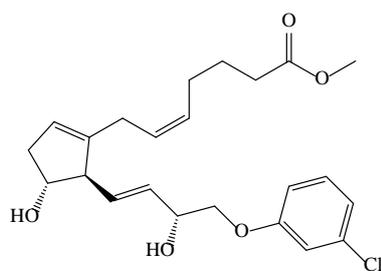
Бесцветное масло. R_f = 0.24 (петролейный эфир: этилацетат = 5:1). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, Ацетон- d_6): δ 1.05, 1.06 (с, 3H, CH₃-TBDPS); 1.52 (дддд, 1H, $^3J_{\text{HF}} = 29$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 13.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, H_A-9); 1.58 (пент, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, H-3); 1.78 (м, 1H, H_A-10); 1.83 (м, 1H, H_B-10); 1.94 (кв.д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, H-4); 1.97 (м, 1H, H_B-9); 2.08 (м, 1H, H_A-7); 2.21 (т, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, H-2); 2.21 (м, 1H, H_B-7); 2.85 (дддд, 1H, $^3J_{\text{HF}} = 26$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ Hz, H-12); 3.56 (с, 3H, OCH₃); 3.79 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 9.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.5$ Hz, H_A-16); 3.82 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 9.6$, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, H_B-16); 4.12 (м, 1H, H-11); 4.58 (дддд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz, H-15); 5.43 (м, 1H, H-6); 5.44 (м, 1H, H-5); 5.53 (ддд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 15.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz, H-13); 5.64 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 15.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ Hz, H-14); 6.57 (ддд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.9$ Hz, H-6'); 6.65 (т, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ Hz, H-2'); 6.91 (ддд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.9$ Hz, H-4'); 7.19 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, H-5'); 7.31-7.41 (м, 8H, H_{meta}-TBDPS); 7.43-7.46 (м, 4H, H_{para}-TBDPS); 7.65-7.73 (м, 8H,

H_{ortho_BDPS}). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, Ацетон- d_6): δ 19.7, 20.0 (с, C_{quatr_TBDPS}); 25.4 (с, C-3); 27.3 (с, C-4); 27.36, 27.42 (с, CH_3_TBDPS); 33.4 (с, C-10); 33.7 (с, C-2); 34.8 (д, $^2J_{CF} = 24$ Hz, C9); 34.9 (д, $^2J_{CF} = 24$ Hz, C7); 51.5 (с, OCH_3); 61.9 (д, $^2J_{CF} = 24$ Hz, C12); 72.8 (с, C-16); 73.0 (с, C-15); 79.6 (д, $^3J_{CF} = 3$ Hz, C11); 105.6 (д, $^1J_{CF} = 182$ Hz, C8); 113.9 (с, C-6'); 115.5 (с, C-2'); 121.4 (с, C-4'); 125.2 (д, $^3J_{CF} = 4$ Hz, C6); 128.42, 128.46, 128.55, 128.56 (с, C_{meta_TBDPS}); 129.9 (д, $^3J_{CF} = 7$ Hz, C13); 130.61, 130.62, 130.63, 130.64 (с, C_{para_TBDPS}); 131.3 (с, C-5'); 132.2 (с, C-5); 133.4 (с, C-14); 134.4, 134.5, 134.8, 134.9 (с, C_{quatr_TBDPS}); 135.1 (с, C-3'); 136.62, 136.64, 136.65, 136.66 (с, C_{ortho_TBDPS}); 160.3 (с, C-1'); 173.9 (с, C-1). Спектр ЯМР ^{19}F (471 МГц, Ацетон- d_6): δ -135.47 (дддт, 1F, $^3J_{FH} = 33$ Hz, $^3J_{FH} = 29$ Hz, $^3J_{FH} = 26$ Hz, $^3J_{FH} = 17$ Hz, $^3J_{FH} = 17$ Hz, F-8). Спектр СІМС (АРСІ), m/z (отн.инт.): 641 (50) [M-HF-TBDPSOH+H]⁺, 513 (100) [M-HF-TBDPSOH-ClPhOH+H]⁺, 385 (50) [M-HF-2TBDPSOH+H]⁺, 257 (50) [M-HF-2TBDPSOH-ClPhOH+H]⁺. Спектр ИК (KBr): ν 3384, 2935, 1738, 1536, 1248, 1230, 1033, 733 cm^{-1} .

3.1.3 Общая методика реакции снятия TBDPS-защитных

Раствор Bu_4NF (2.5 ммоль, 2.5 экв.) в абсолютном ТГФ (C = 1M) был добавлен в атмосфере Ar к раствору ди-TBDPS-защищенного соединения (1 ммоль, 1 экв.) в 2.5 мл абсолютного ТГФ. После израсходования стартового вещества, реакционная масса была упарена на роторном испарителе, и остаток подвергся очистке на SiO_2 методом колоночной хроматографии (для соединений **3**, **9-11**) или методом ВЭЖХ (для смеси соединений **6-8**).

3.1.3.1 Метилловый эфир (\pm)-9-дезоксидеоксиде- $\Delta^{8,9-11\alpha,15\alpha}$ -дигидрокси-16-(3-хлорфеноксиде)-17,18,19,20-тетранор-(5Z,13E)-простагландиновой кислоты (**4**)

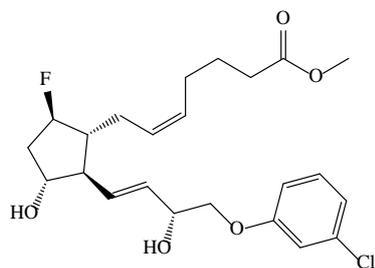


Соединение **3** (81 мг, 0.0902 ммоль) и Bu_4NF (0.23 мл, 1M в ТГФ) было использовано для получения 35 мг соединения **4** (0.083 ммоль, выход 92 %) в виде бесцветного масла. $R_f = 0.67$ ($CHCl_3$: MeOH = 10:1). Спектр ЯМР 1H (500 МГц, Ацетон- d_6), δ ppm, J Hz): 1.62

(пент, 2H, $^3J_{HH} = 7.0$ Hz, H-3), 2.05 (м, 2H), 2.15 (м, 3H), 2.28 (т, 2H, $^3J_{HH} = 7.2$ Hz, H-2), 2.56 – 2.80 (м, 2H), 3.02 (м, 1H), 3.60 (с, 3H, OCH_3), 3.85 (д, 1H, $^3J_{HH} = 4.9$ Hz,

ОН), 3.96 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 9.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ Hz, H_A-16), 3.99 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 9.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.8$ Hz, H_B-16), 4.15 (м, 1H, H-15), 4.27 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 4.5$ Hz, ОН), 4.45 – 4.50 (м, 1H, H-11), 5.33 (br с, 1H, H-9), 5.40 – 5.50 (м, 2H) и 5.65 (м, 2H) (H-5, 6, 13, 14), 6.90 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 2.0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, Ar), 6.94 – 7.0 (м, 2H, Ar), 7.28 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, Ацетон- d_6): δ 24.6 (с, С-3), 26.2 (с, С-4), 27.3 (с, С-7), 32.8 (с, С-2), 40.4 (с, С-10), 50.6 (с, OCH₃), 59.9 (с, С-12), 70.0 (с, С-15), 72.5 (с, С-16), 77.6 (с, С-11), 113.3 (с, С-6'), 114.8 (с, С-2'), 120.5 (с, С-4'), 121.7 (с, С-9), 127.4 (с, С-13), 129.5 (с, С-5'), 130.5 (с, С-14), 132.4 (с, С-5), 131.1 (с, С-6), 134.3 (кв, С-3'), 142.9 (с, С-8), 160.0 (кв, С-1'), 173.1 (кв, С-1). Спектр СИМС (APCI), m/z (отн.инт.): 403 (29) [M-H₂O+H]⁺, 385 (53) [M-2H₂O+H]⁺, 275 (100) [M-2H₂O-ClPhOH+H]⁺, 257 (47) [M-2H₂O-ClC₆H₆OH+H]⁺. Спектр ИК (KBr): ν 3446, 2949, 1734, 1595, 1480, 1249, 1037, 973, 862, 772, 682 cm⁻¹.

3.1.3.2 Метилловый эфир (\pm)-9 β -фтор-11 α ,15 α - дигидрокси-16-(3-хлорфенокси)-17,18,19,20-тетранор-(5Z,13E)-простагландиновой кислоты (6)

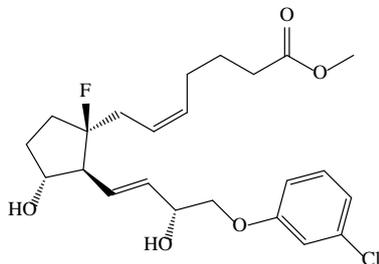


Соединение **9** (92 мг, 0.100 ммоль) и Cu_4NF (0.25 мл, 1M в ТГФ) было использовано для получения 44 мг соединения **6** (0.998 ммоль, выход 98%) в виде бесцветного вещества. $R_f = 0.53$ (CHCl_3 : MeOH = 10:1). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, Ацетон- d_6): δ 1.63 (пент, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, H-3), 1.85 (дддд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 14.1$ Hz, $^3J_{\text{HF}} = 31$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, H_A-10), 1.88 (м, 1H, H-8), 2.03 (м, 1H, H-12), 2.09 (кв.д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, H-4), 2.14 (дддд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 14.1$ Hz, $^3J_{\text{HF}} = 23$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 2.4$ Hz, H_B-10), 2.14 (м, 1H, H_A-7), 2.26 (м, 1H, H_B-7), 2.29 (т, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, H-2), 3.60 (с, 3H, OCH₃), 3.95 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 9.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, H_A-16), 4.01 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 9.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.5$ Hz, H_B-16), 4.06 (м, 1H, H-11), 4.30 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 4.2$ Hz, HO-15), 4.48 (м, 1H, H-15), 4.79 (дддд, 1H, $^2J_{\text{HF}} = 54$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 2.4$ Hz, H-9), 5.43 (дтт, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 10.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, H-5), 5.47 (дтт, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 10.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, H-6), 5.69 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 15.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Hz, H-14), 5.81 (ддд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 15.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, H-13), 6.92 (ддд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.9$ Hz, H-6'), 6.95 (ддд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} =$

2.3 Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.9$ Hz, H-4'), 6.98 (т, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ Hz, H-2'), 7.28 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, $^3J_{5'-6'} = 7.8$ Hz, H-5'). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, Ацетон- d_6): δ 25.5 (с, C-3), 27.2 (с, C-4), 29.6 (д, $^3J = 4$ Hz, C-7), 33.7 (с, C-2), 41.7 (д, $^2J = 21$ Hz, C-10), 51.0 (д, $^2J = 20$ Hz, C-8), 51.5 (с, OCH_3), 56.5 (д, $^3J = 3$ Hz, C-12), 71.0 (с, C-15), 73.5 (с, C-16), 75.6 (с, C-11), 97.2 (д, $^1J = 175$ Hz, C-9), 114.3 (с, C-6'), 115.7 (с, C-2'), 121.5 (с, C-4'), 128.6 (с, C-6), 131.2 (с, C-5), 131.5 (с, C-5'), 132.4 (с, C-14), 134.1 (с, C-13), 135.2 (с, C-3'), 161.0 (с, C-1'), 174.0 (с, C-1). Спектр ЯМР ^{19}F (471 МГц, Ацетон- d_6): δ -166.50 (дддд, 1F, $^2J_{\text{FH}} = 54$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 31$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 30$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 23$ Hz, F-9). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, C_6D_6): δ 1.54 (пент, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, H-3); 1.75 (дддд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 14.3$ Hz, $^3J_{\text{HF}} = 32$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, H_A-10); 1.88 (м, 1H, H-12); 1.90 (м, 1H, H-8); 1.92 (кв.д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, H-4); 1.94 (м, 1H, H_A-7); 2.06 (т, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, H-2); 2.16 (м, 1H, H_B-7); 2.29 (дддд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 14.3$ Hz, $^3J_{\text{HF}} = 22$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 1.9$ Hz, H_B-10); 3.34 (с, 3H, OCH_3); 3.58 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 9.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.6$ Hz, H_A-16); 3.60 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 9.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, H_B-16); 4.03 (м, 1H, H-11); 4.30 (ддд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.7$ Hz, H-15); 4.65 (дддд, 1H, $^2J_{\text{HF}} = 54$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 1.9$ Hz, H-9); 5.32 (м, 1H, H-5); 5.41 (м, 1H, H-6); 5.55 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 15.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.7$ Hz, H-14); 5.60 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 15.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, H-13); 6.60 (ддд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.9$ Hz, H-6'); 6.81 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, H-5'); 6.84 (ддд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.9$ Hz, H-4'); 6.93 (т, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ Hz, H-2'). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, C_6D_6): δ 25.0 (с, C-3); 26.8 (с, C-4); 29.4 (д, $^3J_{\text{CF}} = 4$ Hz, C-7); 33.3 (с, C-2); 40.9 (д, $^2J_{\text{CF}} = 21$ Hz, C-10); 50.4 (д, $^2J_{\text{CF}} = 20$ Hz, C-8); 51.1 (с, OCH_3); 56.2 (д, $^3J_{\text{CF}} = 3$ Hz, C-12); 71.0 (с, C-15); 72.2 (с, C-16); 75.3 (с, C-11); 96.3 (д, $^1J_{\text{CF}} = 177$ Hz, C-9); 113.6 (с, C-6'); 115.4 (с, C-2'); 121.6 (с, C-4'); 127.6 (с, C-6); 130.6 (с, C-5'); 130.9 (с, C-5); 131.1 (с, C-14); 135.0 (с, C-13); 135.4 (с, C-3'); 159.9 (с, C-1'); 173.5 (с, C-1). Спектр ЯМР ^{19}F (471 МГц, C_6D_6): δ -164.97 (дддд, 1F, $^2J_{\text{FH}} = 54$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 32$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 30$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 22$ Hz, F-9). Спектр SIMS (APCI), m/z (отн.инт.): 458 (2) $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$, 423 (10) $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$, 403 (25) $[\text{M}-\text{HF}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$, 385 (30) $[\text{M}-\text{HF}-2\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$, 295 (30) $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{ClPhOH}+\text{H}]^+$, 275 (100) $[\text{M}-\text{HF}-\text{H}_2\text{O}-\text{ClPhOH}+\text{H}]^+$, 257

(80) $[M-HF-2H_2O-ClPhOH+H]^+$. Спектр ИК (KBr): ν 3401, 2950, 1733, 1595, 1480, 1249, 1093, 1032, 971, 871, 773, 681 cm^{-1} .

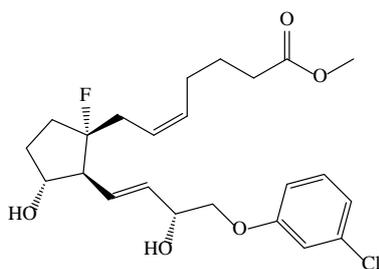
3.1.3.3 Метилловый эфир (\pm)-8 β -фтор-9-дезоксидигидрокси-11 α ,15 α -дигидрокси-16-(3-хлорфенокси)-17,18,19,20-тетранор-(5Z,13E)-простагландиновой кислоты (7)



Соединение **10** (89 мг, 0.097 ммоль) и Vu_4NF (0.24 мл, 1М в ТГФ) были использованы для получения 42 мг вещества **7** (0.095 ммоль, 98% выход) в виде бесцветного масла. $R_f = 0.53$ ($CHCl_3$: MeOH = 10:1). Спектр ЯМР 1H (500 МГц, Ацетон- d_6): δ 1.53 (дддд, 1H, $^2J_{HH} = 13.1$ Hz, $^3J_{HH} = 11.0$ Hz, $^3J_{HH} = 7.0$ Hz, $^3J_{HH} = 5.5$ Hz, H_A-10), 1.63 (пент, 2H, $^3J_{HH} = 7.1$ Hz, H-3), 1.82 (дддд, 1H, $^3J_{HF} = 24$ Hz, $^2J_{HH} = 14.6$ Hz, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, $^3J_{HH} = 5.5$ Hz, H_A-9), 2.01 (дддд, 1H, $^3J_{HF} = 36$ Hz, $^2J_{HH} = 14.6$ Hz, $^3J_{HH} = 11.0$ Hz, $^3J_{HH} = 6.3$ Hz, H_B-9), 2.07 (кв.д, 2H, $^3J_{HH} = 7.1$ Hz, $^3J_{HH} = 7.1$ Hz, $^4J_{HH} = 1.6$ Hz, H-4), 2.13 (дддд, 1H, $^2J_{HH} = 13.1$ Hz, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, $^3J_{HH} = 8.2$ Hz, $^3J_{HH} = 6.3$ Hz, H_B-10), 2.25 (дт, 1H, $^3J_{HF} = 30$ Hz, $^3J_{HH} = 8.7$ Hz, $^3J_{HH} = 8.7$ Hz, H-12), 2.28 (т, 2H, $^3J_{HH} = 7.1$ Hz, H-2), 2.36 (ддд, 1H, $^3J_{HF} = 24$ Hz, $^2J_{HH} = 14.4$ Hz, $^3J_{HH} = 7.3$ Hz, H_A-7), 2.46 (ддд, 1H, $^2J_{HH} = 14.4$ Hz, $^3J_{HF} = 12$ Hz, $^3J_{HH} = 6.1$, H_B-7), 3.60 (с, 3H, OCH_3), 3.97 (дд, 1H, $^2J_{HH} = 9.6$ Hz, $^3J_{HH} = 6.8$ Hz, H_A-16), 4.02 (дд, 1H, $^2J_{HH} = 9.6$ Hz, $^3J_{HH} = 4.5$ Hz, H_B-16), 4.16 (ддд, 1H, $^3J_{HH} = 8.7$ Hz, $^3J_{HH} = 8.2$ Hz, $^3J_{HH} = 7.0$ Hz, H-11), 4.34 (уш.с, 1H, OH), 4.50 (дддд, 1H, $^3J_{HH} = 6.8$ Hz, $^3J_{HH} = 6.0$ Hz, $^3J_{HH} = 4.5$ Hz, $^3J_{HH} = 1.0$ Hz, H-15), 5.45 (м, 1H, H-5), 5.51 (м, 1H, H-6), 5.75 (дд, 1H, $^3J_{HH} = 15.6$ Hz, $^3J_{HH} = 6.0$ Hz, H-14), 5.84 (ддд, 1H, $^3J_{HH} = 15.6$ Hz, $^3J_{HH} = 8.7$ Hz, $^4J_{HH} = 1.0$ Hz, H-13), 6.92 (ддд, 1H, $^3J_{HH} = 8.4$ Hz, $^4J_{HH} = 2.3$ Hz, $^4J_{HH} = 0.9$ Hz, H-6'), 6.95 (ддд, 1H, $^3J_{HH} = 7.8$ Hz, $^4J_{HH} = 2.3$ Hz, $^4J_{HH} = 0.9$ Hz, H-4'), 6.99 (т, 1H, $^4J_{HH} = 2.3$ Hz, $^4J_{HH} = 2.3$ Hz, H-2'), 7.28 (дд, 1H, $^3J_{HH} = 8.4$ Hz, $^3J_{HH} = 7.8$ Hz, H-5'). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, Ацетон- d_6): δ 25.5 (с, C-3), 27.3 (с, C-4), 32.13 (с, C-10), 33.66 (с, C-2), 33.83 (д, $^2J = 24$ Hz, C-9), 34.99 (д, $^2J = 24$ Hz, C-7), 51.52 (с, OCH_3), 60.21 (д, $^2J = 19$ Hz, C-12), 71.18 (с, C-15), 73.41 (с, C-16), 76.69 (с, C-11), 106.23 (д, $^1J = 177$ Hz, C-8), 114.29 (с, C-6'), 115.76 (с, C-2'), 121.46 (с, C-4'), 125.08 (д, $^3J = 7$ Hz, C-6), 129.42 (д, $^3J = 7$ Hz, C-13), 131.48 (с, C-5'), 132.62 (с, C-5), 134.79 (с, C-14), 135.19 (с, C-3'), 160.96 (с, C-

1'), 174.01 (с, С-1). Спектр ЯМР ^{19}F (471 МГц, Ацетон- d_6): δ -152.60 (ддтд, 1F, $^3J_{\text{FH}} = 36$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 30$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 24$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 24$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 12$ Hz, F-8). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, C_6D_6): δ 1.54 (пент, 2H, $^3J = 7.1$ Hz, H-3); 1.56 (дддд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 13.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 11.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, H_A-10); 1.77 (дддд, 1H, $^3J_{\text{HF}} = 35$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 14.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 11.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ Hz, H_A-9); 1.84 (дддд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 25.4$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 14.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, H_B-9); 1.90 (кв.д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, H-4); 2.06 (т, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, H-2); 2.15 (дддд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 13.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ Hz, H_B-10); 2.18 (дт, 1H, $^3J_{\text{HF}} = 29$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Hz, H-12); 2.25 (ддд, 1H, $^3J_{\text{HF}} = 24$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 14.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, H_A-7); 2.48 (ддд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 14.3$ Hz, $^3J_{\text{HF}} = 12$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, H_B-7); 2.73 (уш.с, 1H, OH); 3.34 (с, 3H, OCH₃); 3.62 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 9.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.8$ Hz, H_A-16); 3.65 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 9.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, H_B-16); 4.26 (ддд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, H-11); 4.35 (дддд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 1.0$ Hz, H-15); 5.36 (м, 1H, H-5); 5.43 (м, 1H, H-6); 5.69 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 15.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, H-14); 6.01 (ддд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 15.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.0$ Hz, H-13); 6.60 (ддд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.9$ Hz, H-6'); 6.81 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, H-5'); 6.83 (ддд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.9$ Hz, H-4'); 6.93 (т, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ Hz, H-2'). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, C_6D_6): δ 24.9 (с, С-3); 26.9 (с, С-4); 31.2 (с, С-10); 33.3 (с, С-2); 33.4 (д, $^2J_{\text{CF}} = 24$ Hz, С-9); 34.9 (д, $^2J_{\text{CF}} = 24$ Hz, С-7); 51.1 (с, OCH₃); 60.0 (д, $^2J_{\text{CF}} = 18.1$, С-12); 71.3 (с, С-15); 72.2 (с, С-16); 76.4 (с, С-11); 105.1 (д, $^1J_{\text{CF}} = 179.3$, С-8); 113.6 (с, С-6'); 115.5 (с, С-2'); 121.5 (с, С-4'); 124.3 (д, $^3J_{\text{CF}} = 7.4$, С-6); 130.6 (с, С-5'); 130.7 (д, $^3J_{\text{CF}} = 6.6$, С-13); 132.3 (с, С-5); 133.3 (с, С-14); 135.3 (с, С-3'); 159.9 (с, С-1'); 173.4 (с, С-1). Спектр ЯМР ^{19}F (471 МГц, C_6D_6): δ -150.95 (ддддд, 1F, $^3J_{\text{FH}} = 35$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 29$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 25$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 24$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 12$ Hz, F-8). Спектр SIMS (APCI), m/z (отн.инт.): 439 (4) $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$, 423 (18) $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$, 403 (15) $[\text{M}-\text{HF}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$, 385 (52) $[\text{M}-\text{HF}-2\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$, 275 (100) $[\text{M}-\text{HF}-\text{H}_2\text{O}-\text{ClPhOH}+\text{H}]^+$, 257 (76) $[\text{M}-\text{HF}-2\text{H}_2\text{O}-\text{ClPhOH}+\text{H}]^+$. Спектр ИК (KBr): ν 3364, 2950, 1735, 1595, 1480, 1437, 1248, 1231, 1036, 975, 873, 772, 681 cm^{-1} .

3.1.3.4 Метилловый эфир (\pm)-8 α -фтор-9-дезоксипро-11 α ,15 α -дигидрокси-16-(3-хлорофенокси)-17,18,19,20-тетранор-(5Z,13E)-простагландиновой кислоты (**8**)



Соединение **11** (79 мг, 0.086 ммоль) и Cu_4NF (0.24 мл, 1М в ТГФ) были использованы для получения 36 мг вещества **8** (0.082 ммоль, 95% выход) в виде бесцветного масла. $R_f = 0.53$ (CHCl_3 : $\text{MeOH} = 10:1$). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, Ацетон- d_6): δ 1.63 (пент, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, H-3), 1.73 (м, 1H, H_A-9), 1.74 (м, 1H, H_A-10), 1.97 (м, 1H, H_B-9), 2.01 (м, 1H, H_B-10), 2.05 (кв.д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, H-4), 2.28 (ддд, 1H, $^3J_{\text{HF}} = 32$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 15.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, H_A-7), 2.28 (т, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7$ Hz, H-2), 2.38 (ддд, 1H, $^3J_{\text{HF}} = 17$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 15.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.1$ Hz, H_B-7), 2.64 (дддд, 1H, $^3J_{\text{HF}} = 28$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz, H-12), 3.60 (с, 3H, OCH_3), 3.97 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 9.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, H_A-16), 3.98 (м, 1H, H-11), 4.02 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 9.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.5$ Hz, H_B-16), 4.34 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 4.2$ Hz, HO-15), 4.50 (дддд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.0$ Hz, H-15), 5.49 (м, 1H, H-5), 5.50 (м, 1H, H-6), 5.74 (м, 1H, H-14), 5.76 (м, 1H, H-13), 6.91 (ддд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.9$ Hz, H-6'), 6.95 (ддд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.9$ Hz, H-4'), 6.98 (т, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ Hz, H-2'), 7.28 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, H-5'). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, Ацетон- d_6): δ 25.5 (с, C-3), 27.3 (с, C-4), 32.8 (с, C-10), 33.7 (с, C-2), 34.6 (д, $^2J = 24$ Hz, C-9), 34.9 (д, $^2J = 24$ Hz, C-7), 51.5 (с, OCH_3), 62.0 (д, $^2J = 24$ Hz, C-12), 71.0 (с, C-15), 73.3 (с, C-16), 77.4 (д, $^3J = 4$ Hz, C-11), 105.7 (д, $^1J = 181$ Hz, C-8), 114.2 (с, C-6'), 115.7 (с, C-2'), 121.5 (с, C-4'), 125.3 (д, $^3J = 5$ Hz, C-6), 130.4 (д, $^3J = 5$ Hz, C-13), 131.5 (с, C-5'), 132.3 (с, C-5), 134.0 (с, C-14), 135.2 (с, C-3'), 160.9 (с, C-1'), 174.1 (с, C-1). Спектр ЯМР ^{19}F (471 МГц, Ацетон- d_6): δ -134.32 (дддт, 1F, $^3J_{\text{FH}} = 32$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 30$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 28$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 17$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 17$ Hz, F-8). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, C_6D_6): δ 1.48 (дддд, 1H, $^3J_{\text{FH}} = 29$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 14.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, H_A-9), 1.55 (пент, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, H-3), 1.82 (дддд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 13.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, H_A-10), 1.90 (дддд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 13.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.1$ Hz, H_B-10), 1.94 (кв.д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz, H-4), 2.01 (ддддд, 1H, $^3J_{\text{FH}} = 20$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 14.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ Hz,

Н_B-9), 2.07 (т, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, H-2), 2.20 (дддд, 1H, $^3J_{\text{HF}} = 31$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 15.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, H_A-7), 2.43 (дддд, 1H, $^3J_{\text{HF}} = 17$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 15.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, H_B-7), 2.86 (дддд, 1H, $^3J_{\text{HF}} = 26$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ Hz, H-12), 3.34 (с, 3H, OCH₃), 3.54 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 9.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.6$ Hz, H_A-16), 3.55 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 9.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, H_B-16), 3.84 (кв, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, H-11), 4.33 (дддд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.6$ Hz, H-15), 5.42 (дтт, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 10.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, H-5), 5.56 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 15.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ Hz, H-14), 5.60 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 15.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, H-13), 5.62 (дддт, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 10.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz, H-6), 6.58 (ддд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.7$ Hz, H-6'), 6.81 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, H-5'), 6.83 (ддд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.7$ Hz, H-4'), 6.91 (т, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz, H-2'). Спектр ЯМР ¹³C (126 MHz, C₆D₆): δ 24.9 (с, C-3), 26.9 (с, C-4), 32.3 (с, C-10), 33.2 (с, C-2), 34.2 (д, $^2J = 24$ Hz, C-9), 34.6 (д, $^2J = 24$ Hz, C-7), 51.1 (с, OCH₃), 61.5 (д, $^2J = 24$ Hz, C-12), 70.7 (с, C-15), 72.1 (с, C-16), 77.4 (д, $^3J = 4$ Hz, C-11), 105.6 (д, $^1J = 181$ Hz, C-8), 113.6 (с, C-6'), 115.4 (с, C-2'), 121.5 (с, C-4'), 124.6 (д, $^3J = 5$ Hz, C-6), 130.2 (д, $^3J = 6$ Hz, C-13), 130.6 (с, C-5'), 131.9 (с, C-5), 132.6 (с, C-14), 135.3 (с, C-3'), 159.9 (с, C-1'), 173.7 (с, C-1). Спектр ЯМР ¹⁹F (471 MHz, C₆D₆): δ -134.12 (ддддд, 1F, $^3J_{\text{FH}} = 31$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 29$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 26$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 20$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 17$ Hz, F-8). Спектр СІМС (АРСІ), *m/z* (отн.инт.): 439 (3) [M+H₂O]⁺, 423 (19) [M-H₂O+H]⁺, 403 (13) [M-HF-H₂O+H]⁺, 385 (51) [M-HF-2H₂O+H]⁺, 275 (100) [M-HF-H₂O-ClPhOH+H]⁺, 257 (77) [M-HF-2H₂O-ClPhOH+H]⁺. Спектр ИК (KBr): ν 3384, 2937, 1739, 1595, 1480, 1436, 1285, 1249, 1169, 1092, 1034, 973, 910, 774, 734, 682 cm⁻¹.

3.1.4 Биологическая активность

Антитромбоцитарную активность производных клопростенола (12-15) изучали в крови здоровых добровольцев по методу Борна [21] на анализаторе тромбоцитов АТ-2 (Россия) с индуктором агрегации АДФ (2×10^5 М/л). Изучение утеротонической активности проводили *in vitro* на полосках рогов матки 12 небеременных крыс (массой 220-240 г) по методу Магнуса [22]. Клопростенол и

его фторпроизводные (12-15) изучали в диапазоне концентраций от 10^{-4} до 10^{-10} мкг/мл. Каждое измерение проводили в трехкратной повторности.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 10. Данные выражали как среднее значение и стандартную ошибку среднего ($M \pm SEM$) с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Межгрупповые данные сравнивали с помощью критерия Манна-Уитни для двух независимых групп и критерия Фишера. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. В эксперименте с антитромбоцитарной активностью измеряли АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов (максимальную амплитуду агрегации тромбоцитов) до (рассматривали как 0% ингибирование) и после добавления различных концентраций соединений.

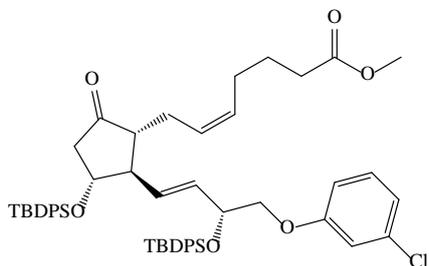
В эксперименте с утеротонической активностью учитывались следующие параметры: площадь под кривой (AUC), сила сокращений и частота сокращений [23]. За 100% (контроль) принимали спонтанную сократительную активность в течение последних 10 мин до применения производных клопростенола. Сократительную активность под действием исследуемых соединений выражали в процентах от контроля.

3.1.5 Хроматографическое разделение

Хроматографическое разделение образцов проводили на хроматографе Shimadzu LC-20 со спектрофотометрическим диодно-матричным детектором. Для выделения образцов 9-11 использовали колонку Pursuit XRs 5 C18, 250x4,6 мм, 5 мкм (Agilent Technologies, США). Использовали элюент состава ацетонитрил:вода = 60:40 об.%. Скорость потока составляла 1 мл/мин; длина волны обнаружения составляла 275 нм. Для разделения смеси бис-силанов использовали полупрепаративную колонку Pursuit XRs 10 C18, 250x10,0 мм, 10 мкм (Agilent Technologies, США). В качестве элюента использовали смесь ацетонитрил:вода = 95:5 об.%. Скорость потока составляла 4 мл/мин; длина волны детектирования 275 нм.

3.2 Описание эксперимента к разделу 2.2

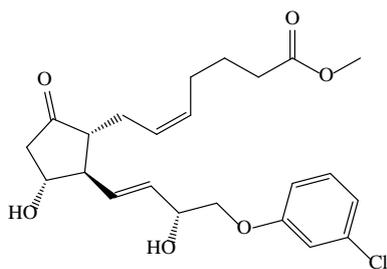
3.2.1 Метилловый эфир 9-оксо-11 α ,15 α --ди(*трет*-бутилдифенилсилилокси)-16-(3-хлорфенокси)-17,18,19,20-тетранор-(5*Z*,13*E*)-простагландиновой кислоты (16)



К раствору исходного соединения **2** (100 мг, 0.1092 ммоль, 1.00 экв.) в хлористом метиле (5 мл) была добавлена порция AcONa (12.36 мг, 0.1507 ммоль, 1.38 экв.), а затем добавлен PCC (41,66 мг, 0.1933 ммоль, 1.77 экв.). Полученная смесь перемешивалась 2 ч при комнатной температуре. За образованием продукта следили по ТСХ. Реакционная масса была профильтрована через Al₂O₃, после чего подвергнута колоночной хроматографии в системе ПЭ: ЭА = 10:1. Получено 74 мг маслообразного бесцветного вещества. Выход 74%. R_f (ПЭ: ЭА = 5:1) = 0.44. Спектр ЯМР ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7.65 (дддд, 8H, J=12.3, 8.1, 5.1, 1.5 Hz, Cm_TBDDPS), 7.47 – 7.38 (м, 3H), 7.38 (кв.д, 4H, J=7.3, 2.8 Hz), 7.31 (дт, 4H, J=9.8, 7.5 Hz), 7.09 (т, 1H, J=8.1 Hz, H-5'), 6.89 (дд, 1H, J=8.1, 2.2 Hz, H-4'), 6.60 (т, 1H, J=2.2 Hz, H-2'), 6.47 (дд, 1H, J=8.1, 2.2 Hz, H-6'), 5.60 (д, 1H, J=15.4 Hz, H-13), 5.56 (дд, 1H, J=15.4, 2.4 Hz, H-14), 5.40 (дтт, 1H, J=10.7, 7.4, 1.8 Hz, H-5), 5.26 (кв, 1H, J=10.7, 7.4 Hz, H-6), 4.54 (тд, 1H, J=6.9, 4.2, 2.4 Hz, H-15), 4.10 (кв, 1H, J=7.7, 7.3 Hz, H-11), 3.76 (дд, 1H, J=9.5, 6.9 Hz, H-16'), 3.66 (дд, 1H, J=9.5, 4.2 Hz, H-16''), 3.64 (с, 3H, OMe), 2.61 (ддт, 1H, J=10.8, 7.2, 3.5 Hz, H-12), 2.34 (дт, 1H, J=14.2, 6.6 Hz), 2.26 (т, 2H, J=7.6 Hz, H-2), 2.25 (ддд, 1H, J=18.3, 6.9, 1.4 Hz, H-10'), 2.18 (дт, 1H, J=14.2, 6.7 Hz, H-7''), 2.11 (дд, 1H, J=18.3, 7.7 Hz, H-10''), 2.02 (кв, 2H, J=7.5 Hz, H-4), 1.80 (дт, 1H, J=10.8, 5.6 Hz, H-8), 1.66 (пент, 2H, J=7.6 Hz, H-3), 1.08 (с, 9H, Me_tBu), 1.05 (с, 9H, Me_tBu). Спектр ЯМР ¹³C (126 MHz, CDCl₃): δ 215.23 (C9), 173.97 (C1), 159.23 (C1'), 135.92, 135.86, 135.82 (Co_TBDDPS), 134.70 (C3'), 133.78, 133.65, 133.54, 133.31 (Cq_TBDDPS), 131.64 (C13), 131.29 (C5), 130.90 (C5'), 130.04 (C14), 130.00, 129.97, 129.79, 129.74 (Cp_TBDDPS#), 127.81, 127.77, 127.58, 127.54 (Cm_TBDDPS), 126.63 (C6), 120.83 (C4'), 114.85 (C2'), 112.83 (C6'), 73.66 (C11), 71.95 (C16), 71.74 (C15), 53.41 (C12), 52.60 (C8), 51.46 (OMe), 47.41 (C10), 33.46 (C2), 27.04, 26.95 (Me_tBu),

26.72 (C7), 25.45 (C4), 24.72 (C3), 19.47, 19.18 (Cq_tBu). Спектр CIMS (APCI), m/z (отн.инт.): 931.9 (1) $[M+HOH+H]^+$, 657.5 (100) $[M-TBDPSOH+H]^+$, 579.5 (9) $[M-TBDPSOH-Ph]^+$, 561.5 (23) $[M-TBDPSH-CiPhH+H]^+$, 529.5 (41) $[M-TBDPSOH-CiPhOH+H]^+$, 483.4 (7) $[M-TBDPSH-CiPhH-Ph]^+$, 451.4 (8) $[M-TBDPSOH-CiPhOH-Ph]^+$, 273.2 (18) $[M-2TBDPSOH-CiPhOH+H]^+$.

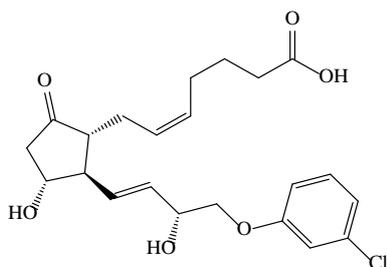
3.2.2 Метилловый эфир 9-оксо-11 α ,15 α -дигидрокси-16-(3-хлорфенокси)-17,18,19,20-тетранор-(5Z,13E)-простагландиновой кислоты (17)



К раствору исходного соединения **16** (70 мг, 0.0767 ммоль, 1.0 экв.) в абсолютном ТГФ (5 мл) и токе аргона при 0°C добавили порцию NBu_4F (0,16 мл, 1М, 2.0 экв.) в ТГФ. Полученный раствор перемешивали 6 ч при комнатной температуре, после к реакционной массе добавили в один прием порцию 1 мл дистиллированной воды и полученную смесь упарили при пониженном давлении. Результирующий водный раствор экстрагировали хлористым метиленом (3*10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , упарили на ротационном испарителе. После колоночной хроматографии ($CHCl_3$: MeOH = 20:1) выделено 28 мг бесцветного маслообразного продукта. Выход 85%. R_f ($CHCl_3$:MeOH = 10:1) = 0.4. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, Ацетон- d_6): δ 7.30 (т, 1H, $J=8.1$ Hz, H-5'), 6.98 (т, 1H, $J=2.1$ Hz, H-2'), 6.96 (дд, 1H, $J=7.6, 2.1$ Hz, H-6'), 6.92 (ддд, 1H, $J=8.4, 2.5, 0.9$ Hz, H-4'), 5.92 (ддд, 1H, $J=15.5, 8.3, 1.5$ Hz, H-13), 5.76 (дд, 1H, $J=15.5, 5.3$ Hz, H-14), 5.41 (дтд, 1H, $J=11.4, 6.4, 5.9, 1.5$ Hz, H-6), 5.36 (дт, 1H, $J=11.4, 6.4$ Hz, H-5), 4.64 (ттд, 1H, $J=7.6, 5.4, 3.9, 1.4$ Hz, H-15), 4.17 (тт, 1H, $J=8.1, 7.0, 1.6$ Hz, H-11), 4.02 (дд, 1H, $J=9.8, 3.9$ Hz, H-16''), 3.91 (дд, 1H, $J=9.8, 7.6$ Hz, H-16'), 3.60 (с, 3H, OMe), 2.64 (ддд, 1H, $J=18.2, 7.0, 1.4$ Hz, H-10''), 2.49 (дт, 1H, $J=11.5, 8.3$ Hz, H-12), 2.35 (т, 2H, $J=9.2, 6.7$ Hz, H-7), 2.29 (т, 2H, $J=7.5$ Hz, H-2), 2.21 (дтд, 1H, $J=11.5, 6.5, 5.5, 1.4$ Hz, H-8), 2.09 (дд, 1H, $J=18.2, 7.0$ Hz, H-10'), 2.08 (кв, 2H, $J=7.5, 5.4$ Hz, H-4), 1.63 (пент.д, 2H, $J=7.4, 1.9$ Hz, H-3). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, Ацетон- d_6): δ 214.50 (C9), 173.99 (C1), 160.91 (C1'), 135.28 (C3'), 133.36 (C13), 132.59 (C5), 131.54 (C5'), 131.31 (C14), 128.01 (C6), 121.49 (C4'), 115.56 (C2'), 114.27 (C6'), 73.56 (C16), 72.64 (C11), 72.57 (C15), 54.91 (C12),

53.87 (C8), 51.52 (OMe), 47.54 (C10), 33.81 (C2), 27.32 (C7), 25.78 (C4), 25.56 (C3). Спектр CIMS (APCI), m/z (отн.инт.): 455.3 (2) $[M+НОН+Н]^+$, 419.2 (100) $[M-НОН+Н]^+$, 307.2 (17) $[M-НОН-СlPhН+Н]^+$, 291.3 (36) $[M-НОН-СlPhОН+Н]^+$, 273.2 (12) $[M-2НОН-СlPhОН+Н]^+$.

3.2.3 9-Оксо-11 α ,15 α - дигидрокси-16-(3-хлорфенокси)-17,18,19,20-тетранор-(5Z,13E)-простагландиновой кислоты (18)



К суспензии porcine pancreatic lipase (PPL, Sigma, EC 3.1.13) (200 мг), NaCl (1.3 мг) и CaCl₂ (0.4 мг) в воде (4 мл) добавили **17** (26 мг, 0.06 экв.) в ТГФ (1 мл). Реакционная масса перемешивалась 24 h при комнатной температуре. После фильтрации энзима на фильтре

Шотта, маточный раствор экстрагировали EtOAc (5*15 мл), объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, упаривали на ротормном испарителе и очищали колоночной хроматографией (CHCl₃: MeOH = 10:1). Выделено 20 мг бесцветного маслообразного продукта. Выход 81%. R_f (CHCl₃: MeOH = 10:1) = 0.11. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, Ацетон-*d*₆): δ 10.51 (с, 1H, COOH), 7.29 (т, 1H, *J*=8.2 Hz, H-5'), 6.98 (т, 1H, *J*=1.6 Hz, H-2'), 6.95 (дт, 1H, *J*=8.2, 1.6 Hz, H-6'), 6.92 (дт, 1H, *J*=8.2, 1.6 Hz, H-4'), 5.88 (ддд, 1H, *J*=15.6, 8.1, 1.3 Hz, H-13), 5.77 (дд, 1H, *J*=15.6, 5.8 Hz, H-14), 5.43 – 5.38 (м, 1H, H-5), 5.38 – 5.32 (м, 1H, H-6), 4.51 (тдд, 1H, *J*=7.0, 5.8, 4.5, 1.3 Hz, H-15), 4.16 (кв, 1H, *J*=8.3, 7.4 Hz, H-11), 4.03 (дд, 1H, *J*=9.7, 4.5 Hz, H-16"), 3.97 (дд, 1H, *J*=9.7, 6.9 Hz, H-16'), 2.63 (ддд, 1H, *J*=18.2, 7.4, 1.4 Hz, H-10"), 2.46 (дт, 1H, *J*=11.6, 8.3 Hz, H-12), 2.33 (кв, 2H, *J*=6.5, 5.5 Hz, H-7), 2.27 (т, 2H, *J*=7.4 Hz, H-2), 2.19 (дтд, 1H, *J*=11.6, 5.5, 1.4 Hz, H-8), 2.13 – 2.07 (м, 1H, H-10'), 2.10 – 2.04 (м, 2H, H-4), 1.61 (пент.д, 2H, *J*=7.4, 2.6 Hz, H-3). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, Ацетон-*d*₆): δ 214.59 (C9), 174.66 (C1), 160.94 (C1'), 135.21 (C3'), 133.35 (C13), 132.96 (C5), 131.49 (C5'), 131.37 (C14), 127.92 (C6), 121.49 (C4'), 115.78 (C2'), 114.27 (C6'), 73.37 (C16), 72.55 (C11), 71.06 (C15), 54.88 (C12), 54.10 (C8), 47.34 (C10), 33.63 (C2), 27.28 (C7), 25.65 (C4), 25.55 (C3). Спектр CIMS (APCI), m/z (отн.инт.): 441.2 (1) $[M+НОН+Н]^+$, 405.3 (100) $[M-НОН+Н]^+$, 279.2 (18) $[M-НОН-СlPhОН+Н]^+$, 261.3 (9) $[M-2НОН-СlPhОН+Н]^+$.

3.2.4 Биологическая активность

Эксперименты проведены на 12 половозрелых небеременных самках белых беспородных крыс (230-250 г). Животные получены из питомника «Рапполово» РАМН, прошли двухнедельный карантин, содержались в условиях вивария на стандартном рационе при свободном доступе к воде. Для проведения исследований в условиях *in vitro*, крыс, находящихся под CO₂, умерщвляли методом дислокации шейных позвонков, матку отделяли, использовали отрезок рога, длиной 1 см, находящийся ближе к яичнику. Матку подвешивали при помощи зажимов в аэрируемую камеру (organ bath, PanLab), объемом 10 мл, заполненную раствором Рингера-Локка. Сократительную активность матки регистрировали при помощи датчика силы, соединенного с мостиковым усилителем (PowerLab 8/35). Исходные сокращения регистрировали в течение 30 мин, затем, вносили соединения (**КР, 1, 17 и 18**) в концентрациях от 10⁻¹¹ до 10⁻⁵ г/мл с интервалом 10 мин, каждую дозу изучали в 3 повторах. Полученные данные обрабатывали с помощью системы сбора данных LabChart dose-response (ADInstruments). Спонтанную сократительную активность (амплитуда и частота) в течение последних 10 минут, предшествующих применению производных клопростенола, рассчитывали и принимали за 100%. Первые 10 минут после применения производных анализировали и выражали как процент от этого контроля [7,8]. Статистический анализ осуществляли с помощью one-way ANOVA. Сравнение различий опытных данных с данными исходных сокращений осуществляли с помощью критерия Вилкоксона при сравнении двух зависимых переменных. При p<0,05 различия считали достоверными.

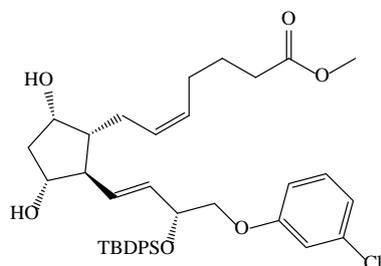
3.3 Описание эксперимента к разделу 2.3

3.3.1 Общая методика синтеза 15-силил защищенных соединений

Раствор фенил борной кислоты (1.1 экв.) и метилового эфира клопростенола **1** (0.5 г, 1.139 ммоль, 1 экв.) в сухом толуоле (5 мл) в круглодонной колбе, снабженной насадкой Дина-Старка и обратным холодильником, кипятили в течении 12 часов, растворитель удалили на роторном испарителе при пониженном давлении. Остаток растворили в абсолютном CH₂Cl₂ (3 мл). К полученному

раствору добавили *хлорсилан* (TBDPSCl или TBDMSCl) (1.1 экв.) и имидазол (2.6 экв.) и реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в среде Ar в течении 12 часов. Затем к реакционной смеси добавили насыщенный раствор NaCl (10-15 мл). Продукт экстрагировали CH₂Cl₂, и органический слой сушили над Na₂SO₄. После удаления растворителя при пониженном давлении, остаток растворили в этилацетате (5 мл), по каплям добавили 30% раствор перекиси водорода (0.58 мл, 5.695 ммоль, 5 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течении 6 часов. Избыток пероксида водорода был нейтрализован медленной обработкой насыщенным раствором Na₂SO₃ пока не прекратилось выделение газа. После перемешивания к полученной смеси добавили насыщенный раствор NaCl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над Na₂SO₄ и растворитель упарили при пониженном давлении и остаток очищали методом колоночной хроматографии, используя SiO₂ и систему ПЭ: ЭА = 75:25 в качестве элюента.

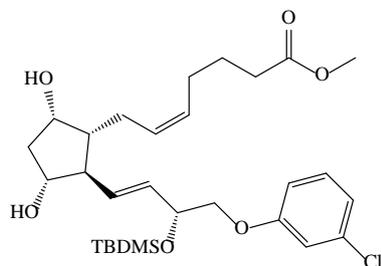
3.3.1.1 Метилловый эфир (±)-9α,11α-дигидрокси-15α-трет-бутилдифенилсилокси-16-(3-хлорфенокси)-17,18,19,20-тетранор-5Z,13E-простагландиновой кислоты (22)



Взаимодействием фенилборной кислоты (0,153 г, 1.253 ммоль, 1.1 экв.), метилового эфира клопростенола **1** (0.5 г, 1.139 ммоль, 1 экв.), TBDPSCl (0.344 г, 1.253 ммоль, 1.1 экв.), имидазол (0.202 г, 2.962 ммоль, 2.6 экв.), с последующим окислительным расщеплением получен **22** в виде бесцветного масла. R_f (ПЭ: ЭА = 7:3) = 0.17. Выход 0.702 г, 91%. Спектр ЯМР ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7.70 (дт, 4 H, J 8.1, 1.6, H_m-TBDPS), 7.47 – 7.40 (м, 2 H, H_p-TBDPS), 7.37 (дт, 4 H, J 8.1, 6.5, H_o-TBDPS), 7.13 (т, 1 H, J 8.1, H-4'), 6.89 (дд, 1 H, J 8.1, 2.2, H-5'), 6.75 (т, 1 H, J 2.2, H-1'), 6.61 (дд, 1 H, J 8.1, 2.2, H-3'), 5.57 (дд, 1 H, J 15.3, 6.9, H-14), 5.35 (д, 1 H, J 4.1, H-6), 5.34 (д, 1 H, J 4.2, H-5), 5.28 (дд, 1 H, J 15.3, 8.9, H-13), 4.50 (кв, 1 H, J 6.9, 5.1, H-15), 4.12 (кв, 1 H, J 4.5, 1.5, H-11), 3.96 (дд, 1 H, J 9.5, 6.7, H-16'), 3.83 (дд, 1 H, J 9.5, 5.1, H-16''), 3.74 (тд, 1 H, J 7.2, 4.8, 3.3, H-9), 3.65 (с, 3 H, OMe), 2.30 (тд, 2 H, J 7.2, 2.0, H-2), 2.23 (тд, 2 H, J 10.0,

8.9, 4.5, H-12), 2.11 (гепт, 1 H, J 7.2), 2.05 (т, 1 H, J 7.3, 4.5, H-7'), 2.02 (дд, 1 H, J 7.3, 4.7, H-7''), 1.97 (дт, 1 H, J 14.8, 4.8, 4.2, H-10'), 1.73 (дт, 1 H, J 14.8, 3.3, 1.5, H-10''), 1.67 (пент.д, 2 H, J 7.2, 2.5, H-3), 1.37 (тт, 1 H, J 10.0, 4.7, H-8), 1.07 (с, 9 H, Me_TBDPS). Спектр ЯМР ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): δ 174.33 (C1), 159.40 (C1'), 136.04, 135.99 (Co_TBDPS), 134.75 (C3'), 134.47 (C5'), 133.99, 133.74 (Cq_TBDPS), 130.63 (C13), 130.14 (C14), 129.79, 129.75 (Cp_TBDPS), 129.72 (C5), 129.07 (C6), 127.60, 127.53 (Cm_TBDPS), 120.84 (C4'), 114.97 (C2'), 112.90 (C6'), 77.89 (C9), 73.09 (C11), 72.53 (C15), 72.10 (C16), 55.87 (C12), 51.63 (OMe), 50.32 (C8), 42.56 (C10), 33.39 (C2), 26.94 (Me_tBu), 26.63 (C4), 25.70 (C7), 24.78 (C3), 19.36 (Cq_tBu). Спектр CIMS (APCI), m/z (отн.инт.): 732 (26) $[\text{M}+3\text{HOH}+\text{H}]^+$, 421 (31) $[\text{M}-\text{TBDPSOH}+\text{H}]^+$, 403 (19) $[\text{M}-\text{TBDPSOH}-\text{HOH}+\text{H}]^+$, 385 (13) $[\text{M}-\text{TBDPSOH}-2\text{HOH}+\text{H}]^+$, 292 (38) $[\text{M}-\text{TBDPSOH}-\text{ClPhOH}+\text{H}]^+$, 275 (100) $[\text{M}-\text{TBDPSOH}-\text{ClPhOH}-\text{HOH}+\text{H}]^+$, 257 (44) $[\text{M}-\text{TBDPSOH}-\text{ClPhOH}-2\text{HOH}+\text{H}]^+$. Спектр ИК (KBr): ν 3395, 2951, 2895, 1737, 1595, 1475, 1428, 1362, 1249, 1112, 1042, 823, 742, 702, 613, 508 cm^{-1} .

3.3.1.2 Метилловый эфир (\pm)-9 α ,11 α -дигидрокси-15 α -трет-бутилдиметилсилокси-16-(3-хлорфенокси)-17,18,19,20-тетранор-5Z,13E-простаглиндиновой кислоты (34)



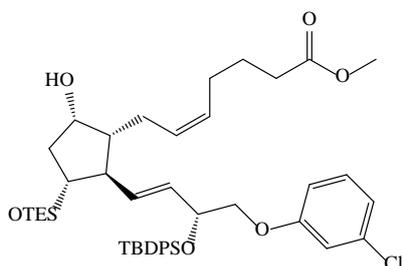
Взаимодействием фенолборной кислоты (0,306 г, 2.506 ммоль, 1.1 экв.), метилового эфира клопростенола **1** (1 г, 2.278 ммоль, 1 экв.), TBDMSCl (0.378 г, 2.506 ммоль, 1.1 экв.), имидазол (0.403 г, 5.923 ммоль, 2.6 экв.), с последующим окислительным расщеплением получен **34** в виде бесцветного масла. R_f (ПЭ: ЭА = 7:3) = 0.29. Выход 1.096 г, 87%. Спектр ЯМР ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7.17 (т, 1 H, J 8.1, H-5'), 6.90 (ддд, 1 H, J 7.9, 2.0, 0.9, H-6'), 6.87 (т, 1 H, J 2.2, H-2'), 6.76 (ддд, 1 H, J 8.4, 2.5, 0.9, H-4'), 5.67 (ддд, 1 H, J 15.3, 8.5, 1.1, H-13), 5.60 (дд, 1 H, J 15.3, 5.1, H-14), 5.42 (дтд, 1 H, J 11.0, 7.0, 1.4, H-5), 5.36 (дт, 1 H, J 11.0, 7.0, H-6), 4.49 (кв.д, 1 H, J 5.6, 5.1, 1.1, H-15), 4.19 (кв, 1 H, J 4.3, 1.2, H-11), 3.98 (дт, 1 H, J 7.3, 4.6, 2.8, H-9), 3.83 (д, 2 H, J 5.6, H-16), 3.65 (с, 3 H, OMe), 2.40 (ушир.с, 2 H, OH, OH), 2.38 (тд, 2 H, J 9.9, 8.5, 4.3, H-12), 2.31 (тд, 2 H, J 7.3, 1.8, H-2), 2.30 (дт, 1 H, J 14.7, 7.3, 4.3, H-10''), 2.12 (пент, 2 H, J 7.2, H-4),

2.08 (пент, 1 H, J 7.2, H-7'), 1.82 (дт, 1 H, J 14.7, 2.8, 1.2, H-10'), 1.68 (пент.д, 2 H, J 7.6, 3.1, H-3), 1.53 (тт, 1 H, J 9.9, 4.6, H-8), 0.89 (с, 9 H, Me_tBu), 0.08 (с, 3 H, Me_TBDMS), 0.08 (с, 3 H, Me_TBDMS). Спектр ЯМР ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): δ 174.33 (C1), 159.58 (C1'), 134.82 (C3'), 133.43 (C5'), 130.62 (C13), 130.20 (C14), 129.69 (C5), 129.08 (C6), 120.88 (C4'), 114.91 (C2'), 113.00 (C6'), 78.43 (C11), 73.38 (C9), 72.57 (C16), 71.53 (C15), 60.43 (C10), 56.04 (C12), 51.61 (C8), 50.80 (OMe), 42.90 (C7), 33.39 (C2), 26.62 (C4), 25.84 (Me_tBu), 24.80 (C3), 18.35 (Cq_tBu), -4.55, -4.64 (Me_TBDMS). Спектр CIMS (APCI), m/z (отн.инт.): 535 (16) $[\text{M}-\text{HOH}+\text{H}]^+$, 517 (7) $[\text{M}-2\text{HOH}+\text{H}]^+$, 501 (16) $[\text{M}-2\text{HOH}-\text{Me}+\text{H}]^+$, 421 (11) $[\text{M}-\text{TBDMSOH}+\text{H}]^+$, 403 (24) $[\text{M}-\text{TBDMSOH}-\text{HOH}+\text{H}]^+$, 391 (100) $[\text{M}-\text{ClPhOH}-\text{HOH}-\text{Me}+\text{H}]^+$, 385 (14) $[\text{M}-\text{TBDPSOH}-2\text{HOH}+\text{H}]^+$, 293 (74) $[\text{M}-\text{TBDMSOH}-\text{ClPhOH}+\text{H}]^+$, 275 (93) $[\text{M}-\text{TBDMSOH}-\text{ClPhOH}-\text{HOH}+\text{H}]^+$, 257 (78) $[\text{M}-\text{TBDMSOH}-\text{ClPhOH}-2\text{HOH}+\text{H}]^+$, 243 (13) $[\text{M}-\text{TBDMSOH}-\text{ClPhOH}-2\text{HOH}-\text{Me}+\text{H}]^+$. Спектр ИК (KBr): ν 3389, 2953, 2858, 1729, 1595, 1479, 1436, 1251, 1169, 1169, 1141, 1094, 1039, 975, 910, 836, 778, 734, 681 cm^{-1} .

3.3.2 Общая методика взаимодействия диолов **22** и **34** с N-силил-морфолином

К раствору диола (1 экв.) в сухом CH_2Cl_2 (10 мл) в инертной атмосфере по каплям добавили морфолилсилан (2 экв.). К реакционной смеси после перемешивания в течении 12 часов добавили насыщенный раствор NaCl (10–15 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 . Органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и растворитель упарили при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (ПЭ: ЭА = 80:20).

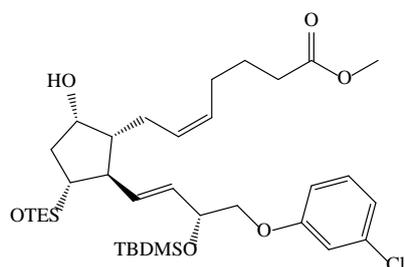
3.3.2.1 Метилловый эфир (\pm)-9 α -гидрокси-11 α -триэтилсилокси-15 α -трет-бутилдифенилсилокси-16-(3-хлорфенокси)-17,18,19,20-тетранор-5Z,13E-простагландиновой кислоты (**26**)



Соединение **26** получили силилированием **22** (0.4 г, 0.59 ммоль, 1 экв.) с MorfTES (0.238 г, 1.181 ммоль, 2 экв.) в виде бесцветного масла. R_f (ПЭ :ЭА = 5:1) = 0.5. Выход 0.448 г, 96%. Спектр ЯМР ^1H (500 MHz, Ацетон- d_6): δ

7.75 (тд, 4 H, J 7.8, 1.4, Ho_TBDPS), 7.48 – 7.39 (м, 4 H, Hm_TBDPS), 7.37 (дд, 2 H, J 8.0, 6.7, Hp_TBDPS), 7.19 (т, 1 H, J 8.2, H-5'), 6.90 (ддд, 1 H, J 8.0, 2.0, 0.9, H-4'), 6.71 (т, 1 H, J 2.2, H-2'), 6.63 (дт, 1 H, J 8.5, 1.5, H-6'), 5.71 (дд, 1 H, J 15.4, 3.9, H-14), 5.68 (дд, 2 H, J 15.5, 4.8, H-13), 5.52 – 5.43 (м, 1 H, H-5), 5.37 – 5.27 (м, 1 H, H-6), 4.64 (тд, 1 H, J 6.8, 4.8, 3.9, H-15), 4.06 (кв.д, 1 H, J 6.1, 4.7, 1.8, H-9), 3.98 (тд, 1 H, J 7.8, 6.4, 4.5, H-11), 3.97 (дд, 1 H, J 9.7, 6.8, H-16''), 3.93 (дд, 1 H, J 9.7, 4.8, H-16'), 3.58 (с, 3 H, OMe), 3.30 (д, 1 H, J 6.1, OH), 2.37 (кв, 1 H, J 10.0, 7.8, 5.9, H-12), 2.28 (дт, 1 H, J 13.6, 9.7, 7.5, H-7''), 2.26 (т, 3 H, J 7.5, H-2), 2.21 (ддд, 1 H, J 13.6, 7.7, 5.5, H-7'), 2.10 (дт, 1 H, J 15.0, 6.4, 4.7, H-10''), 2.08 (кв.д, 2 H, J 7.4, 2.0, H-4), 1.64 (дт, 1 H, J 15.0, 4.5, 1.8, H-10'), 1.62 (пент, 2 H, J 7.6, H-3), 1.44 (тт, 1 H, J 10.0, 5.5, 4.8, H-8), 1.10 (с, 9 H, Me_TBDPS), 0.94 (т, 9 H, J 8.0, Me_TES), 0.58 (кв, 6 H, J 7.9, CH₂_TES). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, Ацетон-*d*₆): δ 173.17 (C1), 159.58 (C1'), 135.87 (Co_TBDPS), 135.80, 134.24 (Cq_TBDPS), 134.00 (C3)', 133.65 (C13), 130.46 (C5), 130.04 (C14), 129.79, 129.71 (Cp_TBDPS), 128.88 (C6), 127.62, 127.54 (Cm_TBDPS), 120.55 (C4'), 114.71 (C2'), 112.96 (C6'), 78.02 (C11), 72.27 (C16), 71.41 (C15), 55.14 (C12), 50.63 (OMe), 49.59 (C8), 44.16 (C10), 32.94 (C2), 26.60 (Me_tBu), 26.42 (C4), 25.41 (C7), 24.79 (C3), 19.17 (Cq_tBu), 6.39 (Me_TES), 4.61 (CH₂_TES). Спектр СІMS (APCI), m/z (отн.инт.): 792 (18) [M+H]⁺, 659 (11) [M-TESOH+H]⁺, 641 (5) [M-TESOH-H₂O+H]⁺, 535 (37) [M-TBDPSOH+H]⁺, 517 (17) [M-TBDPSOH-H₂O+H]⁺, 407 (93) [M-TBDPS-ClPhOH+H]⁺, 385 (16) [M-TBDPSOH-TESOH-H₂O+H]⁺, 275 (81) [M-TBDPSOH-TESOH-ClPhOH+H]⁺, 257 (100) [M-TBDPSOH-TESOH-ClPhOH-H₂O+H]⁺. Спектр ИК (KBr): ν 3517, 2954, 2876, 1737, 1595, 1474, 1428, 1362, 1247, 1112, 1043, 822, 740, 702, 612, 508 cm⁻¹.

3.3.2.2 Метилловый эфир (\pm)-9 α -гидрокси-11 α -триэтилсилокси-15 α -трет-бутилдиметилсилокси-16-(3-хлорфенокси)-17,18,19,20-тетранор-5Z,13E-простагландиновой кислоты (35)



Соединение **35** получили силилированием **34** (0.3 г, 0.54 ммоль, 1 экв.) с MorfTES (0.218 г, 1.085 ммоль, 2 экв.) в виде бесцветного масла. R_f (ПЭ: ЭА = 5:1) = 0.4. Выход 0.344 г, 95%. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, Ацетон-

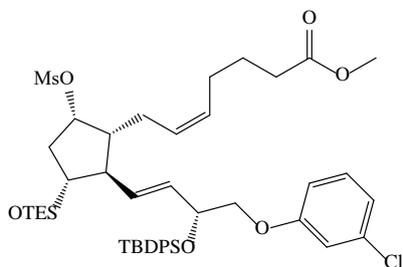
d_6): δ 7.28 (т, 1 H, J 8.4, H-5'), 6.95 (дт, 1 H, J 8.4, 2.0, 0.9, H-6'), 6.94 (т, 1 H, J 1.6, H-2'), 6.88 (ддд, 1 H, J 8.4, 2.4, 1.2, H-4'), 5.74 (ддд, 1 H, J 15.3, 8.9, 1.3, H-13), 5.66 (дд, 1 H, J 15.3, 4.5, H-14), 5.51 (дтт, 1 H, J 10.6, 7.6, 2.0, H-6), 5.32 (дтт, 1 H, J 10.6, 7.6, 1.6, H-5), 4.61 (дтд, 1 H, J 7.6, 4.5, 3.9, 1.3, H-15), 4.09 (кв.д, 1 H, J 5.7, 4.7, 1.8, H-9), 4.01 (тд, 1 H, J 7.8, 6.4, 4.5, H-11), 3.98 (дд, 1 H, J 9.6, 3.9, H-16"), 3.89 (дд, 1 H, J 9.6, 7.6, H-16'), 3.59 (с, 3 H, OMe), 3.36 (д, 1 H, J 5.8, OH), 2.41 (тд, 1 H, J 11.3, 8.9, 6.4, H-12), 2.31 (дд, 1 H, J 8.3, 5.7, H-7'), 2.28 (т, 2 H, J 7.6, H-2), 2.25 (дд, 1 H, J 8.3, 1.6, H-7"), 2.12 (дт, 1 H, J 14.5, 7.8, 5.6, H-10"), 2.09 (кв.д, 2 H, J 7.6, 2.0, H-4), 1.65 (ддд, 1 H, J 14.1, 4.5, 1.8, H-10'), 1.63 (пент, 2 H, J 7.6, H-3), 1.48 (тт, 1 H, J 11.3, 9.8, 4.7, H-8), 0.96 (т, 9 H, J 7.9, Me_TES), 0.93 (с, 9 H, Me_tBu), 0.59 (кв, 6 H, J 8.0, CH2_TES), 0.14 (с, 3 H, Me_TBDMS), 0.13 (с, 3 H, Me_TBDMS). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, Ацетон- d_6): δ 173.15(C1), 159.96 (C1'), 134.40 (C3'), 133.79 (C13), 130.76 (C5), 130.63 (C5'), 129.65 (C14), 128.85 (C6), 120.59 (C4'), 114.59 (C6'), 113.23 (C2'), 77.95 (C11), 72.81 (C16), 71.48 (C15), 71.13 (C9), 55.29 (C12), 50.64 (OMe), 49.69 (C8), 44.37 (C10), 32.93 (C2), 26.38 (Me_tBu), 25.43 (C4), 25.23 (C7), 24.78 (C3), 18.00 (Cq_tBu), 6.40 (Me_TES), 4.64 (CH2_TES), -5.12, -5.20 (Me_TBDMS). Спектр СИМС (APCI), m/z (отн.инт.): 667 (27) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 535 (29) $[\text{M}-\text{TBDMSOH}+\text{H}]^+$, 517 (13) $[\text{M}-\text{TBDMSOH}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$, 407 (100) $[\text{M}-\text{TESOH}-\text{CIPhOH}+\text{H}]^+$, 403 (12) $[\text{M}-\text{TBDMSOH}-\text{TESOH}+\text{H}]^+$, 385 (28) $[\text{M}-\text{TBDMSOH}-\text{TESOH}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$, 275 (53) $[\text{M}-\text{TBDMSOH}-\text{TESOH}-\text{CIPhOH}+\text{H}]^+$, 257 (52) $[\text{M}-\text{TBDMSOH}-\text{TESOH}-\text{H}_2\text{O}-\text{CIPhOH}+\text{H}]^+$. Спектр ИК (KBr): ν 3518, 2934, 2876, 2858, 1735, 1595, 1463, 1437, 1251, 1167, 1134, 1103, 1070, 1039, 1005, 976, 939, 835, 777, 740, 681 cm^{-1} .

3.3.3 Общая методика реакции мезилирования С9 спиртов 26 и 35

Раствор исходного спирта (1 экв.) и триэтиламина (10 экв.) в сухом CH_2Cl_2 (5 мл) в трехгорлой круглодонной колбе охлаждали до 0°C . К полученной смеси по каплям в течение 30 минут добавляли раствор мезилхлорида (2 экв.) в сухом CH_2Cl_2 (2 мл). После перемешивания в течение 1,5 ч при 0°C к реакционной смеси при 0°C добавляли насыщающий раствор NaHCO_3 (5–7 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом, органический слой сушили над Na_2SO_4 , затем фильтровали и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной

хроматографией, используя SiO₂ и смесь петролейный эфир/этилацетат (75:25) в качестве элюента.

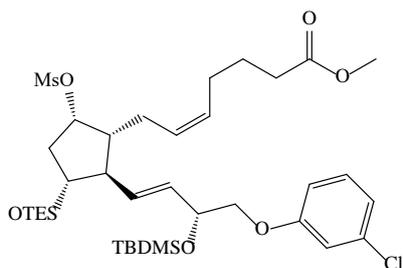
3.3.3.1 Метилловый эфир (±)-9α-мезилокси-11α-триэтилсилокси-15α-трет-бутилдифенилсилокси-16-(3-хлорфенокси)-17,18,19,20-тетранор-5Z,13E-простагландиновой кислоты (30)



Соединение **30** получили мезилированием **26** (0.1 г, 0.126 ммоль, 1 экв.), ТЭА (0.128 г, 1.263 ммоль, 10 экв.) с MsCl (0.0289 г, 0.2526 ммоль, 2 экв.) в виде бесцветного масла. R_f (ПЭ: ЭА = 5:1) = 0.27. Выход 0.106 г, 93%. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, Ацетон-*d*₆): δ 7.75 (ддт, 4 H, *J* 8.1, 6.9, 1.5, H_o_TBDPS), 7.51 – 7.40 (м, 4 H, H_m_TBDPS), 7.37 (дд, 2 H, *J* 8.1, 6.8, H_p_TBDPS), 7.19 (т, 1 H, *J* 8.1, H-5'), 6.90 (ддд, 1 H, *J* 8.2, 2.2, 0.8, H-6'), 6.69 (т, 1 H, *J* 2.2, H-2'), 6.62 (ддд, 1 H, *J* 8.2, 2.2, 0.8, H-4'), 5.80 (дд, 1 H, *J* 15.3, 4.2, H-14), 5.75 (дд, 1 H, *J* 15.6, 7.2, H-13), 5.48 (кв.т, 1 H, *J* 10.4, 7.2, 1.6, H-5), 5.38 (дтт, 1 H, *J* 10.6, 7.2, 1.6, H-6), 5.01 (тд, 1 H, *J* 5.6, 4.7, 1.9, H-9), 4.68 (кв, 1 H, *J* 6.5, 5.2, 4.2, H-15), 4.07 (тд, 1 H, *J* 8.4, 7.2, 4.7, H-11), 3.96 (дд, 1 H, *J* 9.6, 6.5, H-16''), 3.93 (дд, 1 H, *J* 9.6, 5.2, H-16'), 3.58 (с, 3 H, OMe), 3.07 (с, 3 H, OMs), 2.52 (ддд, 1 H, *J* 15.2, 8.4, 5.6, H-10''), 2.38 (дт, 1 H, *J* 11.9, 7.2, H-12), 2.26 (т, 2 H, *J* 7.5, H-2), 2.22 – 2.11 (м, 1 H, H-7''), 2.07 (кв.д, 2 H, *J* 7.5, 1.4, H-4), 2.07 – 2.03 (м, 1 H, H-7'), 2.01 (ддд, 1 H, *J* 15.2, 4.7, 1.9, H-10'), 1.77 (тт, 1 H, *J* 11.9, 9.4, 5.5, 4.7, H-8), 1.63 (пент.д, 2 H, *J* 7.5, 2.0, H-3), 1.10 (с, 9 H, Me_TBDPS), 0.94 (т, 9 H, Me_TES), 0.59 (кв, 6 H, *J* 7.9, CH₂_TES). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, Ацетон-*d*₆): δ 173.10 (1), 159.52 (C1'), 135.84, 135.78 (C_o_TBDPS), 134.25 (C_q_TBDPS), 133.94 (C3'), 133.55 (C13), 132.63, 131.57 (C5'), 130.47 (C14), 129.96, 129.86, 129.75 (C_p_TBDPS), 128.26 (C6), 127.67, 127.57 (C_m_TBDPS), 120.59 (C4'), 114.69 (C2'), 112.94 (C6'), 82.57 (C9), 76.61 (C11), 72.14 (C16), 71.97 (C15), 55.43 (C12), 50.66 (OMe), 47.91 (C8), 42.13 (C10), 37.93 (OMs), 32.90 (C2), 26.61 (Me_tBu), 26.58 (C4), 24.89 (C7), 24.62 (C3), 19.18 (C_q_tBu), 6.39 (Me_TES), 4.62 (Me_TBDMS). Спектр SIMS (APCI), *m/z* (отн.инт.): 886 (2) [M+H₂O+H]⁺, 641 (3) [M-TESOH-MsOH+H]⁺, 613 (5) [M-TBDPSOH+H]⁺, 517 (5) [M-TBDPSOH-MsOH+H]⁺, 485 (3) [M-TBDPSOH-MsOH-MeOH+H]⁺, 453 (2) [M-

TBDPSOH-CIPhOH-MeOH+H]⁺, 405 (13) [????]⁺, 385 (40) [M-TBDPSOH-TESOH-MsOH+H]⁺, 275 (42) [M-TBDPSOH-TESOH-MsOH-CIPhH+H]⁺, 257 (100) [M-TBDPSOH-TESOH-MsOH-CIPhOH+H]⁺. Спектр ИК (KBr): ν 2954, 2875, 1735, 1595, 1473, 1360, 1247, 1173, 1112, 912, 823, 773, 741, 703, 508 cm⁻¹.

3.3.3.2 Метилловый эфир (\pm)-9 α -мезилокси-11 α -триэтилсилокси-15 α -трет-бутилдиметилсилокси-16-(3-хлорфенокси)-17,18,19,20-тетранор-5Z,13E-простагландиновой кислоты (36)



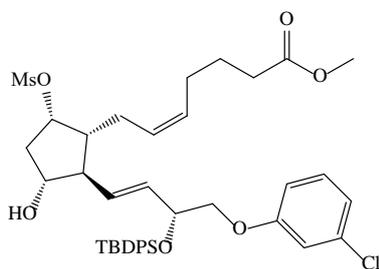
Соединение **36** получили мезилированием **35** (0.2 г, 0.3 ммоль, 1 экв.), ТЭА (0.304 г, 3.0 ммоль, 10 экв.) с MsCl (0.0687 г, 0.6 ммоль, 2 экв.) в виде бесцветного масла. Rf (ПЭ: ЭА = 5:1) = 0.27. Выход 0.195 г, 87%. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, Ацетон-*d*₆): δ 7.30 (т, 1 H, *J* 8.4, H-5'), 6.97 (ддд, 1 H, *J* 8.4, 2.4, 1.0, H-6'), 6.95 (т, 1 H, *J* 1.8, H-2'), 6.90 (ддд, 1 H, *J* 8.4, 2.4, 1.0, H-4'), 5.79 (дд, 1 H, *J* 15.5, 1.8, H-13), 5.75 (дд, 1 H, *J* 15.5, 1.5, H-14), 5.53 (дтт, 1 H, *J* 10.6, 7.5, 1.7, H-6), 5.39 (дтт, 1 H, *J* 10.6, 7.5, 1.6, H-5), 5.05 (тд, 1 H, *J* 5.8, 5.0, 1.8, H-9), 4.65 (дт, 1 H, *J* 7.6, 4.1, H-15), 4.11 (тд, 1 H, *J* 8.3, 7.0, 4.7, H-11), 4.01 (дд, 1 H, *J* 9.6, 4.1, H-16'), 3.90 (дд, 1 H, *J* 9.6, 7.6, H-16''), 3.60 (с, 3 H, OMe), 3.09 (с, 3 H, OMs), 2.58 (ддд, 1 H, *J* 15.3, 8.7, 5.8, H-10'), 2.40 (дт, 1 H, *J* 12.0, 8.7, 7.0, H-12), 2.29 (т, 2 H, *J* 7.5, H-2), 2.23 (дд, 1 H, *J* 14.5, 6.3, H-7'), 2.17 (дд, 1 H, *J* 14.5, 7.6, H-7''), 2.09 (кв.д, 2 H, *J* 7.5, 1.7, H-4), 2.01 (ддд, 1 H, *J* 15.3, 4.7, 1.8, H-10''), 1.83 (тт, 1 H, *J* 12.0, 9.8, 5.0, H-8), 1.64 (пент.д, 2 H, *J* 7.5, 1.9, H-3), 0.96 (т, 9 H, *J* 7.9, Me_TES), 0.94 (с, 9 H, Me_tBu), 0.61 (кв, 6 H, *J* 8.1, CH₂_TES'), 0.15 (с, 3 H, Me_TBDMS), 0.14 (с, 3 H, Me_TBDMS). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, Ацетон-*d*₆): δ 173.99 (C1), 160.81 (C1'), 135.28 (C3'), 133.20 (C14), 133.09 (C13), 131.56 (C5'), 130.80 (C6), 129.06 (C5), 121.53 (C4'), 115.46 (C6'), 114.13 (C2'), 83.47 (C9), 77.56 (C11), 73.61 (C16), 72.12 (C15), 56.59 (C12), 51.52 (OMe), 48.98 (C8), 43.06 (C10), 38.80 (OMs), 33.76 (C2), 27.39 (Me_tBu), 26.28 (C4), 25.73 (C7), 25.49 (C3), 18.86 (Cq_tBu), 7.22 (Me_TES), 5.50 (CH₂_TES), -4.29, -4.34 (Me_TBDMS). Спектр СІMS (APCI), *m/z* (отн.инт.): 649 (5) [M-MsOH+H]⁺, 613 (12) [M-TES+H]⁺, 517 (18) [M-TBDMSOH-MsOH+H]⁺, 403 (38) [M-TBDMSOH-TES-MsOH+H]⁺, 385 (63) [M-TBDMSOH-TESOH-MsOH+H]⁺,

275 (51) $[M-TBDMSOH-TES-MsOH-CIPhOH+H]^+$, 257 (100) $[M-TBDMSOH-TESOH-MsOH-CIPhOH+H]^+$. Спектр ИК (KBr): ν 2954, 2929, 2917, 2876, 2858, 1737, 1735, 1594, 1475, 1338, 1250, 1173, 1105, 1006, 913, 829, 775, 743, 680, 532 cm^{-1} .

3.3.4 Общая методика селективного гидролиза силилокси защитных групп при C11 бисилановых эфиров 30 и 36

К раствору исходного тризащитного вещества (1 экв.) в метаноле (3 мл) добавляли сухой K_2CO_3 (10 экв.). После перемешивания в течение 24 ч полученную смесь разбавляли этилацетатом, промывали дистиллированной водой. Продукт экстрагировали этилацетатом, органический слой сушили над Na_2SO_4 , затем фильтровали и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией, используя силикагель и смесь петролейный эфир/этилацетат (70:30) в качестве элюента.

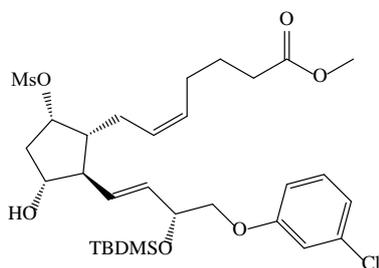
3.3.4.1 Метилловый эфир (\pm)-9 α -мезилокси-11 α -гидрокси-15 α -трет-бутилдифенилсилокси-16-(3-хлорфенокси)-17,18,19,20-тетранор-5Z,13E-простагландиновой кислоты (28)



Соединение **28** получили обработкой **30** (0.085 г, 0.0977 ммоль, 1 экв.) K_2CO_3 (0.142 г, 0.977 ммоль, 10 экв.) в виде бесцветного масла. R_f (ПЭ: ЭА = 7:3) = 0.22. Выход 0.071 г, 96%. Спектр ЯМР ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7.70 (дт, 4 H, J 8.1, 3.1, 1.4, H_{m_TBDPS}), 7.44 (ддкв, 2 H, J 6.4, 4.7, 1.5, H_{p_TBDPS}), 7.38 (ддд, 4 H, J 9.8, 7.9, 6.6, H_{o_TBDPS}), 7.13 (т, 1 H, J 8.2, H-5'), 6.90 (дд, 1 H, J 8.2, 2.2, H-6'), 6.77 (т, 1 H, J 2.2, H-2'), 6.63 (дд, 1 H, J 8.2, 2.2, H-4'), 5.64 (дд, 1 H, J 15.3, 7.1, H-14), 5.36 (дд, 1 H, J 10.8, 5.6, H-6), 5.33 (дд, 1 H, J 10.8, 5.9, H-5), 5.21 (дд, 1 H, J 15.3, 9.0, H-13), 4.97 (тд, 1 H, J 5.5, 4.9, 1.8, H-9), 4.53 (кв, 1 H, J 7.1, 6.4, 5.2, H-15), 3.98 (дд, 1 H, J 9.6, 6.4, H-16''), 3.85 (дд, 1 H, J 9.6, 5.2, H-16'), 3.67 (тд, 1 H, J 8.7, 7.0, 4.8, H-11), 3.62 (с, 3 H, OMe), 2.99 (с, 3 H, OMs), 2.39 (ддд, 1 H, J 15.7, 8.7, 5.5, H-10''), 2.25 (т, 2 H, J 7.5, H-2), 2.23 (тд, 1 H, J 11.9, 9.0, 7.0, H-12), 2.17 – 2.09 (м, 1 H, H-7''), 2.07 – 2.00 (м, 1 H, H-7'), 2.00 (кв.д, 1 H, J 7.5, 2.1, H-4), 1.63 (пент.д, 2 H, J 7.5, 3.2, H-3), 1.62 (ддд, 1 H, J 15.7, 4.8, 1.8, H-10'), 1.55 (ддт, 1 H, J 11.9, 9.7, 4.9, H-8), 1.06 (с, 9 H, Me_TBDPS). Спектр ЯМР ^{13}C (126 MHz, CDCl_3):

δ 173.89 (C1), 159.34 (C1'), 135.93, 135.89 (Cm_TBDPS), 134.75 (C3'), 133.95, 133.56 (Cq_TBDPS), 133.01 (C13), 132.62 (C14), 130.41 (C6), 130.13 (C5), 129.82, 129.80 (Cp_TBDPS), 127.60, 127.54 (Co_TBDPS), 127.51 (C5'), 120.90 (C4'), 114.93 (C6'), 112.88 (C2'), 82.63 (C9), 75.93 (C11), 72.50 (C15), 71.98 (C16), 55.53 (C12), 51.42 (OMe), 48.59 (C8), 40.77 (C10), 38.80 (OMs), 33.31 (C2), 26.85 (Me_tBu), 26.67 (C4), 24.95 (C7), 24.57 (C3), 19.28 (Cq_tBu). Спектр СІMS (APCI), m/z (отн.инт.): 772 (8) $[M+H]^+$, 677 (4) $[M-C_6H_5+H]^+$, 659 (3) $[M-MsOH+H]^+$, 641 (10) $[M-MsOH-HOH+H]^+$, 513 (4) $[M-MsOH-ClPhOH-HOH+H]^+$, 499 (3) $[M-TBDPSOH+H]^+$, 403 (17) $[M-TBDPSOH-MsOH+H]^+$, 385 (60) $[M-TBDPSOH-MsOH-HOH+H]^+$, 371 (58) $[M-TBDPSOH-MsOH-MeOH+H]^+$, 275 (88) $[M-TBDPSOH-MsOH-HOH+H]^+$, 257 (100) $[M-TBDPSOH-MsOH-HOH-ClPhOH+H]^+$. Спектр ИК (KBr): ν 3526, 2951, 2858, 1734, 1595, 1473, 1428, 1359, 1249, 1172, 1113, 971, 909, 775, 737, 703, 508 cm^{-1} .

3.3.4.2 Метилловый эфир (\pm)-9 α -мезилокси-11 α -гидрокси-15 α -трет-бутилдиметилсилокси-16-(3-хлорфенокси)-17,18,19,20-тетранор-5Z,13E-простагландиновой кислоты (37)



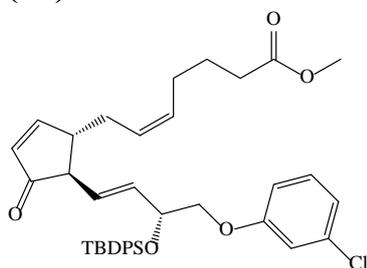
Соединение **37** получили обработкой **36** (0.090 г, 0.1206 ммоль, 1 экв.) K_2CO_3 (0.167 г, 1.206 ммоль, 10 экв.) в виде бесцветного масла. R_f (ПЭ: ЭА = 7:3) = 0.22. Выход 0.069 г, 90%. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, Ацетон- d_6): δ 7.29 (т, 1 Н, J 8.4, Н-5'), 6.97 (т, 1 Н, J 2.3, Н-2'), 6.95 (дд, 1 Н, J 8.4, 2.3, Н-6'), 6.90 (дд, 1 Н, J 8.4, 2.3, Н-4'), 5.78 (дд, 1 Н, J 15.3, 7.9, Н-13), 5.73 (дд, 1 Н, J 15.3, 4.8, Н-14), 5.53 (тдт, 1 Н, J 10.6, 7.5, 7.1, 1.9, Н-6), 5.38 (дтт, 1 Н, J 10.6, 7.5, 1.7, Н-5), 5.04 (тд, 1 Н, J 5.8, 1.9, Н-9), 4.61 (тд, 1 Н, J 7.6, 4.8, 3.9, Н-15), 4.00 (дд, 1 Н, J 9.8, 3.9, Н-16''), 3.99 (тд, 1 Н, J 8.9, 7.3, 4.7, Н-11), 3.89 (дд, 1 Н, J 9.8, 7.6, Н-16'), 3.59 (с, 3 Н, OMe), 3.09 (с, 3 Н, OMs), 2.87 (с, 1 Н, OH), 2.54 (дт, 1 Н, J 15.3, 8.9, 5.7, Н-10''), 2.37 (дт, 1 Н, J 12.1, 7.9, 7.3, Н-12), 2.29 (т, 2 Н, J 7.4, Н-2), 2.23 (дд, 1 Н, J 14.8, 7.0, Н-7'), 2.17 (дд, 1 Н, J 14.8, 7.7, Н-7''), 2.09 (кв.д, 2 Н, J 7.4, 1.4, Н-4), 2.00 (ддд, 1 Н, J 15.3, 4.7, 1.8, Н-10'), 1.82 (тт, 1 Н, J 12.1, 9.9, 5.8, 5.0, Н-8), 1.63 (пент.д, 2 Н, J 7.4, 1.6, Н-3), 0.91 (с, 9 Н, Me_tBu), 0.13 (с, 3 Н, Me_TBDMS), 0.12 (с, 3 Н, Me_TBDMS). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, Ацетон- d_6): δ 173.08 (C1), 159.94

(C1'), 134.32 (C3'), 132.81 (C13), 131.65 (C14), 130.60 (C5'), 129.80 (C6), 128.19 (C5), 120.53 (C4'), 114.60 (C6'), 113.29 (C2'), 82.80 (C9), 75.68 (C11), 72.64 (C16), 71.68 (C15), 55.25 (C12), 50.62 (OMe), 48.28 (C8), 41.51 (C10), 37.83 (OMs), 32.82 (C2), 26.43 (C4), 25.38 (Me_tBu), 24.90 (C7), 24.56 (C3), 17.97 (Cq_tBu). Спектр СІMS (APCI), m/z (отн.инт.): 614 (1) $[M+H]^+$, 535 (2) $[M-MsOH+H]^+$, 517 (2) $[M-MsOH-H_2O+H]^+$, 499 (7) $[M-MsOH-HCl+H]^+$, 402 (17) $[M-TBDMSOH-MsOH+H]^+$, 385 (37) $[M-TBDMSOH-MsOH-H_2O+H]^+$, 275 (100) $[M-TBDMSOH-MsOH-CIPhOH+H]^+$, 257 (73) $[M-TBDMSOH-MsOH-CIPhOH-H_2O+H]^+$. Спектр ИК (KBr): ν 3525, 3447, 3011, 2952, 2930, 2896, 2857, 1738, 1699, 1595, 1479, 1436, 1359, 1348, 1250, 1171, 1105, 1037, 974, 908, 836, 778, 737, 681, 533 cm^{-1} .

3.3.5 Общая методика окисления гидроксильных групп C11 спиртов **28** и **37**

К раствору исходного спирта (1 экв.) в сухом CH_2Cl_2 (7 мл) добавляли Десс-Мартина перйодинан (1,2 экв.). После перемешивания в течение 12 ч полученную смесь обрабатывали смесью насыщенных растворов $Na_2S_2O_3$ и $NaHCO_3$ (объемное соотношение = 5:1). Продукт экстрагировали этилацетатом, органический слой сушили над Na_2SO_4 , затем фильтровали и остаток растворителя упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией, используя силикагель и смесь петролейный эфир/этилацетат (85:15) в качестве элюента.

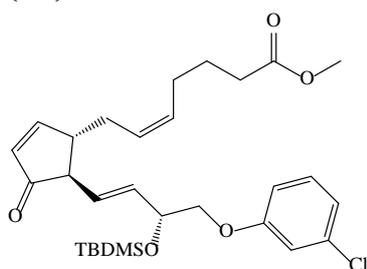
3.3.5.1 Метилловый эфир (\pm)-11-оксо-15 α -трет-бутилдифенилсилокси-16-(3-хлорфенокси)-17,18,19,20-тетранор-5Z,9,13E-простатриеновой кислоты (**29**)



Соединение **29** получили окислением спирта **28** (0.432 г, 0.572 ммоль, 1 экв.) DMP (0.286 г, 0.686 ммоль, 1.2 экв.) в виде бесцветного масла. R_f (ПЭ: ЭА = 5:1) = 0.56. Выход 0.333 г, 78%. Спектр ЯМР 1H (500 MHz, Ацетон- d_6): δ 7.75 (д, 2H, $^3J = 7.8$, TBDPS_H-2'(6')), 7.73 (д, 2H, $^3J = 7.8$, TBDPS_H-2'(6')), 7.68 (дд, 1H, $^3J_{9-10} = 5.7$, $^3J_{9-8} = 2.4$, H-9), 7.45 (м, 2H, TBDPS_H-4'), 7.41 (т, 2H, $^3J = 7.8$, TBDPS_H-3'(5')), 7.39 (т, 2H, $^3J = 7.8$, TBDPS_H-3'(5')), 7.22 (т, 1H, $^3J_{5'-6'} = 8.2$, $^3J_{5'-4'} = 8.2$, H-5'), 6.92 (ддд, 1H, $^3J_{4'-5'} = 8.2$, $^4J_{4'-2'} = 2.2$, $^4J_{4'-6'} = 0.9$, H-4'), 6.82 (т, 1H, $^4J_{2'-4'} = 2.2$, $^4J_{2'-6'} = 2.2$, H-2'), 6.74 (ддд, 1H, $^3J_{6'-5'} = 8.2$, $^4J_{6'-2'} = 2.2$, $^4J_{6'-4'}$

= 0.9, H-6'), 6.09 (дд, 1H, $^3J_{10-9} = 5.7$, $^4J_{10-8} = 2.1$, H-10), 5.78 (ддд, 1H, $^3J_{14-13} = 15.5$, $^3J_{14-15} = 6.6$, $^3J_{14-12} = 1.4$, H-14), 5.59 (ддд, 1H, $^3J_{13-14} = 15.5$, $^3J_{13-12} = 7.0$, $^3J_{13-15} = 1.2$, H-13), 5.47 (дтт, 1H, $^3J_{5-6} = 10.8$, $^3J_{5-4} = 7.4$, $^4J_{5-7A} = 1.5$, $^4J_{5-7B} = 1.5$, H-5), 5.42 (дддт, 1H, $^3J_{6-5} = 10.8$, $^3J_{6-7A} = 6.9$, $^3J_{6-7B} = 6.9$, $^4J_{6-4} = 1.5$, H-6), 4.57 (тдд, 1H, $^3J_{15-16B} = 6.6$, $^3J_{15-14} = 6.6$, $^3J_{15-16A} = 4.5$, $^3J_{15-13} = 1.2$, H-15), 4.02 (дд, 1H, $^2J = 9.8$, $^3J_{16B-15} = 6.6$, H_B-16), 3.97 (дд, 1H, $^2J = 9.8$, $^3J_{16A-15} = 4.5$, H_A-16), 3.60 (с, 3H, COOMe), 2.74 (тддд, 1H, $^3J_{8-7A} = 6.9$, $^3J_{8-7B} = 6.9$, $^3J_{8-12} = 3.1$, $^3J_{8-9} = 2.4$, $^4J_{8-10} = 2.1$, H-8), 2.60 (ддд, 1H, $^3J_{12-13} = 7.0$, $^3J_{12-8} = 3.1$, $^3J_{12-14} = 1.4$, H-12), 2.35 (дттд, 1H, $^2J = 14.4$, $^3J_{7B-6} = 6.9$, $^3J_{7B-8} = 6.9$, $^4J_{7B-5} = 1.5$, H_B-7), 2.30 (т, 2H, $^3J = 7.5$, H-2), 2.26 (дддд, 1H, $^2J = 14.4$, $^3J_{7A-8} = 6.9$, $^3J_{7A-6} = 4.9$, $^4J_{7A-5} = 1.5$, H_A-7), 2.09 (м, 2H, H-4), 1.65 (м, 2H, $^3J = 7.5$, H-3), 1.08 (с, 9H, TBDPS_Me). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, Ацетон- d_6): δ 207.50 (C11), 173.92 (C1), 166.69 (C9), 160.60 (C1'), 136.87 (TBDPS_C2'(6')), 136.77 (TBDPS_C2'(6')), 134.70 (TBDPS_Cq), 135.15 (C3'), 134.54 (TBDPS_Cq), 133.17 (C10), 132.39 (C14), 132.06 (C5), 131.38 (C5'), 130.60 (TBDPS_C4'), 130.59 (TBDPS_C4'), 130.29 (C13), 128.46 (TBDPS_C3'(5')), 128.42 (TBDPS_C3'(5')), 127.65 (C6), 121.46 (C4'), 115.74 (C2'), 114.07 (C6'), 73.54 (C15), 73.06 (C16), 54.74 (C12), 51.52 (COOMe), 48.46 (C8), 33.70 (C2), 31.45 (C7), 27.44 (TBDPS_Me), 27.21 (C4), 25.52 (C3), 19.91 (TBDPS_Cq). Спектр СИМС (APCI), m/z (отн.инт.): 675 (5) $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$, 658 (70) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 580 (100) $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5+\text{H}]^+$, 402 (80) $[\text{M}-\text{TBDPSOH}+\text{H}]^+$, 273 (15) $[\text{M}-\text{TBDPSOH}-\text{CPhOH}+\text{H}]^+$. Спектр ИК (KBr): ν 3011, 2951, 2931, 2857, 1730, 1708, 1595, 1428, 1248, 1112, 703 cm^{-1} .

3.3.5.2 Метилловый эфир (\pm)-11-оксо-15 α -трет-бутилдиметилсилокси-16-(3-хлорфенокси)-17,18,19,20-тетранор-5Z,9,13E-простатриеновой кислоты (38)



Соединение **38** получили окислением спирта **37** (0.560 г, 0.886 ммоль, 1 экв.), DMP (0.444 г, 1.065 ммоль, 1.2 экв.) в виде бесцветного масла. R_f (ПЭ: ЭА = 5:1) = 0.3. Выход 0.278 г, 75%. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, Ацетон- d_6): δ 7.72 (дд, 1H, $^3J_{9-10} = 5.7$, $^3J_{9-8} = 2.4$, H-9), 7.29 (т, 1H, $^3J_{5'-6'} = 8.2$, $^3J_{5'-4'} = 8.2$, H-5'), 6.98 (т, 1H, $^4J_{2'-4'} = 2.2$, $^4J_{2'-6'} = 2.2$, H-2'), 6.95 (ддд, 1H, $^3J_{4'-5'} = 8.2$,

$^4J_{4'-2'} = 2.2$, $^4J_{4'-6'} = 0.9$, Н-4'), 6.91 (ддд, 1Н, $^3J_{6'-5'} = 8.2$, $^4J_{6'-2'} = 2.2$, $^4J_{6'-4'} = 0.9$, Н-6'), 6.11 (дд, 1Н, $^3J_{10-9} = 5.7$, $^4J_{10-8} = 2.1$, Н-10), 5.82 (дд, 1Н, $^3J_{13-14} = 15.6$, $^3J_{13-12} = 6.3$, Н-13), 5.77 (дд, 1Н, $^3J_{14-13} = 15.6$, $^3J_{14-15} = 4.9$, Н-14), 5.50 (м, 2Н, Н-5, Н-6), 4.60 (ддд, 1Н, $^3J_{15-16A} = 7.6$, $^3J_{15-14} = 4.9$, $^3J_{15-16B} = 3.9$, Н-15), 4.00 (дд, 1Н, $^2J = 9.8$, $^3J_{16B-15} = 3.9$, Н_B-16), 3.90 (дд, 1Н, $^2J = 9.8$, $^3J_{16A-15} = 7.6$, Н_A-16), 3.61 (с, 3Н, COOMe), 2.91 (тддд, 1Н, $^3J_{8-7A} = 6.9$, $^3J_{8-7B} = 6.9$, $^3J_{8-12} = 3.1$, $^3J_{8-9} = 2.4$, $^4J_{8-10} = 2.1$, Н-8), 2.70 (дд, 1Н, $^3J_{12-13} = 6.3$, $^3J_{12-8} = 3.1$, Н-12), 2.44 (дтд, 1Н, $^2J = 14.4$, $^3J_{7B-6} = 6.9$, $^3J_{7B-8} = 6.9$, $^4J_{7B-5} = 1.5$, Н_B-7), 2.34 (дддд, 1Н, $^2J = 14.4$, $^3J_{7A-8} = 6.9$, $^3J_{7A-6} = 4.9$, $^4J_{7A-5} = 1.5$, Н_A-7), 2.31 (т, 2Н, $^3J = 7.5$, Н-2), 2.12 (м, 2Н, Н-4), 1.66 (м, 2Н, $^3J = 7.5$, Н-3), 0.92 (с, 9Н, TBDMS_Me), 0.13 (с, 3Н, TBDMS_Me), 0.11 (с, 3Н, TBDMS_Me). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, Ацетон- d_6): δ 207.62 (C11), 173.92 (C1), 166.66 (C9), 160.91 (C1'), 135.26 (C3'), 133.23 (C10), 133.05 (C14), 132.10 (C5), 131.49 (C5'), 129.51 (C13), 127.72 (C6), 121.49 (C4'), 115.69 (C2'), 114.27 (C6'), 73.48 (C16), 72.70 (C15), 55.06 (C12), 51.53 (COOMe), 48.75 (C8), 33.73 (C2), 31.54 (C7), 27.23 (C4), 26.28 (TBDMS_Me), 25.56 (C3), 18.87 (TBDMS_Cq), -4.22 (TBDMS_Me), -4.44 (TBDMS_Me). Спектр СИМС (APCI), m/z (отн.инт.): 533 (35) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 401 (100) $[\text{M}-\text{TBDMSOH}+\text{H}]^+$, 273 (37) $[\text{M}-\text{TBDMSOH}-\text{CIPhOH}+\text{H}]^+$. Спектр ИК (KBr): ν 3009, 2952, 2930, 2857, 1737, 1714, 1595, 1478, 1251, 1146, 836, 778 cm^{-1} .

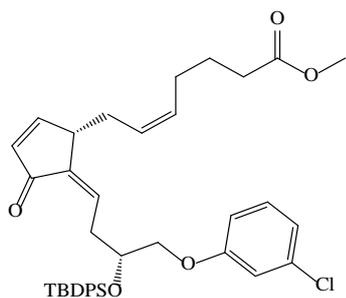
3.3.6 Общая методика “сдвига” Δ^{13} двойной связи соединений **29** и **38**.

К раствору исходного соединения (1 экв.) в метаноле добавляли DABCO (1,2 экв.). В смеси молярная концентрация DABCO $\sim 0,2$ М. После перемешивания в течение 3 часов полученную смесь разбавляли этилацетатом, промывали дистиллированной водой. Продукт экстрагировали этилацетатом, органический слой сушили над Na_2SO_4 , затем фильтровали и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией, используя силикагель и смесь гексан/этилацетат (90:10) в качестве элюента.

3.3.6.1 15 α -трет-бутилдифенилсилилокси соединения.

Соединение **29** (0.100 г, 0.152 ммоль, 1 экв.), DABCO (0.017 г, 0.152 ммоль, 1 экв.), MeOH (0.76 мл).

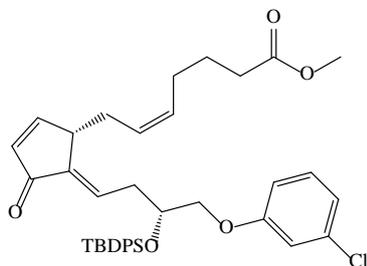
3.3.6.1.1 Метилловый эфир (\pm)-11-оксо-15 α -трет-бутилдифенилсилокси-16-(3-хлорофенокси)-17,18,19,20-тетранор-5Z,9,12Z-простатриеновой (32)



Продукт выделен в виде бесцветного масла. Rf (ПЭ: ЭА = 5:1) = 0.33. Выход 0.037 г, 37%. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, Ацетон- d_6): δ 7.76 (д, 2H, $^3J = 7.8$, TBDPS_H-2'(6')), 7.74 (д, 2H, $^3J = 7.8$, TBDPS_H-2'(6')), 7.53 (дд, 1H, $^3J_{9-10} = 6.1$, $^3J_{9-8} = 2.4$, H-9), 7.47 (т, 1H, $^3J = 7.8$, TBDPS_H-4'), 7.44 (т, 1H, $^3J = 7.8$, TBDPS_H-4'), 7.42 (т, 2H, $^3J = 7.8$, TBDPS_H-3'(5')), 7.37 (т, 2H, $^3J = 7.8$, TBDPS_H-3'(5')), 7.21 (т, 1H, $^3J_{5'-6'} = 8.3$, $^3J_{5'-4'} = 8.3$, H-5'), 6.91 (ддд, 1H, $^3J_{4'-5'} = 8.3$, $^4J_{4'-2'} = 2.2$, $^4J_{4'-6'} = 0.9$, H-4'), 6.74 (т, 1H, $^4J_{2'-4'} = 2.2$, $^4J_{2'-6'} = 2.2$, H-2'), 6.74 (т, 1H, $^4J_{2'-4'} = 2.2$, $^4J_{2'-6'} = 2.2$, H-2'), 6.74 (т, 1H, $^4J_{2'-4'} = 2.2$, $^4J_{2'-6'} = 2.2$, H-2'), 6.23 (дд, 1H, $^3J_{10-9} = 6.1$, $^4J_{10-8} = 1.8$, H-10), 6.22 (ддд, 1H, $^3J_{13-14B} = 7.4$, $^3J_{13-14A} = 6.9$, $^4J_{13-8} = 1.2$, H-13), 5.42 (дтт, 1H, $^3J_{5-6} = 10.8$, $^3J_{5-4} = 7.4$, $^4J_{5-7A} = 1.5$, $^4J_{5-7B} = 1.5$, H-5), 5.38 (дддт, 1H, $^3J_{6-5} = 10.8$, $^3J_{6-7A} = 7.4$, $^3J_{6-7B} = 6.1$, $^4J_{6-4} = 1.5$, H-6), 4.29 (дддд, 1H, $^3J_{15-16B} = 6.6$, $^3J_{15-14B} = 6.1$, $^3J_{15-14A} = 5.8$, $^3J_{15-16A} = 4.2$, H-15), 4.03 (дд, 1H, $^2J = 9.9$, $^3J_{16B-15} = 6.6$, H_B-16), 3.97 (дд, 1H, $^2J = 9.9$, $^3J_{16A-15} = 4.2$, H_A-16), 3.58 (с, 3H, COOMe), 3.33 (ддддд, 1H, $^3J_{8-7A} = 7.4$, $^3J_{8-7B} = 6.1$, $^3J_{8-9} = 2.4$, $^4J_{8-10} = 1.8$, $^4J_{8-13} = 1.2$, H-8), 3.27 (ддд, 1H, $^2J = 15.6$, $^3J_{14B-13} = 7.4$, $^3J_{14B-15} = 6.1$, H_B-14), 3.06 (ддд, 1H, $^2J = 15.6$, $^3J_{14A-13} = 6.9$, $^3J_{14A-15} = 5.8$, H_A-14), 2.42 (дтт, 1H, $^2J = 14.1$, $^3J_{7B-8} = 6.1$, $^3J_{7B-6} = 6.1$, $^4J_{7B-5} = 1.5$, H_B-7), 2.25 (т, 2H, $^3J = 7.5$, H-2), 2.24 (дтт, 1H, $^2J = 14.1$, $^3J_{7A-8} = 7.4$, $^3J_{7A-6} = 7.4$, $^4J_{7A-5} = 1.5$, H_A-7), 2.02 (м, 2H, H-4), 1.59 (м, 2H, $^3J = 7.5$, H-3), 1.07 (с, 9H, TBDPS_Me). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, Ацетон- d_6): δ 197.78 (C11), 173.93 (C1), 161.38 (C9), 160.46 (C1'), 139.09 (C12), 136.80 (C10), 136.78 (TBDPS_C2'(6')), 136.72 (TBDPS_C2'(6')), 135.26 (C13), 135.08 (C3'), 134.64 (TBDPS_Cq), 134.51 (TBDPS_Cq), 131.90 (C5), 131.32 (C5'), 130.68 (TBDPS_C4'), 130.57 (TBDPS_C4'), 128.55 (TBDPS_C3'(5')), 128.42 (TBDPS_C3'(5')), 127.44 (C6), 121.41 (C4'), 115.54 (C2'), 113.96 (C6'), 72.57 (C15), 72.52 (C16), 51.51 (COOMe), 46.02 (C8), 33.69 (C2), 32.74 (C14), 31.73 (C7), 27.39 (TBDPS_Me), 27.20 (C4), 25.46 (C3), 19.95 (TBDPS_Cq). Спектр CIMS (APCI), m/z (отн.инт.): 657 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 579 (27) $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5]^+$, 401 (9) $[\text{M}-\text{TBDPSOH}+\text{H}]^+$, 273 (3)

[M-TBDPSOH-ClPhOH+H]⁺. Спектр ИК (KBr): ν 3071, 2951, 2857, 1733, 1704, 1657, 1594, 1472, 1428, 1247, 1196, 1005, 822, 703, 508 cm⁻¹.

3.3.6.1.2 Метилловый эфир (\pm)-11-оксо-15 α -трет-бутилдифенилсилокси-16-(3-хлорфенокси)-17,18,19,20-тетранор-5Z,9,12E-простатриеновой кислоты (31)



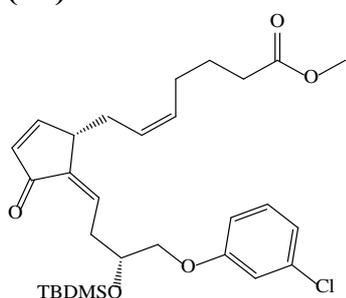
Продукт выделен в виде бесцветного масла. Rf (ПЭ: ЭА = 5:1) = 0.24. Выход 0.043 г, 43%. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, Ацетон-*d*₆): δ 7.76 (д, 2H, ³J = 7.8, TBDPS_H-2'(6')), 7.74 (д, 2H, ³J = 7.8, TBDPS_H-2'(6')), 7.59 (ддд, 1H, ³J₉₋₁₀ = 6.0, ³J₉₋₈ = 2.7, ⁵J₉₋₁₃ = 0.9, H-9), 7.48 (т, 1H, ³J = 7.8, TBDPS_H-4'), 7.44 (т, 1H, ³J = 7.8, TBDPS_H-4'), 7.43 (т, 2H, ³J = 7.8, TBDPS_H-3'(5')), 7.37 (т, 2H, ³J = 7.8, TBDPS_H-3'(5')), 7.21 (т, 1H, ³J_{5'-6'} = 8.3, ³J_{5'-4'} = 8.3, H-5'), 6.92 (ддд, 1H, ³J_{4'-5'} = 8.3, ⁴J_{4'-2'} = 2.2, ⁴J_{4'-6'} = 0.9, H-4'), 6.78 (т, 1H, ⁴J_{2'-4'} = 2.2, ⁴J_{2'-6'} = 2.2, H-2'), 6.71 (ддд, 1H, ³J_{6'-5'} = 8.3, ⁴J_{6'-2'} = 2.2, ⁴J_{6'-4'} = 0.9, H-6'), 6.62 (тдд, 1H, ³J₁₃₋₁₄ = 7.6, ⁴J₁₃₋₈ = 1.8, ⁵J₁₃₋₉ = 0.9, H-13), 6.26 (дд, 1H, ³J₁₀₋₉ = 6.0, ⁴J₁₀₋₈ = 1.8, H-10), 5.43 (дтт, 1H, ³J₅₋₆ = 10.8, ³J₅₋₄ = 7.4, ⁴J_{5-7A} = 1.5, ⁴J_{5-7B} = 1.5, H-5), 5.32 (дддт, 1H, ³J₆₋₅ = 10.8, ³J_{6-7A} = 7.9, ³J_{6-7B} = 6.8, ⁴J₆₋₄ = 1.5, H-6), 4.35 (кв.д, 1H, ³J₁₅₋₁₄ = 5.8, ³J_{15-16B} = 5.8, ³J_{15-16A} = 4.6, H-15), 4.05 (дд, 1H, ²J = 9.9, ³J_{16B-15} = 5.8, H_B-16), 4.01 (дд, 1H, ²J = 9.9, ³J_{16A-15} = 4.6, H_A-16), 3.59 (с, 3H, COOMe), 3.50 (ддддд, 1H, ³J_{8-7A} = 8.5, ³J_{8-7B} = 4.4, ³J₈₋₉ = 2.7, ⁴J₈₋₁₀ = 1.8, ⁴J₈₋₁₃ = 1.8, H-8), 2.71 (дд, 2H, ³J₁₄₋₁₃ = 7.6, ³J₁₄₋₁₅ = 5.8, H-14), 2.60 (дддд, 1H, ²J = 14.7, ³J_{7B-6} = 6.8, ³J_{7B-8} = 4.4, ⁴J_{7B-5} = 1.5, H_B-7), 2.26 (т, 2H, ³J = 7.5, H-2), 2.20 (дддд, 1H, ²J = 14.7, ³J_{7A-8} = 8.5, ³J_{7A-6} = 7.9, ⁴J_{7A-5} = 1.5, H_A-7), 2.01 (м, 2H, H-4), 1.60 (м, 2H, ³J = 7.5, H-3), 1.07 (с, 9H, TBDPS_Me). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, Ацетон-*d*₆): δ 195.71 (C11), 173.93 (C1), 162.58 (C9), 160.39 (C1'), 140.51 (C12), 136.73 (TBDPS_C2'(6')), 136.63 (TBDPS_C2'(6')), 135.17 (C10), 135.14 (C3'), 134.57 (TBDPS_Cq), 134.26 (TBDPS_Cq), 132.07 (C5), 131.37 (C5'), 130.83 (TBDPS_C4'), 130.66 (TBDPS_C4'), 130.54 (C13), 128.69 (TBDPS_C3'(5')), 128.49 (TBDPS_C3'(5')), 126.80 (C6), 121.55 (C4'), 115.58 (C2'), 114.01 (C6'), 72.04 (C16), 71.92 (C15), 51.51 (COOMe), 43.84 (C8), 34.46 (C14), 33.71 (C2), 30.82 (C7), 27.38 (TBDPS_Me), 27.28 (C4), 25.50 (C3), 19.90 (TBDPS_Cq). Спектр СІMS (APCI), *m/z* (отн.инт.): 657 (100) [M+H]⁺, 579 (35) [M-

$C_6H_5]^+$, 401 (13) $[M-TBDPSOH+H]^+$, 273 (5) $[M-TBDPSOH-ClPhOH+H]^+$. Спектр ИК (KBr): ν 3071, 2951, 2857, 1733, 1704, 1657, 1594, 1472, 1428, 1247, 1196, 1005, 822, 703, 508 cm^{-1} .

3.3.6.2 15 α -трет-бутилдиметилсилилокси соединения.

Соединение **38** (0.050 г, 0.094 ммоль, 1 экв.), DABCO (0.011 г, 0.094 ммоль, 1 экв.), MeOH (0.47 мл).

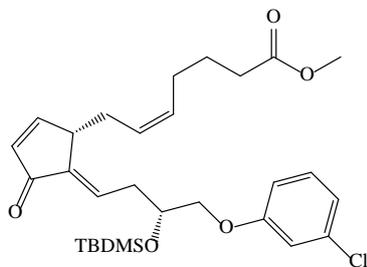
3.3.6.2.1 Метилловый эфир (\pm)-11-оксо-15 α -трет-бутилдиметилсилилокси-16-(3-хлорфенокси)-17,18,19,20-тетранор-5Z,9,12Z-простатриеновой кислоты (**40**)



Продукт выделен в виде бесцветного масла. Rf (ПЭ: ЭА = 7:3) = 0.69. Выход 0.017 г, 34%. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, Ацетон- d_6): δ 7.56 (дд, 1H, $^3J_{9-10} = 6.1$, $^3J_{9-8} = 2.4$, H-9), 7.29 (т, 1H, $^3J_{5'-6'} = 8.2$, $^3J_{5'-4'} = 8.2$, H-5'), 6.96 (т, 1H, $^4J_{2'-4'} = 2.2$, $^4J_{2'-6'} = 2.2$, H-2'), 6.96 (ддд, 1H, $^3J_{4'-5'} = 8.2$, $^4J_{4'-2'} = 2.2$, $^4J_{4'-6'} = 0.9$, H-4'), 6.90 (ддд, 1H, $^3J_{6'-5'} = 8.2$, $^4J_{6'-2'} = 2.2$, $^4J_{6'-4'} = 0.9$, H-6'), 6.36 (ддд, 1H, $^3J_{13-14B} = 7.8$, $^3J_{13-14A} = 7.3$, $^4J_{13-8} = 1.2$, H-13), 6.25 (дд, 1H, $^3J_{10-9} = 6.1$, $^4J_{10-8} = 2.0$, H-10), 5.46 (дтт, 1H, $^3J_{5-6} = 10.8$, $^3J_{5-4} = 7.4$, $^4J_{5-7A} = 1.5$, $^4J_{5-7B} = 1.5$, H-5), 5.44 (дддт, 1H, $^3J_{6-5} = 10.8$, $^3J_{6-7A} = 7.3$, $^3J_{6-7B} = 5.6$, $^4J_{6-4} = 1.5$, H-6), 4.27 (дтд, 1H, $^3J_{15-16A} = 7.1$, $^3J_{15-14B} = 6.0$, $^3J_{15-14A} = 6.0$, $^3J_{15-16B} = 3.6$, H-15), 4.02 (дд, 1H, $^2J = 9.9$, $^3J_{16B-15} = 3.6$, H_B-16), 3.96 (дд, 1H, $^2J = 9.9$, $^3J_{16A-15} = 7.1$, H_A-16), 3.60 (с, 3H, COOMe), 3.45 (ддддд, 1H, $^3J_{8-7A} = 7.3$, $^3J_{8-7B} = 6.0$, $^3J_{8-9} = 2.4$, $^4J_{8-10} = 2.0$, $^4J_{8-13} = 1.2$, H-8), 3.21 (ддд, 1H, $^2J = 15.0$, $^3J_{14B-13} = 7.8$, $^3J_{14B-15} = 6.0$, H_B-14), 3.05 (ддд, 1H, $^2J = 15.0$, $^3J_{14A-13} = 7.3$, $^3J_{14A-15} = 6.0$, H_A-14), 2.52 (дтд, 1H, $^2J = 14.1$, $^3J_{7B-8} = 6.0$, $^3J_{7B-6} = 5.6$, $^4J_{7B-5} = 1.5$, H_B-7), 2.33 (дтд, 1H, $^2J = 14.1$, $^3J_{7A-8} = 7.3$, $^3J_{7A-6} = 7.3$, $^4J_{7A-5} = 1.5$, H_A-7), 2.29 (т, 2H, $^3J = 7.5$, H-2), 2.07 (м, 2H, H-4), 1.62 (м, 2H, $^3J = 7.5$, H-3), 0.90 (с, 9H, TBDMS_Me), 0.16 (с, 3H, TBDMS_Me), 0.13 (с, 3H, TBDMS_Me). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, Ацетон- d_6): δ 197.85 (C11), 173.95 (C1), 161.42 (C9), 160.83 (C1'), 139.14 (C12), 136.87 (C10), 135.34 (C13), 135.26 (C3'), 131.98 (C5), 131.53 (C5'), 127.44 (C6), 121.49 (C4'), 115.47 (C2'), 114.21 (C6'), 73.21 (C16), 71.73 (C15), 51.52 (COOMe), 46.13 (C8), 33.72 (C2), 32.91 (C14), 31.84 (C7), 27.24 (C4), 26.25 (TBDMS_Me), 25.51 (C3), 18.73 (TBDMS_Cq), -4.12

(TBDMS_Me), -4.47 (TBDMS_Me). Спектр CIMS (APCI), m/z (отн.инт.): 533 (100) $[M+H]^+$, 401 (60) $[M-TBDPSOH+H]^+$, 391 (23) $[M-ClPhOH-Me]^+$. Спектр ИК (KBr): ν 2951, 2856, 1735, 1701, 1648, 1595, 1477, 1430, 1251, 835, 777, 680 cm^{-1} .

3.3.6.2.2 Метилловый эфир (\pm)-11-оксо-15 α -трет-бутилдиметилсилокси-16-(3-хлорфенокси)-17,18,19,20-тетранор-5Z,9,12E-простатриеновой кислоты (39)



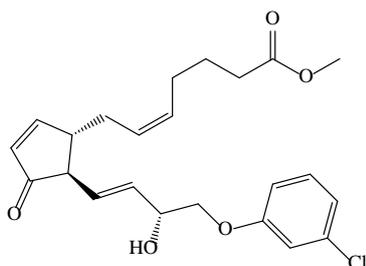
Продукт выделен в виде бесцветного масла. Rf (ПЭ: ЭА = 7:3) = 0.64. Выход 0.020 г, 40%. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, Ацетон- d_6): δ 7.64 (ддд, 1H, $^3J_{9-10} = 6.1$, $^3J_{9-8} = 2.6$, $^5J_{9-13} = 0.9$, H-9), 7.29 (т, 1H, $^3J_{5'-6'} = 8.2$, $^3J_{5'-4'} = 8.2$, H-5'), 6.99 (т, 1H, $^4J_{2'-4'} = 2.2$, $^4J_{2'-6'} = 2.2$, H-2'), 6.96 (ддд, 1H, $^3J_{4'-5'} = 8.2$, $^4J_{4'-2'} = 2.2$, $^4J_{4'-6'} = 0.9$, H-4'), 6.92 (ддд, 1H, $^3J_{6'-5'} = 8.2$, $^4J_{6'-2'} = 2.2$, $^4J_{6'-4'} = 0.9$, H-6'), 6.64 (тдд, 1H, $^3J_{13-14B} = 7.6$, $^3J_{13-14A} = 7.6$, $^4J_{13-8} = 1.8$, $^5J_{13-9} = 0.9$, H-13), 6.27 (дд, 1H, $^3J_{10-9} = 6.1$, $^4J_{10-8} = 1.8$, H-10), 5.48 (дтт, 1H, $^3J_{5-6} = 10.9$, $^3J_{5-4} = 7.4$, $^4J_{5-7A} = 1.5$, $^4J_{5-7B} = 1.5$, H-5), 5.41 (дддт, 1H, $^3J_{6-5} = 10.9$, $^3J_{6-7A} = 7.8$, $^3J_{6-7B} = 5.6$, $^4J_{6-4} = 1.5$, H-6), 4.35 (дтд, 1H, $^3J_{15-14A} = 6.8$, $^3J_{15-16A} = 6.2$, $^3J_{15-14B} = 5.6$, $^3J_{15-16B} = 4.4$, H-15), 4.05 (дд, 1H, $^2J = 9.8$, $^3J_{16B-15} = 4.4$, H_B-16), 4.01 (дд, 1H, $^2J = 9.8$, $^3J_{16A-15} = 6.2$, H_A-16), 3.64 (дддт, 1H, $^3J_{8-7A} = 8.5$, $^3J_{8-7B} = 4.4$, $^3J_{8-9} = 2.6$, $^4J_{8-10} = 1.8$, $^4J_{8-13} = 1.8$, H-8), 3.60 (с, 3H, COOMe), 2.73 (дддд, 1H, $^2J = 14.6$, $^3J_{7B-6} = 6.9$, $^3J_{7B-8} = 4.4$, $^4J_{7B-5} = 1.5$, H_B-7), 2.72 (ддд, 1H, $^2J = 15.0$, $^3J_{14B-13} = 7.6$, $^3J_{14B-15} = 5.6$, H_B-14), 2.66 (ддд, 1H, $^2J = 15.0$, $^3J_{14A-13} = 7.6$, $^3J_{14A-15} = 6.8$, H_A-14), 2.29 (т, 2H, $^3J = 7.5$, H-2), 2.28 (дддд, 1H, $^2J = 14.6$, $^3J_{7A-8} = 8.5$, $^3J_{7A-6} = 7.8$, $^4J_{7A-5} = 1.5$, H_A-7), 2.07 (м, 2H, H-4), 1.63 (м, 2H, $^3J = 7.5$, H-3), 0.91 (с, 9H, TBDMS_Me), 0.15 (с, 3H, TBDMS_Me), 0.15 (с, 3H, TBDMS_Me). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, Ацетон- d_6): δ 195.77 (C11), 173.95 (C1), 162.58 (C9), 160.76 (C1'), 140.36 (C12), 135.33 (C3'), 135.25 (C10), 132.12 (C5), 131.56 (C5'), 131.21 (C13), 126.98 (C6), 121.65 (C4'), 115.56 (C2'), 114.26 (C6'), 73.09 (C16), 71.25 (C15), 51.53 (COOMe), 43.96 (C8), 34.84 (C14), 33.77 (C2), 31.14 (C7), 27.36 (C4), 26.28 (TBDMS_Me), 25.57 (C3), 18.74 (TBDMS_Cq), -4.19 (TBDMS_Me), -4.40 (TBDMS_Me). Спектр CIMS (APCI), m/z (отн.инт.): 533 (100) $[M+H]^+$, 401 (10) $[M-TBDPSOH+H]^+$, 391 (76) $[M-$

$\text{CPhOH-Me}]^+$. Спектр ИК (KBr): ν 2952, 2857, 1738, 1704, 1652, 1594, 1472, 1332, 1249, 837, 777, 681 cm^{-1} .

3.3.7 Общая методика гидролиза 15-силилокси защитных групп

К раствору исходного соединения (1 экв.) в метаноле добавляли $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (1 экв.). После перемешивания в течение 12 ч полученную смесь разбавляли этилацетатом, промывали дистиллированной водой. Продукт экстрагировали этилацетатом, органический слой сушили над Na_2SO_4 , затем фильтровали и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией, используя силикагель и смесь петролейный эфир/этилацетат в качестве элюента.

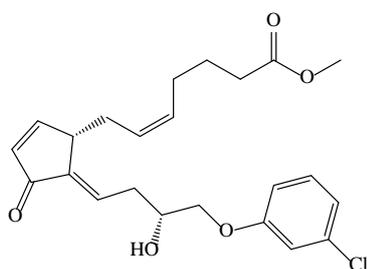
3.3.7.1 Метилловый эфир (\pm)-11-оксо-15 α -гидрокси-16-(3-хлорфенокси)-17,18,19,20-тетранор-5Z,9,13E-простатриеновой кислоты (43)



Соединение **43** выделено из опыта **38** (0.010 г, 0.019 ммоль, 1 экв.) с $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0.005 г, 0.019 ммоль, 1 экв.) в виде бесцветного масла. R_f (ПЭ: ЭА = 5:1) = 0.33. Выход 0.005 г, 64%. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, Ацетон- d_6): δ 7.72 (дд, 1H, $^3J_{9-10} = 5.7$, $^3J_{9-8} = 2.4$, H-9), 7.28 (т, 1H, $^3J_{5'-6'} = 8.2$, $^3J_{5'-4'} = 8.2$, H-5'), 6.99 (т, 1H, $^4J_{2'-4'} = 2.2$, $^4J_{2'-6'} = 2.2$, H-2'), 6.95 (ддд, 1H, $^3J_{4'-5'} = 8.2$, $^4J_{4'-2'} = 2.2$, $^4J_{4'-6'} = 0.9$, H-4'), 6.92 (ддд, 1H, $^3J_{6'-5'} = 8.2$, $^4J_{6'-2'} = 2.2$, $^4J_{6'-4'} = 0.9$, H-6'), 6.10 (дд, 1H, $^3J_{10-9} = 5.7$, $^4J_{10-8} = 2.1$, H-10), 5.79 (дд, 1H, $^3J_{13-14} = 15.5$, $^3J_{13-12} = 5.9$, H-13), 5.78 (дд, 1H, $^3J_{14-13} = 15.5$, $^3J_{14-15} = 4.5$, H-14), 5.48-5.50 (м, 2H, H-5, H-6), 4.48 (дкв, 1H, $^3J_{15-16A} = 6.9$, $^3J_{15-14} = 4.5$, $^3J_{15-16B} = 4.5$, $^3J_{15-OH} = 4.5$, H-15), 4.02 (дд, 1H, $^2J = 9.8$, $^3J_{16B-15} = 4.5$, H_B-16), 3.95 (дд, 1H, $^2J = 9.8$, $^3J_{16A-15} = 6.9$, H_A-16), 3.61 (с, 3H, COOMe), 2.90 (тддд, 1H, $^3J_{8-7A} = 6.9$, $^3J_{8-7B} = 6.9$, $^3J_{8-12} = 2.9$, $^3J_{8-9} = 2.4$, $^4J_{8-10} = 2.1$, H-8), 2.68 (дд, 1H, $^3J_{12-13} = 5.9$, $^3J_{12-8} = 2.9$, H-12), 2.42 (дтд, 1H, $^2J = 14.4$, $^3J_{7B-6} = 6.9$, $^3J_{7B-8} = 6.9$, $^4J_{7B-5} = 1.5$, H_B-7), 2.35 (дддд, 1H, $^2J = 14.4$, $^3J_{7A-8} = 6.9$, $^3J_{7A-6} = 4.9$, $^4J_{7A-5} = 1.5$, H_A-7), 2.31 (т, 2H, $^3J = 7.5$, H-2), 2.11 (м, 2H, H-4), 1.65 (м, 2H, $^3J = 7.5$, H-3). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, Ацетон- d_6): δ 207.96 (C11), 174.01 (C1), 166.79 (C9), 161.02 (C1'), 135.25 (C3'), 133.54 (C14), 133.27 (C10), 132.13 (C5), 131.49 (C5'), 129.10 (C13), 127.70 (C6), 127.70 (C6), 121.53 (C4'), 115.90 (C2'), 114.37 (C6'), 73.47 (C16), 70.91 (C15), 55.16

(C12), 51.54 (COOMe), 48.84 (C8), 33.75 (C2), 31.50 (C7), 27.26 (C4), 25.58 (C3). Спектр HRMS (MALDI-TOF) m/z calcd for $[C_{23}H_{27}ClO_5 + Na]^+$ 441.1445, found 441.1430. Спектр CIMS (APCI), m/z (отн.инт.): 436 (18) $[M+HOH+H]^+$, 419 (9) $[M+H]^+$, 401 (100) $[M-HOH+H]^+$, 273 (44) $[M-ClPhOH-HOH]^+$. Спектр ИК (KBr): ν 3455, 2952, 2855, 1729, 1703, 1694, 1593, 1480, 1456, 1438, 1285, 1250, 1092, 1037, 860, 837, 777, 681 cm^{-1} .

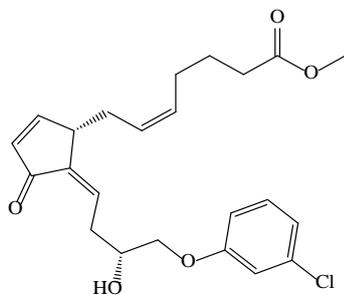
3.3.7.2 Метилловый эфир (\pm)-11-оксо-15 α -гидрокси-16-(3-хлорфенокси)-17,18,19,20-тетранор-5Z,9,12E-простатриеновой кислоты (41)



Соединение **41** выделено из опыта **39** (0.030 г, 0.056 ммоль, 1 экв.) с $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (0.014 г, 0.056 ммоль, 1 экв.) в виде бесцветного масла. R_f (ПЭ: ЭА = 5:1) = 0.33. Выход 0.016 г, 68%. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, Ацетон- d_6): δ 7.63 (ддд, 1H, $^3J_{9-10} = 6.1$, $^3J_{9-8} = 2.6$, $^5J_{9-13} = 0.9$, H-9), 7.28 (т, 1H, $^3J_{5'-6'} = 8.2$, $^3J_{5'-4'} = 8.2$, H-5'), 6.99 (т, 1H, $^4J_{2'-4'} = 2.2$, $^4J_{2'-6'} = 2.2$, H-2'), 6.96 (ддд, 1H, $^3J_{4'-5'} = 8.2$, $^4J_{4'-2'} = 2.2$, $^4J_{4'-6'} = 0.9$, H-4'), 6.92 (ддд, 1H, $^3J_{6'-5'} = 8.2$, $^4J_{6'-2'} = 2.2$, $^4J_{6'-4'} = 0.9$, H-6'), 6.66 (дддд, 1H, $^3J_{13-14B} = 8.4$, $^3J_{13-14A} = 6.8$, $^4J_{13-8} = 1.8$, $^5J_{13-9} = 0.9$, H-13), 6.27 (дд, 1H, $^3J_{10-9} = 6.1$, $^4J_{10-8} = 1.8$, H-10), 5.47 (дтт, 1H, $^3J_{5-6} = 10.9$, $^3J_{5-4} = 7.4$, $^4J_{5-7A} = 1.5$, $^4J_{5-7B} = 1.5$, H-5), 5.39 (дддт, 1H, $^3J_{6-5} = 10.9$, $^3J_{6-7A} = 7.8$, $^3J_{6-7B} = 5.6$, $^4J_{6-4} = 1.5$, H-6), 4.17 (дддт, 1H, $^3J_{15-14A} = 7.4$, $^3J_{15-16A} = 6.0$, $^3J_{15-14B} = 5.1$, $^3J_{15-16B} = 4.8$, $^3J_{15-OH} = 4.8$, H-15), 4.07 (дд, 1H, $^2J = 9.8$, $^3J_{16B-15} = 4.8$, H_B-16), 4.03 (дд, 1H, $^2J = 9.8$, $^3J_{16A-15} = 6.0$, H_A-16), 3.63 (дддт, 1H, $^3J_{8-7A} = 8.5$, $^3J_{8-7B} = 4.4$, $^3J_{8-9} = 2.6$, $^4J_{8-10} = 1.8$, $^4J_{8-13} = 1.8$, H-8), 3.60 (с, 3H, COOMe), 2.72 (дддд, 1H, $^2J = 14.6$, $^3J_{7B-6} = 6.9$, $^3J_{7B-8} = 4.4$, $^4J_{7B-5} = 1.5$, H_B-7), 2.72 (ддд, 1H, $^2J = 15.1$, $^3J_{14B-13} = 8.4$, $^3J_{14B-15} = 5.1$, H_B-14), 2.62 (ддд, 1H, $^2J = 15.1$, $^3J_{14A-15} = 7.4$, $^3J_{14A-13} = 6.8$, H_A-14), 2.31 (дддд, 1H, $^2J = 14.6$, $^3J_{7A-8} = 8.5$, $^3J_{7A-6} = 7.8$, $^4J_{7A-5} = 1.5$, H_A-7), 2.29 (т, 2H, $^3J = 7.5$, H-2), 2.07 (м, 2H, H-4), 1.63 (м, 2H, $^3J = 7.5$, H-3). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, Ацетон- d_6): δ 195.99 (C11), 174.03 (C1), 162.62 (C9), 160.91 (C1'), 140.14 (C12), 135.25 (C10), 135.23 (C3'), 132.08 (C5), 131.69 (C13), 131.50 (C5'), 126.92 (C6), 121.57 (C4'), 115.74 (C2'), 114.30 (C6'), 73.11 (C16), 69.55 (C15), 51.53 (COOMe), 43.95 (C8), 34.28 (C14), 33.73 (C2), 30.83 (C7), 27.30 (C4), 25.55 (C3). Спектр HRMS (MALDI-TOF) m/z calcd for $[C_{23}H_{27}ClO_5 + Na]^+$ 441.1445,

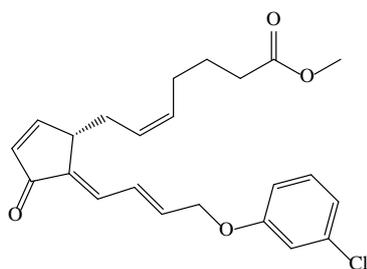
found 441.1455. Спектр СІMS (APCI), m/z (отн.инт.): 419 (100) $[M+H]^+$, 401 (22) $[M-НОН+H]^+$. Спектр ИК (KBr): ν 3453, 2950, 2856, 1734, 1700, 1653, 1595, 1480, 1457, 1437, 1285, 1231, 1092, 1037, 862, 777, 682 cm^{-1} .

3.3.7.3 Метилловый эфир (\pm)-11-оксо-15 α -гидрокси-16-(3-хлорфенокси)-17,18,19,20-тетранор-5Z,9,12Z-простатриеновой кислоты (42)



Соединение **42** выделено из опыта **40** (0.007 г, 0.013 ммол, 1 экв.) с $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0.003 г, 0.013 ммол, 1 экв.) в виде бесцветного масла. R_f (ПЭ: ЭА = 5:1) = 0.33. Выход 0.003 г, 58%. Спектр ЯМР ^1H (500 MHz, CD_3CN): δ 7.58 (дд, 1H, $J=2.43, 6.18$ Hz, H-9), 7.26 (т, 1H, $J=8.08$ Hz, H-5'), 6.97 (т, 1H, $J=2.25$ Hz, H-2'), 6.96 (ддд, 1H, $J=0.90, 1.90, 8.85$ Hz, H-4'), 6.88 (ддд, 1H, $J=0.93, 2.48, 8.43$ Hz, H-6'), 6.56 (ддд, 1H, $J=1.25, 7.38, 7.68$ Hz, H-13), 6.26 (дд, 1H, $J=1.98, 6.03$ Hz, H-9), 5.45 (тддд, 1H, $J=1.65, 7.40, 7.35, 10.75$ Hz, H-5), 5.34 (тддд, 1H, $J=1.68, 7.80, 6.90, 10.90$ Hz, H-6), 4.07 (дддд, 1H, $J=3.66, 6.01, 5.90, 7.16$ Hz, H-15), 3.97 (дд, 1H, $J=3.55, 9.85$ Hz, H_b-16), 3.91 (дд, 1H, $J=7.10, 9.85$ Hz, H_a-16), 3.59 (с, 1H), 3.58 (ддддд, 1H, $J=1.15, 1.85, 2.50, 6.25, 7.45$ Hz, H-8), 2.64 (тд, 1H, $J=5.55, 14.25$ Hz, H_b-7), 2.61 (дддд, 1H, $J=0.75, 6.03, 7.83, 15.05$ Hz, H_b-14), 2.53 (дддд, 1H, $J=1.00, 5.89, 7.29, 14.87$ Hz, H_a-14), 2.30 (ддд, 1H, $J=7.20, 7.15, 14.13$ Hz, H_a-7), 2.26 (т, 2H, $J=7.40$ Hz, H-2), 2.02 (кв, 2H, $J=7.48$ Hz, H-4), 1.59 (м, 2H, $J=7.48$ Hz, H-3). Спектр HRMS (MALDI-TOF) m/z calcd for $[\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClO}_5 + \text{Na}]^+$ 441.1445, found 441.1472. m/z (отн.инт.): 419 (100) $[M+H]^+$, 401 (18) $[M-НОН+H]^+$. Спектр ИК (KBr): ν 3454, 2951, 2855, 1734, 1702, 1653, 1597, 1481, 1456, 1434, 1286, 1231, 1092, 1038, 863, 777, 682 cm^{-1} .

3.3.8 Метилловый эфир (\pm)-11-оксо-15-дезоксидеокси-16-(3-хлорфенокси)-17,18,19,20-тетранор-5Z,9,12E,14E-простатетраеновой кислоты (44)



К раствору реактива Берджесса (0.006 г, 0.025 ммоль, 1.05 экв.) в сухом бензоле (3 мл) по каплям прибавляли раствор исходного соединения **41** (0.01 г, 0.024 ммоль, 1 экв.) в сухом бензоле (2 мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона. После завершения реакции

присоединения (30 мин) температуру повышали до 50°C и выдерживали в течение 30 мин. Реакционную смесь промывали водой. Органический слой сушили над Na₂SO₄, затем фильтровали и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией, используя силикагель и смесь петролейный эфир/этилацетат (85:15) в качестве элюента. Соединение получено в виде бесцветного масла. R_f (ПЭ:ЭА = 5:1) = 0,24. Выход 0,007 г, 73%. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, Ацетон-*d*₆): δ 7.65 (дд, 1H, ³J₉₋₁₀ = 6.1, ³J₉₋₈ = 2.6, ⁵J₉₋₁₃ = 0.9, H-9), 7.31 (т, 1H, ³J_{5'-6'} = 8.2, ³J_{5'-4'} = 8.2, H-5'), 7.04 (т, 1H, ⁴J_{2'-4'} = 2.2, ⁴J_{2'-6'} = 2.2, H-2'), 6.98 (ддд, 1H, ³J_{4'-5'} = 8.2, ⁴J_{4'-2'} = 2.2, ⁴J_{4'-6'} = 0.9, H-4'), 6.96 (ддд, 1H, ³J_{6'-5'} = 8.2, ⁴J_{6'-2'} = 2.2, ⁴J_{6'-4'} = 0.9, H-6'), 6.91 (ддд, 1H, ³J₁₃₋₁₄ = 11.9, ⁴J₁₃₋₈ = 1.8, ⁵J₁₃₋₉ = 0.9, H-13), 6.86 (ддт, 1H, ³J₁₄₋₁₅ = 14.2, ³J₁₄₋₁₃ = 11.9, ³J₁₄₋₁₆ = 1.5, H-14), 6.31 (дд, 1H, ³J₁₀₋₉ = 6.1, ⁴J₁₀₋₈ = 1.8, H-10), 6.47 (дт, 1H, ³J₁₅₋₁₄ = 14.2, ³J₁₅₋₁₆ = 5.3, H-15), 5.44 (дтт, 1H, ³J₅₋₆ = 10.9, ³J₅₋₄ = 7.4, ⁴J_{5-7A} = 1.5, ⁴J_{5-7B} = 1.5, H-5), 5.33 (дддт, 1H, ³J₆₋₅ = 10.9, ³J_{6-7A} = 7.8, ³J_{6-7B} = 5.6, ⁴J₆₋₄ = 1.5, H-6), 4.84 (дд, 1H, ³J₁₆₋₁₅ = 5.3, ⁴J₁₆₋₁₄ = 1.5, H-16), 3.75 (ддддд, 1H, ³J_{8-7A} = 8.5, ³J_{8-7B} = 4.4, ³J₈₋₉ = 2.6, ⁴J₈₋₁₀ = 1.8, ⁴J₈₋₁₃ = 1.8, H-8), 3.59 (с, 3H, COOMe), 2.61 (дддд, 1H, ²J = 14.6, ³J_{7B-6} = 6.9, ³J_{7B-8} = 4.4, ⁴J_{7B-5} = 1.5, H_B-7), 2.39 (дддд, 1H, ²J = 14.6, ³J_{7A-8} = 8.5, ³J_{7A-6} = 7.8, ⁴J_{7A-5} = 1.5, H_A-7), 2.27 (т, 2H, ³J = 7.5, H-2), 2.03 (м, 2H, H-4), 1.60 (м, 2H, ³J = 7.5, H-3). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, Ацетон-*d*₆): δ 196.62 (C11), 173.98 (C1), 162.22 (C9), 160.37 (C1'), 138.94 (C12), 138.56 (C15), 135.54 (C10), 135.29 (C3'), 132.33 (C5), 131.56 (C5'), 129.61 (C13), 128.33 (C14), 126.51 (C6), 121.77 (C4'), 115.84 (C2'), 114.42 (C6'), 68.71 (C16), 51.52 (COOMe), 44.05 (C8), 33.71 (C2), 31.31 (C7), 27.26 (C4), 25.53 (C3). Спектр HRMS (MALDI-TOF) *m/z* calcd for [C₂₃H₂₆ClO₄ + H]⁺ 401.1514, found 401.1519. *m/z* (отн.инт.): 401 (100) [M+H]⁺, 273 (49) [M-ClPhOH+H]⁺. Спектр ИК (KBr): ν 2951, 2860, 1732, 1698, 1639, 1593, 1479, 1436, 1283, 1243, 1227, 1173, 1100, 1016, 978, 859, 739, 681 cm⁻¹.

3.3.9 Анализ цитотоксичности

3.3.9.1 Условия выращивания и лечение

Клеточные линии НЕК293 (эмбриональная почка человека 293), А549 (карцинома легкого человека), МСF-7 (аденокарцинома молочной железы человека), SH-SY5Y (нейробластома человека), HepG2 (гепатоцеллюлярная

карцинома человека), Jurkat (Т-лимфобластный лейкоз) приобретены из Российской коллекции клеточных культур (Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия). Клетки HEK293, A549, MCF-7, HepG2 и SH-SY5Y содержали в модифицированной Дульбекко среде Игла (DMEM) (Invitrogen, США) с добавлением 2 мМ L-глутамина (Sigma-Aldrich, Великобритания), 10% фетальной бычьей сыворотки (FBS, Invitrogen, США), 50 мкг/мл сульфата гентамицина (Invitrogen, США) при 37°C и 5% CO₂. Клетки Jurkat поддерживали в среде RPMI (Invitrogen, США) с добавлением 2 мМ L-глутамина (Sigma-Aldrich, Великобритания), 10% фетальной бычьей сыворотки (FBS, Invitrogen, США), 50 мкг/мл сульфата гентамицина (Invitrogen, США).) при 37°C и 5% CO₂. Соединения растворяли в 100% ДМСО (Sigma-Aldrich, Великобритания) до 100 мМ исходных растворов и разбавляли в заполненной DMEM или RPMI непосредственно перед добавлением в планшеты для анализа. ДМСО поддерживали при конечной концентрации 0,1%.

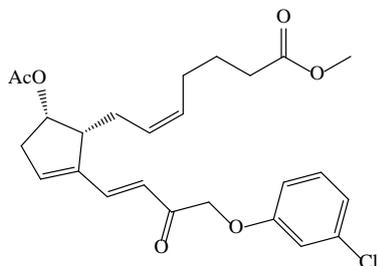
3.3.9.2 Жизнеспособность клеток

Клетки культивировали при соответствующей плотности в 96-луночных планшетах (3×10^4 клеток/луночку для HEK293, $1,2 \times 10^4$ клеток/луночку для A549, $1,2 \times 10^4$ клеток/луночку для MCF-7, 3×10^4 клеток/луночку для SH-SY5Y, $1,5 \times 10^4$ клеток/луночку для HepG2, 1×10^5 клеток/луночку для Jurkat) и оставляли для роста на 24 часа. После этого клетки обрабатывали тестируемыми соединениями в конечных концентрациях 1, 10, 100 мкМ в течение 48 часов и измеряли жизнеспособность клеток с помощью стандартного МТТ-анализа по инструкции производителя (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием «2300 EnSpire® Multimode Plate Reader». (Perkin Elmer, США) при 590 нм. Концентрацию соединения, подавляющую 50% жизнеспособность клеток (значение IC₅₀), рассчитывали с помощью нелинейного регрессионного анализа (GraphPad Prism v.5.02, GraphPad Software Inc., США). Жизнеспособность контрольной группы (клетки, обработанные 0,1% ДМСО) принимали за 100%, а жизнеспособность обработанных групп определяли путем сравнения ее оптической плотности с

контролем. Данные были выражены как среднее \pm SEM. вычислено из двух независимых экспериментов, проведенных в трех экземплярах.

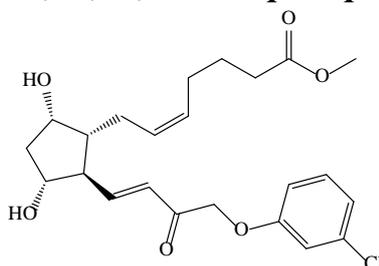
3.4 Описание эксперимента к разделу 2.4

3.4.1 Метилловый эфир 9 α -ацетокси-11-дезоксидеокси-15-оксо-16-(3-хлорфенокси)-17,18,19,20-тетранор-(5Z, Δ^{11} ,13E)-простагландиновой кислоты (46)



К раствору диацетата **48** (52 мг, 0.1 ммоль) в 10 мл CH_2Cl_2 добавляли 19 мг (0.11 ммоль) DBU и перемешивали 12 ч. Растворитель упаривали, остаток хроматографировали на SiO_2 . Продукт получен в виде желтоватого масла. $R_f = 0.62$ (ПЭ: ЭА = 7:3). Выход 41,5 мг, 90%. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.39 (д, 1H, $J=16.0$ Hz, 14), 7.19 (т, 1H, $J=8.2$ Hz, 5'), 6.95 (дд, 1H, $J=8.1, 1.9$ Hz, 6'), 6.89 (т, 1H, $J=2.3$ Hz, 2'), 6.77 (дд, 1H, $J=8.3, 2.6$ Hz, 4'), 6.41 (д, 1H, $J=16.0$ Hz, 13), 6.22 (т, 1H, $J=3.1$ Hz, 11), 5.36 (кв, 1H, $J=7.8$ Hz, 9), 5.32 (м, 1H, 6), 5.31 – 5.26 (м, 1H, 5), 4.70 (с, 2H, 16), 3.62 (с, 3H, Me), 3.16 (кв, 1H, $J=6.6, 6.2$ Hz, 8), 2.74 (ддд, 1H, $J=18.4, 8.0, 3.4$ Hz, 10''), 2.54 (дд, 1H, $J=18.8, 8.2$ Hz, 10'), 2.29 (дд, 1H, $J=15.2, 6.5$ Hz, 7'), 2.25 (т, 3H, $J=7.6$ Hz, 2), 2.11 (дт, 1H, $J=15.2, 5.2$ Hz, 7''), 2.05 (с, 3H, Ac), 1.98 (кв.д, 2H, $J=7.1, 5.4, 3.1$ Hz, 4), 1.62 (пент, 2H, $J=7.5$ Hz, 3). Спектр ЯМР ^{13}C , (CDCl_3), δ , м.д.: 21.04 (CH_3), 24.70 (C3), 25.17 (C7), 26.65 (C4), 33.39 (C2), 37.28 (C10), 44.42 (C8), 51.51 (OCH_3), 72.27 (C16), 75.44 (C9), 112.97 (Ar), 115.20 (Ar), 121.68 (C14), 121.90 (Ar), 127.97 (C6), 129.92 (Ar), 130.33 q (Ar), 130.44 (C5), 135.05 q (Ar), 138.99 (C11), 139.51 (C13), 142.98 q (C12), 158.55 q (Ar), 170.89 (Ac), 173.96 (C1), 195.31 (C15). ESI m/z : 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100%), 417 $[\text{M}+\text{H}-\text{CO}_2]^+$ (30%), 401 $[\text{M}+\text{H}-\text{AcOH}]^+$ (95%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3067, 2950, 2849, 1734, 1659, 1476, 1374, 1243, 859, 774, 680.

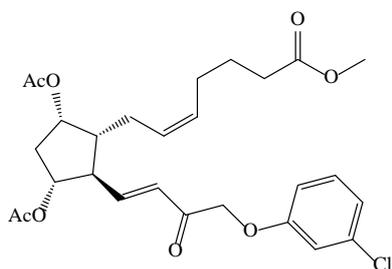
3.4.2 Метилловый эфир 9 α ,11 α -дигидрокси-15-оксо-16-(3-хлорфенокси)-17,18,19,20-тетранор-(5Z,13E)-простагландиновой кислоты (47)



Фенилборную кислоту (150 мг, 1.25 ммоль) добавляли к суспензии метилового эфира клопростенола (250 мг, 0.57 ммоль) и 600 мг свежепрокаленных молекулярных сит 3 \AA в 40 мл CH_2Cl_2 и перемешивали 30 мин. Смесь РСС (405

мг, 1.9 ммоль) и 1.2 г Al_2O_3 в 10 мл ацетона упаривали при пониженном давлении при 38 °С и добавляли к суспензии. Реакционную массу перемешивали 5 ч, после чего отфильтровали через небольшой слой силикагеля с последующей его промывкой эфиром. Эфирный экстракт упаривали, остаток растворяли в 20 мл ТГФ, добавляли 2 мл 30% H_2O_2 и перемешивали 6 ч. Избыток окислителя разложили при 0 °С осторожным добавлением 20 мл sat. Na_2SO_3 , ТГФ упаривали, водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 , экстракт сушили MgSO_4 , упаривали, остаток очищали на SiO_2 . Продукт получен в виде бесцветного масла. $R_f = 0.29$ (хлороформ: метанол = 20:1). Выход 120 мг, 80%. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 7.19 (т, 1H, $J=8.1$ Hz, H-5'), 6.95 (дд, 1H, $J=8.3, 1.9$ Hz, H-6'), 6.92 (дд, 1H, $J=15.8, 9.5$ Hz, H-13), 6.88 (т, 1H, $J=2.2$ Hz, H-2'), 6.77 (дд, 1H, $J=8.4, 2.6$ Hz, H-4'), 6.45 (д, 1H, $J=15.6$ Hz, H-14), 5.38 – 5.34 (м, 1H, H-5), 5.34 – 5.29 (м, 1H, H-6), 4.70 (с, 2H, H-16), 4.21 (т, 1H, $J=4.3$ Hz, H-9), 4.08 (ддд, 1H, $J=7.3, 4.5, 2.6$ Hz, H-11), 3.64 (с, 3H, Me), 2.95 (уш.с, 1H, OH), 2.76 (уш.с., 1H, OH), 2.57 (тд, 1H, $J=9.9, 4.5$ Hz, H-12), 2.30 (тд, 2H, $J=7.2, 3.1$ Hz, H-2), 2.35 – 2.25 (м, 1H, H-8), 2.14 (ддд, 1H, $J=14.7, 7.4, 4.7$ Hz, H-10'), 2.10 (кв, 2H, $J=7.2$ Hz, H-7'), 2.03 (кв, 2H, $J=9.6, 8.8$ Hz, H-4), 1.86 (дт, 1H, $J=14.9, 1.7$ Hz, H-10''), 1.67 (кв, 1H, $J=7.6, 7.2$ Hz, H-7''), 1.65 (пент, 2H, $J=7.4$ Hz, H-3). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 24.71 (C3), 25.82 (C7), 26.68 (C4), 33.34 (C2), 43.27 (C10), 50.66 (C8), 51.70 (OCH₃), 56.46 (C12), 72.06 (C16), 73.33 (C9), 77.82 (C11), 113.03 (Ar), 115.22 (Ar), 121.68 (C14), 121.91 (Ar), 125.64 (C14), 128.42 (C5), 130.16 (C6), 130.44 (Ar), 135.02 q (Ar), 150.23 (C13), 158.51 q (Ar), 174.48 (C1), 194.69 (C15). ESI m/z : 437 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (5%), 419 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ (80%), 401 $[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ (30%), 291 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_6\text{H}_5\text{ClO}-\text{H}_2\text{O}]^+$ (100%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3395, 2931, 1737, 1595, 1474, 1428, 1112, 702.

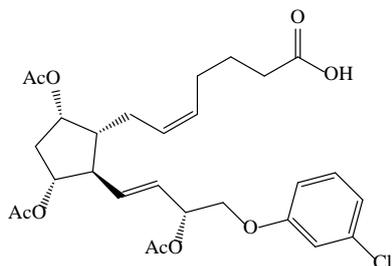
3.4.3 Метилловый эфир 9 α ,11 α -диацетокси-15-оксо-16-(3-хлорфенокси)-17,18,19,20-тетранор-(5Z,13E)-простагландиновой кислоты (48)



К перемешиваемому раствору 120 мг (0.27 ммоль) диола **47** в 10 мл пиридина добавляли 7 мг (0.06 ммоль) ДМАР и 0.26 мл (2.7 ммоль) уксусного ангидрида. Массу перемешивали 12 ч, затем добавляли 5 мл воды,

перемешивали еще 2 ч, упаривали в вакууме и остаток хроматографировали на SiO₂. Продукт получен в виде бесцветного масла. R_f = 0.44 (ПЭ: ЭА = 7:3). Выход 132 мг, 92%. Спектр ЯМР ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ, м.д.: 7.20 (т, 1H, J=8.2 Hz, H-5'), 6.95 (дд, 1H, J=7.9, 1.7 Hz, H-6'), 6.92 (дд, 1H, J=15.7, 9.5 Hz, H-13), 6.90 (т, 1H, J=2.2 Hz, H-2'), 6.75 (дд, 1H, J=8.4, 2.6 Hz, H-4'), 6.45 (д, 1H, J=15.8 Hz, H-14), 5.38 – 5.32 (м, 1H, H-5), 5.31 – 5.25 (м, 1H, H-6), 5.10 (ддд, 1H, J=7.3, 4.5, 2.6 Hz, H-11), 4.98 (т, 1H, J=4.3 Hz, H-9), 4.70 (д, J=1.5 Hz, 2H, H-16), 3.60 (с, 3H, Me), 2.57 (тд, 1H, J=9.9, 4.5 Hz, H-12), 2.30 (тд, 2H, J=7.2, 3.1 Hz, H-2), 2.35 – 2.25 (м, 1H, H-8), 2.14 (ддд, 1H, J=14.7, 7.4, 4.7 Hz, H-10'), 2.10 (кв, 2H, J=7.2 Hz, H-7'), 2.08 (с, 3H, Ac), 2.03 (кв, 2H, J=9.6, 8.8 Hz, H-4), 1.99 (с, 3H, Ac), 1.86 (дт, 1H, J=14.9, 1.7 Hz, H-10''), 1.67 (кв, 1H, J=7.6, 7.2 Hz, H-7''), 1.65 (пент, 2H, J=7.4 Hz, H-3). Спектр ЯМР ¹³C, (166MHz, CDCl₃), δ, м.д.: 20.93 (CH₃), 21.16 (CH₃), 24.62 (C₃), 25.00 (C₇), 26.59 (C₄), 33.34 (C₂), 39.13 (C₁₀), 47.73 (C₈), 52.53 (C₁₂), 71.98 (C₁₆), 74.29 (C₉), 77.18 (C₁₁), 112.95 (Ar), 115.32 (Ar), 121.96 (Ar), 127.08 (C₆), 127.24 (C₁₄), 135.08 q (Ar), 139.36 (C₁₃), 148.14 (C₁₃), 158.53 q (Ar), 170.27 (Ac), 170.45 (Ac), 173.87 (CO₂), 194.53 (C₁₅). ESI m/z: 461 [M+H – CH₃CO₂H]⁺ (30%), 401 [M+H – 2CH₃CO₂H]⁺ (100%), 273 [M+H – 2CH₃CO₂H – C₆H₄ClOH]⁺ (20%). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3069, 3008, 2951, 2869, 1734, 1697, 1626, 1595, 1580, 1479, 1373, 1237, 1038.

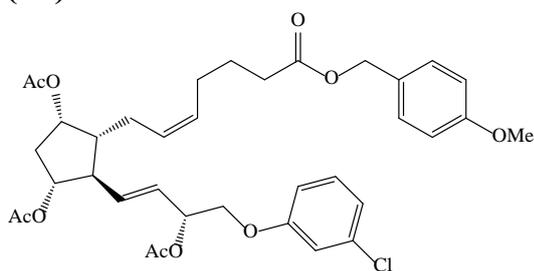
3.4.4 9α,11α,15α-триацетокси-16-(3-хлорфенокси)-17,18,19,20-тетранор-(5Z,13E)-простагландиновая кислота (49)



К перемешиваемому раствору 1271 мг (0,2987 ммоль) клопростенола в 15 мл пиридина добавляли 7 мг (0,06 ммоль) DMAP и 5,55 мл (5,974 ммоль) уксусного ангидрида. Массу перемешивали 12 ч, затем добавляли 5 мл воды, перемешивали еще 2 ч. Полученную массу растворяли в 50 мл этилацетата и промывали 1M раствором HCl. Органические фракции объединили, сушили над MgSO₄ и упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на SiO₂. Продукт получен в виде бесцветного масла. R_f = 0,23 (ПЭ: ЭА = 7:3). Выход 1533 мг, 93%. Спектр ЯМР ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ, м.д.: 7.17 (т, 1H, J=8.1 Hz, H-5'), 6.93 (дд, 1H, J=7.9, 2.0 Hz, H-6'), 6.89 (д, 1H, J=2.2 Hz, H-2'),

6.77 (дд, 1H, $J=8.3, 2.5$ Hz, H-4'), 5.71 (дд, 1H, $J=15.3, 7.9$ Hz, H-13), 5.65 (дд, 1H, $J=15.3, 5.9$ Hz, H-14), 5.58 (кв, 1H, $J=6.1, 4.4$ Hz, H-15), 5.37 – 5.32 (м, 1H, H-5), 5.32 – 5.26 (м, 1H, H-6), 5.08 (т, 1H, $J=5.2$ Hz, H-9), 4.90 (тд, 1H, $J=9.0, 7.6, 4.3$ Hz, H-11), 4.05 (дд, 1H, $J=10.1, 6.1$ Hz, H-16'), 4.00 (дд, 1H, $J=10.1, 4.4$ Hz, H-16''), 2.59 (дт, 1H, $J=12.1, 7.9$ Hz, H-12), 2.52 (ддд, 1H, $J=15.9, 9.0, 5.7$ Hz, H-10''), 2.29 (т, 2H, $J=7.5$ Hz, H-2), 2.08 (с, 3H, Me_Ac), 2.04 (с, 3H, Me_Ac), 2.01 (с, 3H, Me_Ac), 1.96 (пент, 1H, $J=7.5$ Hz, H-3), 1.68 (дт, 1H, $J=15.9, 5.2, 4.3$ Hz, H-10'). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 173.35 (C1), 170.59 (CO_Ac), 170.38 (CO_Ac), 169.99 (CO_Ac), 159.19 (C1'), 134.92 (C3'), 134.66 (C14), 130.28 (C5), 127.78 (C6), 127.27 (C13), 121.40 (C5'), 115.18 (C6'), 113.09 (C4'), 77.65 (C11), 74.28 (C9), 71.77 (C15), 69.23 (C16), 52.02 (C12), 47.47 (C8), 38.94 (C10), 30.93 (C2), 26.57 (C4), 24.89 (C7), 24.69 (C3), 21.19 (Me_Ac), 21.12 (Me_Ac), 21.05 (Me_Ac)

3.4.5 Параметоксибензиловый эфир 9 α ,11 α ,15 α -триацетокси-16-(3-хлорфенокси)-17,18,19,20-тетранор-(5Z,13E)-простагландиновой кислоты (50)

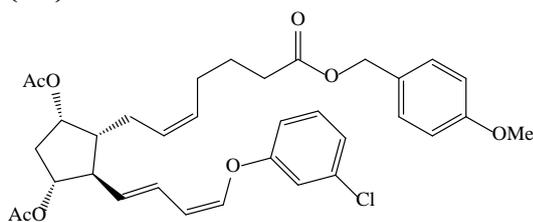


К перемешиваемому раствору 270 мг (0.398 ммоль) триацетата **49** в 10 мл CH_2Cl_2 добавляли 97 мг (0.471 ммоль) DCC и 57 мг (0.471 ммоль) ДМАР. После перемешивания в реакционную массу добавляли 50 мг РМВОН. Образование

продукта контролировали методом ТСХ. Реакционную массу перемешивали 6 ч, обработали дистиллированной водой, насыщенным раствором NaCl . Объединенные органические фракции упаривали в вакууме и остаток хроматографировали на SiO_2 . Продукт получен в виде масла. $R_f = 0,42$ (ПЭ: ЭА = 7:3). Выход 161 мг, 49%. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 7.27 (д, 3H, $J=8.9$ Hz, 3'_PMB, 5'_PMB), 7.17 (т, 1H, $J=8.1$ Hz, H-5'), 6.93 (дд, 1H, $J=7.9, 2.0$ Hz, H-6'), 6.89 (д, 1H, $J=2.2$ Hz, H-2'), 6.88 (д, 2H, $J=8.8$ Hz, 2'_PMB, 6'_PMB), 6.77 (дд, 1H, $J=8.3, 2.5$ Hz, H-4'), 5.71 (дд, 1H, $J=15.3, 7.9$ Hz, H-13), 5.65 (дд, 1H, $J=15.3, 5.9$ Hz, H-14), 5.58 (кв, 1H, $J=6.1, 4.4$ Hz, H-15), 5.37 – 5.32 (м, 1H, H-5), 5.32 – 5.26 (м, 1H, H-6), 5.08 (т, 1H, $J=5.2$ Hz, H-9), 5.02 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{-PMB}$), 4.90 (тд, 1H, $J=9.0, 7.6,$

4.3 Hz, H-11), 4.05 (дд, 1H, $J=10.1$, 6.1 Hz, H-16'), 4.00 (дд, 1H, $J=10.1$, 4.4 Hz, H-16''), 3.80 (с, 3H, Me_PMB), 2.59 (дт, 1H, $J=12.1$, 7.9 Hz, H-12), 2.52 (ддд, 1H, $J=15.9$, 9.0, 5.7 Hz, H-10''), 2.29 (т, 2H, $J=7.5$ Hz, H-2), 2.08 (с, 3H, Me_Ac), 2.04 (с, 3H, Me_Ac), 2.01 (с, 3H, Me_Ac), 1.96 (пент, 1H, $J=7.5$ Hz, H-3), 1.68 (дт, 1H, $J=15.9$, 5.2, 4.3 Hz, H-10'). Спектр ЯМР ^{13}C (126 MHz, CDCl_3), δ , м.д.: 173.35 (C1), 170.59 (CO_Ac), 170.38 (CO_Ac), 169.99 (CO_Ac), 159.63 (C4'_PMB), 159.19 (C1'), 134.92 (C3'), 134.66 (C14), 130.28 (C5), 130.06 (C2'_PMB, C6'_PMB), 128.16 (C1'_PMB), 127.78 (C6), 127.27 (C13), 121.40 (C5'), 115.18 (C6'), 113.95 (C3'_PMB, C5'_PMB), 113.09 (C4'), 77.65 (C11), 74.28 (C9), 71.77 (C15), 69.23 (C16), 65.96 (CH2_PMB), 55.29 (Me_PMB), 52.02 (C12), 47.47 (C8), 38.94 (C10), 30.93 (C2), 26.57 (C4), 24.89 (C7), 24.69 (C3), 21.19 (Me_Ac), 21.12 (Me_Ac), 21.05 (Me_Ac)

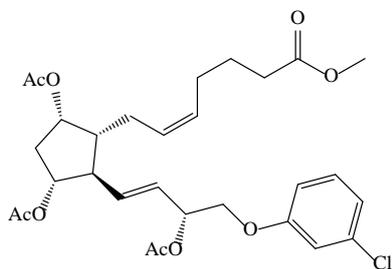
3.4.6 Параметоксибензиловый эфир 9 α ,11 α -диацетокси-15-дезоксипро-*ста*-триеновой кислоты (51)



К раствору 50 мг (0.0745 ммоль) триацетата **50** в 5 мл CH_2Cl_2 добавили 9 мг $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ и реакционную массу перемешивали 20 минут. К полученному раствору добавили 4 мг ТЕВАВ и 49.6 мг (0.261 ммоль) монокристаллогидрата рTsOH. После перемешивания в течении дополнительных 10 минут, к реакционной массе добавили 5 мл. 1M раствора NaOH и реакционную массу интенсивно перемешивали 6 часа. Образование продукта контролировали методом ТСХ. После чего слои разделяли, водный экстрагировали хлористым метиленом. Объединенные органические слои промывали дистиллированной водой и насыщенным раствором NaCl. Остаток сушили над Na_2SO_4 , упаривали в вакууме водоструйного насоса и остаток хроматографировали на SiO_2 . Продукт получен в виде бесцветного масла. $R_f = 0,57$ (ПЭ: ЭА = 7:3). Выход 22 мг, 51%. Спектр ЯМР ^1H (500 MHz, CDCl_3), δ , м.д.: 7.27 (д, 3H, $J=8.6$ Hz, 3'_PMB, 5'_PMB), 7.23 (т, 1H, $J=8.1$ Hz, H-5'), 7.07 – 7.03 (м, 1H, H-6''), 7.02 (д, 1H, $J=2.2$ Hz, H-2'), 6.92 – 6.89 (м, 1H, H-4''), 6.88 (д, 2H, $J=8.6$ Hz, 2'_PMB, 6'_PMB), 6.56 (дд, 1H, $J=15.4$, 10.9 Hz, H-14), 6.28 (д, 1H, $J=6.1$ Hz, H-16),

5.53 (дд, 1H, $J=15.4, 9.0$ Hz, H-13), 5.49 (дд, 1H, $J=10.9, 6.1$ Hz, H-15), 5.38 – 5.33 (м, 1H, H-6), 5.33 – 5.27 (м, 1H, H-5), 5.08 (т, 1H, $J=5.8, 4.9$ Hz, H-9), 5.03 (с, 2H, CH₂_PMB), 4.90 (ддд, 1H, $J=9.0, 7.6, 4.4$ Hz, H-11), 3.80 (с, 3H, Me_PMB), 2.65 (дт, 1H, $J=12.2, 8.4$ Hz, H-8), 2.55 (ддд, 1H, $J=15.8, 9.0, 5.8$ Hz, H-10'''), 2.29 (т, 2H, $J=7.7$ Hz, H-2), 2.13 (т, 2H, $J=8.4$ Hz, H-7), 2.07 (кв, 1H, $J=7.2$ Hz, H-4), 2.04 (с, 3H, Me_Ac), 2.02 (с, 3H, Me_Ac), 1.98 (ддд, 1H, $J=12.2, 9.0, 7.6$ Hz, H-12), 1.69 (дт, 1H, $J=15.8, 4.9, 4.4$ Hz, H-10'), 1.65 (пент, 1H, $J=7.7$ Hz, H-3). Спектр ЯМР ¹³C (126 MHz, CDCl₃), δ, м.д.: 173.40 (C1), 170.81 (CO_Ac), 170.45 (CO_Ac), 159.60 (C4'_PMB), 157.81 (C1'), 139.45 (C16), 135.04 (C3'), 132.54 (C14), 130.43 (C5), 130.05 (C2'_PMB, C6'_PMB), 129.89 (C5'), 128.64 (C1'_PMB), 128.00 (C6), 124.83 (C13), 123.07 (C15), 116.89 (C4'), 114.61 (C6'), 113.93 (C3'_PMB, C5'_PMB), 112.55 (C2'), 78.02 (C11), 74.32 (C9), 65.96 (CH₂_PMB), 55.26 (Me_PMB), 52.60 (C12), 47.81 (C8), 39.08 (C10), 33.72 (C2), 26.57 (C4), 24.88 (C7), 24.70 (C3), 21.20 (Me_Ac), 21.12 (Me_Ac).

3.4.5 Метилловый эфир 9α,11α,15α-триацетокси-16-(3-хлорфенокси)-17,18,19,20-тетранор-(5Z,13E)-простаглиндиновой кислоты (52)

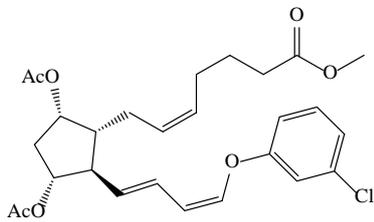


К перемешиваемому раствору 300 мг (0.684 ммоль) метилового эфира клопростенола **1** в 6 мл пиридина добавляли 7 мг (0.06 ммоль) DMAP и 0.645 мл (6.835 ммоль) уксусного ангидрида. Массу перемешивали 12 ч, затем добавляли 5 мл воды, перемешивали еще 2 ч.

Полученную массу растворяли в 15 мл этилацетата и промывали 1M раствором HCl. Органические фракции объединили, сушили над MgSO₄ и упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на SiO₂. Продукт получен в виде бесцветного масла. R_f = 0,47 (ПЭ: ЭА = 7:3). Выход 344 мг, 89%. Спектр ЯМР ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ, м.д.: 7.17 (т, 1H, $J=8.1$ Hz, H-5'), 6.93 (дд, 1H, $J=7.9, 2.0$ Hz, H-6'), 6.89 (д, 1H, $J=2.2$ Hz, H-2'), 6.77 (дд, 1H, $J=8.3, 2.5$ Hz, H-4'), 5.71 (дд, 1H, $J=15.3, 7.9$ Hz, H-13), 5.65 (дд, 1H, $J=15.3, 5.9$ Hz, H-14), 5.58 (кв, 1H, $J=6.1, 4.4$ Hz, H-15), 5.37 – 5.32 (м, 1H, H-5), 5.32 – 5.26 (м, 1H, H-6), 5.08 (т, 1H, $J=5.2$ Hz, H-9), 4.90 (тд, 1H, $J=9.0, 7.6, 4.3$ Hz, H-11), 4.05 (дд, 1H, $J=10.1, 6.1$ Hz, H-16'), 4.00 (дд, 1H, $J=10.1, 4.4$ Hz, H-16''), 3.65 (с, 3H, Me), 2.59 (дт, 1H, $J=12.1, 7.9$ Hz, H-12), 2.52 (ддд, 1H,

$J=15.9, 9.0, 5.7$ Hz, H-10"), 2.29 (т, 2H, $J=7.5$ Hz, H-2), 2.08 (с, 3H, Me_Ac), 2.04 (с, 3H, Me_Ac), 2.01 (с, 3H, Me_Ac), 1.96 (пент, 1H, $J=7.5$ Hz, H-3), 1.68 (дт, 1H, $J=15.9, 5.2, 4.3$ Hz, H-10'). Спектр ЯМР ^{13}C (126 MHz, CDCl_3), δ , м.д.: 173.35 (C1), 170.59 (CO_Ac), 170.38 (CO_Ac), 169.99 (CO_Ac), 159.19 (C1'), 134.92 (C3'), 134.66 (C14), 130.28 (C5), 127.78 (C6), 127.27 (C13), 121.40 (C5'), 115.18 (C6'), 113.09 (C4'), 77.65 (C11), 74.28 (C9), 71.77 (C15), 69.23 (C16), 52.17 (Me), 52.02 (C12), 47.47 (C8), 38.94 (C10), 30.93 (C2), 26.57 (C4), 24.89 (C7), 24.69 (C3), 21.19 (Me_Ac), 21.12 (Me_Ac), 21.05 (Me_Ac)

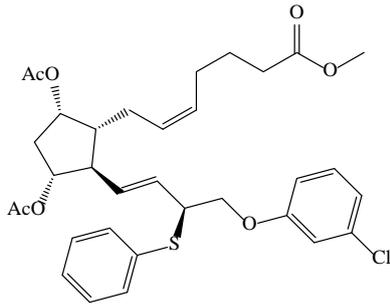
3.4.6 Метилловый эфир 9 α ,11 α -диацетокси-15-дезоксипро-16-(3-хлорфенокси)-17,18,19,20-тетранор-(5Z,13E,15Z)-простатриеновой кислоты (53)



К раствору 50 мг (0.089 ммоль) триацетата **52** в 5 мл абсолютного ТГФ добавили 3 мг $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ и реакционную массу перемешивали 20 минут. К раствору 59 мг (0.310 ммоль) монокристаллогидрата $p\text{TsOH}$ в 5 мл абсолютного ТГФ добавили 25 мг (0.619 ммоль) NaN и реакционную массу перемешивали 20 минут. После объединения реакционных масс кипятили 12 часов с обратным холодильником. Образование продукта контролировали методом ТСХ. Реакционную массу упаривали при пониженном давлении, остаток растворяли в CH_2Cl_2 и промывали дистиллированной водой. Остаток сушили над Na_2SO_4 , упаривали в вакууме водоструйного насоса и остаток хроматографировали на SiO_2 . Продукт получен в виде бесцветного масла. $R_f = 0,51$ (ПЭ: ЭА = 7:3). Выход 30 мг, 67%. Спектр ЯМР ^1H (500 MHz, CDCl_3), δ , м.д.: 7.23 (т, 1H, $J=8.1$ Hz, H-5'), 7.07 – 7.03 (м, 1H, H-6"), 7.02 (д, 1H, $J=2.2$ Hz, H-2'), 6.92 – 6.89 (м, 1H, H-4"), 6.56 (дд, 1H, $J=15.4, 10.9$ Hz, H-14), 6.28 (д, 1H, $J=6.1$ Hz, H-16), 5.53 (дд, 1H, $J=15.4, 9.0$ Hz, H-13), 5.49 (дд, 1H, $J=10.9, 6.1$ Hz, H-15), 5.38 – 5.33 (м, 1H, H-6), 5.33 – 5.27 (м, 1H, H-5), 5.08 (т, 1H, $J=5.8, 4.9$ Hz, H-9), 4.90 (ддд, 1H, $J=9.0, 7.6, 4.4$ Hz, H-11), 3.65 (с, 3H, Me), 2.65 (дт, 1H, $J=12.2, 8.4$ Hz, H-8), 2.55 (ддд, 1H, $J=15.8, 9.0, 5.8$ Hz, H-10"), 2.29 (т, 2H, $J=7.7$ Hz, H-2), 2.13 (т, 2H, $J=8.4$ Hz, H-7), 2.07 (кв, 1H, $J=7.2$ Hz, H-4), 2.04 (с, 3H, Me_Ac), 2.02 (с, 3H, Me_Ac), 1.98 (ддд, 1H, $J=12.2, 9.0, 7.6$ Hz, H-12), 1.69 (дт, 1H, $J=15.8, 4.9, 4.4$ Hz, H-10'), 1.65 (пент, 1H, $J=7.7$ Hz, H-3). Спектр ЯМР

^{13}C (126 MHz, CDCl_3), δ , м.д.: 173.40 (C1), 170.81 (CO_Ac), 170.45 (CO_Ac), 157.81 (C1'), 139.45 (C16), 135.04 (C3'), 132.54 (C14), 130.43 (C5), 129.89 (C5'), 128.00 (C6), 124.83 (C13), 123.07 (C15), 116.89 (C4'), 114.61 (C6'), 112.55 (C2'), 78.02 (C11), 74.32 (C9), 53.69 (Me), 52.60 (C12), 47.81 (C8), 39.08 (C10), 33.72 (C2), 26.57 (C4), 24.88 (C7), 24.70 (C3), 21.20 (Me_Ac), 21.12 (Me_Ac).

3.4.7 9 α ,11 α ,-диацетокси-15 β -фенилтио-16-(3-хлорфенокси)-17,18,19,20-тетранор-(5Z,13E)-простагландиновая кислота (54)



К раствору 50 мг (0.089 ммоль) триацетата **52** в 5 мл абсолютного ТГФ добавили 3 мг $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ и реакционную массу перемешивали 20 минут. К раствору 34 мг (0.310 ммоль) PhSH в 5 мл абсолютного ТГФ добавили 25 мг (0.619 ммоль) NaH и реакционную массу перемешивали 20 минут. После объединения реакционных масс кипятили 12 часов с обратным холодильником. Образование продукта контролировали методом ТСХ. Реакционную массу упаривали при пониженном давлении, остаток растворяли в CH_2Cl_2 и промывали дистиллированной водой. Остаток сушили над Na_2SO_4 , упаривали в вакууме водоструйного насоса и остаток хроматографировали на SiO_2 . Продукт получен в виде бледно-желтого масла. $R_f = 0,33$ (ПЭ: ЭА = 7:3). Выход 24 мг, 44%.

Спектр ЯМР ^1H (500 MHz, CDCl_3), δ , м.д.: 7.67 (ддд, 2H, $J=12.0, 7.6, 1.4$ Hz, H-2", H-6"), 7.55 (тд, 1H, $J=7.6, 1.4$ Hz, H-4"), 7.46 (тд, 2H, $J=7.6, 2.8$ Hz, H-3", H-5"), 7.20 (т, 1H, $J=8.2$ Hz, H-5'), 6.95 (дд, 1H, $J=8.5, 1.4$ Hz, H-6'), 6.92 (т, 1H, $J=2.2$ Hz, H-2'), 6.81 (дд, 1H, $J=8.7, 2.9$ Hz, H-4'), 5.73 (дд, 1H, $J=15.4, 7.8$ Hz, H-13), 5.68 (дд, 1H, $J=15.4, 5.1$ Hz, H-14), 5.42 – 5.32 (м, 2H, H-5, H-6), 5.12 (тд, 1H, $J=5.8, 4.6, 1.5$ Hz, H-9), 4.92 (ддд, 1H, $J=9.0, 7.4, 4.4$ Hz, H-11), 4.52 (тд, 1H, $J=7.1, 5.1, 3.7$ Hz, H-15), 3.98 (дд, 1H, $J=9.4, 3.7$ Hz, H-16'), 3.89 (дд, 1H, $J=9.4, 7.1$ Hz, H-16"), 3.66 (с, 3H, Me), 2.60 (дт, 1H, $J=12.0, 7.8, 7.4$ Hz, H-12), 2.54 (ддд, 1H, $J=15.7, 9.0, 5.8$ Hz, H-10"), 2.30 (т, 2H, $J=7.2$ Hz, H-2), 2.20 (дт, 1H, $J=14.3, 4.9$ Hz, H-7'), 2.10 (дт, 1H, $J=14.3, 4.9$ Hz, H-7"), 2.07 (с, 3H, Me_OAc), 2.01 (кв, 2H, $J=7.6$ Hz, H-4), 2.01 (с, 3H, Me_OAc), 1.69 (дт, 1H, $J=15.7, 4.4, 1.5$ Hz, H-10'), 1.66 (пент.д, 2H, $J=7.4, 2.5$ Hz, H-

3), 1.63 (д.кв, 1H, $J=12.0, 4.9$ Hz, H-8). Спектр ЯМР ^{13}C (126 MHz, CDCl_3), δ , м.д.: 174.19 (C1), 170.67 (CO_Ac), 170.41 (CO_Ac), 159.30 (C1'), 134.93 (C3'), 132.99 (C14), 132.16 (C4"), 132.08 (C2", C6"), 131.97 (C3", C5"), 130.28 (C5), 130.00 (C2'), 128.47 (C13), 127.99 (C6), 121.38 (C5'), 115.15 (C6'), 113.14 (C4'), 77.75 (C11), 74.17 (C9), 71.99 (C16), 70.59 (C15), 52.19 (C12), 51.59 (Me), 47.74 (C8), 38.96 (C10), 33.28 (C2), 26.53 (C7), 24.75 (C4), 24.66 (C3), 21.19 (Me_OAc), 21.08 (Me_OAc).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках диссертационной работы на примере аналога природного простагландина $\text{PGF}_{2\alpha}$ клопростенола разработаны имеющие общий характер в ряду простагландинов превращения PG F-типа в соответствующие E- и J- PG (F/I,E – переходы). Осуществлены синтезы 9 β -фтор аналогов клопростенола, выделены аномальные продукты C8 α,β - фторирования диэтиламинотрифторидом. В 16-(*m*-хлорфенокси)- PGJ_2 исследована реакция сдвига 13,14-двойной связи. Установлено образование нежелательного 12*Z*-изомера вместе с целевым 12*E*-изомером 16-(*m*-хлорфенокси)- Δ^{12} - PGJ_2 . Проведена оптимизация реакции стереоселективного генерирования системы диеновых связей в переходе от PGJ_2 к 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ - PGJ_2 типа аналогу клопростенола. В подходах к целевым молекулам разработаны методы селективной защиты и дифференцирования гидроксильных групп в 9,11 и 15 положениях клопростенола, выполнен подбор условий мягкого гидролиза сложноэфирной группы в метиловом эфире E-типа аналога клопростенола.

В итоге из клопростенола получено 3 новых фторзамещенных аналога – 8 α -, 8 β - и 9 β -фтор производные, 3 новых кросс-сопряженных циклопентеноновых аналога, метиловый эфир 16-(*m*-хлорфенокси)- PGE_2 , который проявил более высокие утеротонические свойства. Таким образом, среди полученных 16-(*m*-хлорфенокси)-PG есть перспективные для применения в терапии глаукомы (F-замещенные PG), использования в гинекологии (PGE) и потенциальные противораковые соединения (15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ - PGJ_2).

ВЫВОДЫ

1. На примере известного аналога простагландина $\text{PGF}_{2\alpha}$ клопростенола проведены синтетические изыскания по модифицированию (введение атома F) и имеющие общий характер в ряду простагландинов переходы от F-типа PG к J- и E-типа простагландинам.
2. Разработаны практичные варианты селективной блокировки гидроксильных групп в базисной тригидроксикислоте – клопростеноле. Контролируемым силилированием метилового эфира клопростенола в системе $\text{TBDPSCl}/\text{ImH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ получено ключевое в синтезе E-типа PG 11,15-бис-OTBDPS производное метилового эфира клопростенола. Исходя из циклического 9,11-фенилборонатного эфира метилового эфира клопростенола, через стадии 15-OTBDMS производного, селективного превращения последнего в 11-OTES эфир действием триэтилсилилморфолина, мезилирования свободной 9-OH группы и селективного гидролиза 11-OTES защитной группы синтезирован использованный в подходах к PGJ блок – метиловый эфир 11 α -гидрокси-9 α -мезилокси-15 α -трет-бутилдиметилсилилокси-16-(*m*-хлорфеноксид)-проста-5*Z*,13*E*-простадиеновой кислоты.
3. При изучении реакции 11,15-бис-OTBDPS производного метилового эфира клопростенола с диэтиламиносульфотрифторидом выделены и охарактеризованы ожидаемый 9 β -F и аномальные стереоизомерные при четвертичном атоме углерода 8 α,β -F простагландины, предложен возможный путь образования последних через $\Delta^{8,9}$ -производное клопростенола.
4. Метиловый эфир клопростенола в 5 стадий через 11,15-бис-OTBDPS производное трансформирован в соответствующие E-типа представители, проявившие утеротоническую активность. Результаты исследований однозначно свидетельствуют о влиянии структурных изменений в клопростеноле (окисление гидроксильной группы при C-9 до карбонильной – F/E-переход) на утеротоническую активность.

5. Изучены условия “сдвига” Δ^{13} -двойной связи в PGJ₂ типа 15-OTBDPS производном метилового эфира клопростенола в сопряжение с C11 кетогруппой. Показано, что в системе pTSA/CH₂Cl₂ селективно образуется соответствующее 13E-производное клопростенола, а система DABCO/MeOH приводит к 12,13-E,Z-изомерной смеси.
6. В синтезе 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ производного клопростенола использовали соответствующее J-типа 15-OTBDMS производное клопростенола, которое после снятия силановой защитной группы и отщепления гидроксильной функции при C15 по Бёрджессу (Burgess) превращали в целевую молекулу.
7. Исследованиями на цитотоксичность синтезированных кросс-сопряженных циклопентеноновых простагландинов выявлены наиболее активные соединения - Δ^{12} -PGJ₂ и 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ типа производные метилового эфира клопростенола.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

A549	–	клеточная линия карциномы легкого человека
AA	–	арахидоновая кислота
AcOH	–	уксусная кислота
AIBN	–	азобисизобутиронитрил
AUC	–	величина сокращений
CDI	–	карбодиимидазол
ChkRED20	–	NADH-зависимая кеторедуктаза, идентифицированная из генома <i>Chryseobacterium sp</i>
CHMORhodo1	–	изогексанонмонооксигеназа, найденная у <i>Rhodococcus</i>
COSY	–	гомоядерная корреляционная спектроскопия
COX	–	циклооксигеназа
cyPG	–	циклопентеноновые простагландины
DABCO	–	1,4-дiazобидицикло[2.2.2]октан
DACH	–	диаминоциклогексан
DAST	–	диэтиламиносульфотрифторид
dba	–	добензилиденацетон
DBU	–	диазабидициклоундецен
DCC	–	N,N'-дициклогексилкарбодиимид
DDQ	–	2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон
DIP-Cl	–	диизопинокамфеилхлороборан
DMAP	–	диметиламинопиридин
DMP	–	десс-мартина перйодинан
EC ₅₀	–	полумаксимальная эффективная концентрация
ER	–	эндоплазматический ретикулум
EtOH	–	этиловый спирт
FAD	–	флавин аденин динуклеотид
GDH	–	глутамат дигидрогеназа
GSH	–	глутатион
HEK293	–	клеточная линия эмбриональной почки человека

HepG2	–	клеточная линия гепатоцеллюлярной карциномы человека
IBX	–	2-йодобензойная кислота
ImH	–	имидазол
Jurkat	–	клеточная линия Т-лимфоцитов человека
LDA	–	литийдиизопропиламид
LLS	–	самая длинная линейная последовательность
MCF-7	–	эпителиоподобная клеточная линия
Me-CBS	–	(R)-2-метил-Кори Бакши Шибата- оксазаборолидин
MeCN	–	ацетонитрил
MeOH	–	метанол
NADP+	–	никотинамидадениндинуклеотидфосфат
NMO	–	N-оксид N-метилморфолина
NOESY	–	корреляции между ядерными спинами с помощью ядерной кросс-релаксации Оверхаузера
PCC	–	пиридиний хлорхромат
PG	–	простагландин
PLA2	–	фосфолипаза A2
PTC	–	катализатор межфазного переноса
pTSA	–	паратолуолсульфокислота
Pu	–	пиридин
R-NOBIN	–	(R)-(+)-2'-амино-1,1'-бинафтален-2-ол
rt	–	комнатная температура
SH-SY5Y	–	сублинию клеточной линии нейробластомы SK-N-SH
SK-N-SH	–	клеточная линия нейробластомы человека
TCCA	–	трихлороизоциануровая кислота
TEMPO	–	(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил
TPAP	–	перрутенат тетрапропиламмония
TXA ₂	–	тромбоксан A ₂
АДФ	–	аденозиндифосфат
АТФ	–	аденозинтрифосфат

ВЭЖХ	–	высокоэффективная жидкостная хроматография
ДИБАГ	–	диизобутилалюминий гидрид
ДМСО	–	диметилсульфоксид
ДМФА	–	диметилформамид
ДМЭ	–	диметоксиэтан
ИК	–	инфракрасная спектроскопия
КССВ	–	константа спин-спинового взаимодействия
МТБЭ	–	метилтретбутиловый эфир
ТБАФ	–	тетрабутиламмоний фторнистый
ТГФ	–	тетрагидрофуран
ТСХ	–	тонкослойная хроматография
ТЭА	–	триэтиламин
ЭА	–	этилацетат
ЯМР	–	ядерный магнитный резонанс

ЛИТЕРАТУРА

1. Щербина, Л.А. Применение простагландинов для подготовки к родам и регуляции родовой деятельности / Л.А. Щербина, Т.У. Кузьминых, В.В. Абрамченко. – DOI 10.17816/JOWD88081 // Журнал акушерства и женских болезней. – 1999. – Т. 48, № 2. – С.35-38.
2. Aoki, T. Prostaglandins and chronic inflammation / T. Aoki, S. Narumiya. – DOI 10.1016/j.tips.2012.02.004 // Trends. Pharmacol. Sci. – 2012. – V. 33, № 6. – P.304-311.
3. Regulatory functions of the vascular endothelium / J.R. Vane, E.E. Änggård, R.M. Botting . – DOI 10.1056/NEJM199007053230106 // N. Engl. J. Med. – 1990. – V. 323, № 1. – P.27-36.
4. Hanna, V.S. Synopsis of arachidonic acid metabolism: A review / V.S. Hanna, E.A.A. Hafez . – DOI 10.1016/j.jare.2018.03.005 // J. Adv. Res. – 2018. – V. 11. – P.23-32.
5. Neuroinflammation and J₂ prostaglandins: Linking impairment of the ubiquitin-proteasome pathway and mitochondria to neurodegeneration / M.E. Figueiredo-Pereira, P. Rockwell, T. Schmidt-Glenewinkel, P. Serrano . – DOI 10.3389/fnmol.2014.00104// Front. Mol. Neurosci. – 2015. – V. 7. – P.1-20.
6. Hirata, F. Viewing the born model for ion hydration through a microscope / F. Hirata, P. Redfern, R.M. Levy . – DOI 10.1002/QUA.560340716 // Int. J. Quantum Chem – 1988. – V. 34. – P.179–190.
7. Absolute Configuration of the Prostaglandins / D.H. Nugteren, D.A. Van Dorp, S. Bergström [et.al.] . – DOI 10.1038/212038a0 // Nature. – 1966. – V. 212, № 5057. – P.38-39.
8. Hamberg, M. On the specificity of the oxygenation of unsaturated fatty acids catalyzed by soybean lipoxidase / M. Hamberg, B. Samuelsson . – DOI 10.1016/S0021-9258(18)99432-9 // J. Biol. Chem. – 1967. – V. 242, № 22. – P.5329-5335.
9. Japanese evaluated nuclear data library version 3 revision-3: jendl-3.3 / K. Shibata, T. Kawano, T. Nakagawa [et.al.] . – DOI 10.1080/18811248.2002.9715303 // J. Nucl. Sci. Technol. – 2002. – V. 39, № 11. – P.1125-1136.

10. Smith, W.L. Enzymes of the cyclooxygenase pathways of prostanoid biosynthesis / W.L. Smith, Y. Urade, P.J. Jakobsson . – DOI 10.1021/cr2002992 // Chem. Rev. – 2011. – V. 111, № 10. – P.5821-5865.
11. Eling, T.E. Pulmonary biosynthesis and metabolism of prostaglandins and related substances / T.E. Eling, A.I. Ally . – DOI 10.1289/ehp.8455159 // Environ. Health Perspect. – 1984. – V. 55. – P.159-168.
12. Prostaglandins in the regulation of circulation and blood pressure / P. Säynävalampi, M.L. Pyykönen, P. Ylitalo, H. Vapaatalo // Medical biology. – 1979. – V. 57, № 3. – P.152-164.
13. Effects of the prostaglandins on the uterus. Prostaglandins and uterine contractility / M. Bygdeman, K. Bremme, A. Gillespie, V. Lundström . – DOI 10.3109/00016347909157787// Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 1979. – V. 87, № 87. – P.33-38.
14. Простагландины и их аналоги в репродукции животных и человека / Г. А. Толстиков, М. С. Мифтахов, Д. Н. Лазарева [и др.]; под редакцией В.А. Кулавского. – Уфа: БНЦ УрО АН СССР, 1989.– 400с.
15. Synthesis and gastrointestinal pharmacology of some 15- and 16- modified (\pm)-11-deoxyprostaglandins / A.K. Banerjee, B.J. Broughton, T.S.Burton [et.al.] . – DOI 10.1016/0090-6980(78)90184-3 // Prostaglandins. – 1978. – V. 16, № 4. – P.541-554.
16. Uterine stimulant action of some ω -chain modified (+)-11-deoxyprostaglandins / B.J. Broughton, M.P.L. Caton, A.J. Christmas [et.al.] . – DOI 10.1016/0090-6980(81)90053-8 // Prostaglandins. – 1981. – V. 22, № 1. – P.53-64.
17. Alm, A. Latanoprost in the treatment of glaucoma / A. Alm . – DOI 10.2147/OPTH.S59162 // Clin. Ophthalmol. – 2014. – V. 8. – P.1967.
18. Zhang, X.L. Efficacy of travoprost for the treatment of patients with glaucoma / X.L. Zhang, L. Qin . – DOI 10.1097/MD.0000000000016526 // Medicine. – 2019. – V. 98, № 29. – P.1967.
19. Cantor, L.B. An update on bimatoprost in glaucoma therapy / L.B. Cantor . – DOI 10.1517/14656566.3.12.1753 // Expert Opin. Pharmacother. – 2002. – V. 3, № 12. – P.1753-1762.

20. Mina, B.P. Tafluprost: A novel prostaglandin analog for treatment of glaucoma / B.P. Mina . – DOI 10.1007/s12325-011-0055-8 // Adv. Ther. – 2011. – V. 28, № 9. – P.707-715.
21. Straus, D.S. Cyclopentenone prostaglandins: new insights on biological activities and cellular targets / D.S. Straus, C.K. Glass . – DOI 10.1002/med.1006 // Med. Res. Rev. – 2001. – V. 21, № 3. – P.185-210.
22. Mechanism of Action of OnabotulinumtoxinA in Chronic Migraine: A Narrative Review / R. Burstein, A.M. Blumenfeld, S.D. Silberstein [et.al.] . – DOI 10.1111/head.13849 // Headache. – 2020. – V. 60, № 7. – P.1259-1272.
23. Лоза, В.В. Кросс-сопряженные циклопентеноновые простагландины. Последние достижения / В.В. Лоза, А.М. Гимазетдинов, М.С. Мифтахов . – DOI 10.1134/S1070428018110015 // Журн. орг. химии. – 2019. – V. 54, № 11. – P.1575-1620.
24. Vijendhar, K. A facile and efficient synthesis of (15R)-latanoprost from chiral precursor Corey lactone diol / K. Vijendhar, B. Srinivas, S. Boodida . – DOI 10.1007/s12039-015-0963-2 // J. Chem. Sci. – 2015. – V. 127, № 11. – P.2023-2028.
25. An improved and efficient process for the preparation of (+)-cloprostenol / Y. Chen, H. Yan, H.X. Chen [et.al.] . – DOI 10.1002/chir.22457 // Chir. – 2015. – V. 27, № 6. – P.392-396.
26. Corey, E.J. A total synthesis of prostaglandin F₂-alpha (dl) from 2-oxabicyclo[3.3.0]oct-6-en-3-one / E.J. Corey, R. Noyori . – DOI 10.1016/s0040-4039(00)61816-6 // Tetrahedron Lett. – 1970. – V. 11, № 4. – P.311-313.
27. Corey, E.J. Pyridinium chlorochromate. An efficient reagent for oxidation of primary and secondary alcohols to carbonyl compounds / E.J. Corey, J.W. Suggs . – DOI 10.1016/S0040-4039(00)75204-X // Tetrahedron Lett. – 1975. – V. 16, № 31. – P.2647-2650.
28. Uyanik, M. 2-iodoxybenzenesulfonic acid as an extremely active catalyst for the selective oxidation of alcohols to aldehydes, ketones, carboxylic acids, and enones with oxone / M. Uyanik, M. Akakura, K. Ishihara . – DOI 10.1021/ja807110n // J. Am. Chem. Soc. – 2009. – V. 131, № 1. – P.251-262.

29. Prostaglandin photoaffinity probes: synthesis and biological activity of azide-substituted 16-phenoxy- and 17-phenyl-PGF_{2α} prostaglandins / K. Kawada, E.K. Dolence, H. Morita [et.al.] . – DOI 10.1021/jm00121a046 // J. Med. Chem. – 1989. – V. 32, № 1. – P.256-264.
30. Phenyl-substituted prostaglandins: potent and selective antiglaucoma agents / B. Resul, J. Stjerschantz, K. No [et.al.] . – DOI 10.1021/jm00054a008 // J. Med. Chem. – 1993. – V. 36, № 2. – P.243-248.
31. Eiichi S., Masaaki K., Tadashi N., Nobuaki M., Hideshi S., Yasushi M. Difluoroprostaglandin derivatives and their use. Патент США US5886035A. Опубли. 23.03.99
32. New reagents for stereoselective carbonyl reduction. Improved synthetic route to the primary prostaglandins / E.J. Corey, S.M. Albonico, U. Koelliker [et.al.] . – DOI 10.1021/ja00735a033 // J. Am. Chem. Soc. – 1971. – V. 93, № 6. – P.1491-1493.
33. Synthesis of [phenyl-2-3H]-travoprost: isopropyl ester prodrug of a selective prostaglandin FP receptor agonist / R. Selliah, A. Dantanarayana, K. Haggard [et.al.] . – DOI 10.1002/jlcr.441 // J. Labelled Compd. Radiopharm. – 2001. – V. 44, № 3. – P.173-183.
34. Kalíková, K. HPLC method for enantioselective analysis of cloprostenol / K. Kalíková, E. Tesařová, Z. Bosáková . – DOI 10.1016/j.jpba.2007.06.016 // J. Pharm. Biomed. Anal. – 2008. – V. 46, № 5. – P.892-897.
35. Kučera, R. An asymmetric suzuki-miyaura approach to prostaglandins: Synthesis of tafluprost / R. Kučera, F.W. Goetzke, S.P. Fletcher . – DOI 10.1021/acs.orglett.0c00745 // Org. Lett. – 2020. – V. 22, № 8. – P.2991-2994.
36. Asymmetric suzuki-miyaura coupling of heterocycles via rhodium-catalysed allylic arylation of racemates / P. Schäfer, T. Palacin, M.Sidera, S.P. Fletcher . – DOI 10.1038/ncomms15762 // Nature Commun. – 2017. – V. 8, № 1. – P.1-12.
37. Trost, B.M. The asymmetric synthesis of (3S,4R,5S)-3-amino-4,5-0-isopropylidenedioxycyclopentene / B.M. Trost, M.T. Sorum . – DOI 10.1021/op0256111 // Org. Process Res. Dev. – 2003. – V. 7, № 3. – P.432-435.
38. Enantio- and diastereoselective suzuki-miyaura coupling with racemic bicycles / F.

- Wieland Goetzke, I. Mortimore, S.P. Fletcher [et.al.] . – DOI 10.1002/anie.201906478 // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2019. – V. 58, № 35. – P.12128-12132.
39. Rh(i)-catalyzed 1,4-conjugate addition of alkenylboronic acids to a cyclopentenone useful for the synthesis of prostaglandins / J.F. Syu, Y.T. Wang, K.C. Liu [et.al.] . – DOI 10.1021/acs.joc.6b01913 // *J. Org. Chem.* – 2016. – V. 81, № 22. – P.10832-10844.
40. A general catalyst controlled route to prostaglandin F_{2α} / L. Cunningham, S. Mishra, L. Matthews, S. P. Fletcher . – DOI 10.1021/acs.orglett.2c03718 // *Org. Lett.* – 2022. – V. 24, № 48. – P.8886-8889
41. Umekubo, N. Asymmetric synthesis of corey lactone and latanoprost / N. Umekubo, Y. Hayashi . – DOI 10.1002/ejoc.202001063 // *Eur. J. Org. Chem.* – 2020. – V. 2020, № 39. – P.6221-6227.
42. Bolze, P. Organocatalytic asymmetric synthesis of 5-(trialkylsilyl)cyclohex-2-enones and the transformation into useful building blocks / P. Bolze, G. Dickmeiss, K.A. Jørgensen . – DOI 10.1021/ol801392d // *Org. Lett.* – 2008. – V. 10, № 17. – P.3753-3756.
43. Angelaud, R. The dimethyl(1-phenylthio)cyclopropylsilyl group as a masked hydroxyl group / R. Angelaud, Y. Landais, C. Maignan . – DOI 10.1016/0040-4039(95)00679-7 // *Tetrahedron Lett.* – 1995. – V. 36, № 22. – P.3861-3864.
44. Horner-wadsworth-emmons reaction: Use of lithium chloride and an amine for base-sensitive compounds / M.A. Blanchette, W. Choy, J.T. Davis [et.al.] . – DOI 10.1016/S0040-4039(01)80205-7 // *Tetrahedron Lett.* – 1984. – V. 25, № 21. – P.2183-2186.
45. An improved synthesis of the selective EP4 receptor agonist ONO-4819 / C. Ohta, S.I. Kuwabe, T. Shiraishi [et.al.] . – DOI 10.1021/jo901497u // *J. Org. Chem.* – 2009. – V. 74, № 21. – P.8298-8308.
46. A unified strategy to prostaglandins: chemoenzymatic total synthesis of cloprostenol, bimatoprost, PGF_{2α}, fluprostenol, and travoprost guided by biocatalytic retrosynthesis / K. Zhu, M. Jiang, B. Ye [et.al.] . – DOI 10.1039/D1SC03237B // *Chem. Sci.* – 2021. – V. 12, № 30. – P.10362-10370.

47. Baeyer-Villiger monooxygenases: tunable oxidative biocatalysts / M.J.L.J. Fürst, A. Gran-Scheuch, F.S. Aalbers, M.W. Fraaije . – DOI 10.1021/acscatal.9b03396 // ACS Catalysis. – 2019. – V. 9, № 12. – P.11207-11241.
48. Access to a key building block for the prostaglandin family via stereocontrolled organocatalytic Baeyer-Villiger oxidation / K. Zhu, S. Hu, M.Liu [et.al.] . – DOI 10.1002/anie.201902371 // Angew. Chem. Int. Ed. – 2019. – V. 58, № 29. – P.9923-9927.
49. Rapid asymmetric reduction of ethyl 4-chloro-3-oxobutanoate using a thermostabilized mutant of ketoreductase ChKRED₂₀. / F.J. Zhao, X.Q. Pei, Z.Q. Ren, Z.L. Wu . – DOI 10.1007/s00253-015-7200-2 // Appl. Microbiol. Biotechnol. – 2015. – V. 100, № 8. – P.3567-3575.
50. Total synthesis of Δ^{12} -prostaglandin J₃: Evolution of synthetic strategies to a streamlined process / K.C. Nicolaou, K.K. Pulukuri, R. Yu [et.al.] . – DOI 10.1002/chem.201601449 // Chem. Eur. J. – 2016. – V. 22, № 25. – P.8559-8570.
51. Synthesis of (+)-vinblastine and its analogues / T. Miyazaki, S. Yokoshima, S. Simizu [et.al.] . – DOI 10.1021/ol702040y // Org. Lett. – 2007. – V. 9, № 23. – P.4737-4740.
52. Luche, J.L. Lanthanides in organic chemistry. 1. Selective 1,2 reductions of conjugated ketones / J.L. Luche . – DOI 10.1021/ja00475a040 // J. Am. Chem. Soc. – 1978. – V. 100, № 7. – P.2226-2227.
53. Acharya, H.P. Highly efficient total synthesis of Δ^{12} -PGJ₂, 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂, and their analogues / H.P. Acharya, Y. Kobayashi . – DOI 10.1016/j.tet.2006.01.051 // Tetrahedron. – 2006. – V. 62, № 14. – P.3329-3343.
54. Reoptimization of the organocatalyzed double aldol domino process to a key enal intermediate and its application to the total synthesis of δ^{12} -prostaglandin J₃ / A. Pelšs, N. Gandhamsetty, J.R. Smith [et.al.] . – DOI 10.1002/chem.201802498 // Chem. Eur. J. – 2018. – V. 24, № 38. – P.9542-9545.
55. Enantioselective total synthesis of beraprost using organocatalyst / S. Umemiya, D. Sakamoto, G. Kawauchi, Y. Hayashi . – DOI 10.1021/acs.orglett.7b00134 // Org. Lett. – 2017. – V. 19, № 5. – P.1112-1115.

56. Concise syntheses of Δ^{12} -prostaglandin J natural products via stereoretentive metathesis / J. Li, T.S. Ahmed, C. Xu [et.al.] . – DOI 10.1021/jacs.8b12816 // J. Am. Chem. Soc. – 2019. – V. 141, № 1. – P.154-158.
57. Coulthard, G. Stereocontrolled organocatalytic synthesis of prostaglandin PGF_{2 α} in seven steps / G. Coulthard, W. Erb, V.K. Aggarwal . – DOI 10.1038/nature11411 // Nature. – 2012. – V. 489, № 7415. – P.278-281.
58. Enantioselective synthesis of 4-heterosubstituted cyclopentenones / K. Ulbrich, P. Kreitmeier, T. Vilaivan, O. Reiser . – DOI 10.1021/jo400409f // J. Org. Chem. – 2013. – V. 78, № 8. – P.4202-4206.
59. Lee, J.E. Catalytic asymmetric boration of acyclic α,β -unsaturated esters and nitriles / J.E. Lee, J. Yun . – DOI 10.1002/anie.200703699 // Angew. Chem. Int. Ed. – 2008. – V. 47, № 1. – P.145-147.
60. Yadav, J.S. Stereoselective total synthesis of the marine macrolide sanctolide A / J.S. Yadav, B. Suresh, P. Srihari . – DOI 10.1002/ejoc.201500677 // Eur. J. Org. Chem. – 2015. – V. 2015, № 26. – P.5856-5863.
61. Roth, G.P. Reaction of paclitaxel and 10-desacetyl baccatin III with diethylamino sulfurtrifluoride / G.P. Roth, D.R. Marshall, S.H. Chen . – DOI 10.1016/0040-4039(95)00133-W // Tetrahedron Lett. – 1995. – V. 36, № 10. – P.1609-1612.
62. Ahmed, T.S. Fast-initiating, ruthenium-based catalysts for improved activity in highly E-selective cross metathesis / T.S. Ahmed, R.H. Grubbs . – DOI 10.1021/jacs.6b11330 // J. Am. Chem. Soc. – 2017. – V. 139, № 4. – P.1532-1537.
63. Fluorine containing analogues of cloprostenol / N.S. Vostrikov, V.V. Zagitov, S.P. Ivanov [et.al.] . – DOI 10.1016/j.jfluchem.2020.109552 // J. Fluor. Chem. – 2020. – V.235. – P. 109552.
64. Toris, C.B. The biology, pathology and therapeutic use of prostaglandins in the eye / C.B. Toris, V. Gulati . – DOI 10.2217/clp.11.42 // Clin. Lipidol. – 2017. – V. 6, № 5. – P.577-591.
65. Prostaglandin E₂ labour induction with intravaginal (minprostin) versus intracervical (prepidil) administration at term: randomized study of maternal and neonatal outcome and patient's perception using the osgood semantic differential scales / J. Reinhard, R.

- Rosler, J. Yuan [et.al.] . – DOI 10.1155/2014/682919// BioMed Res. Int. – 2014. – V. 2014. – P. 682919.
66. Трансформация клопростенола в производные E-типа и сравнительное изучение их утеротонической активности / В.В. Загитов, Н.С. Востриков, Т.А. Сапожникова, М.С. Мифтахов . – DOI 10.30906/0023-1134-2023-57-1-19-23 // Хим. фарм. ж. – 2023. – Т.57, №1. – С. 19-23.
67. 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂ inhibits osteolytic breast cancer bone metastasis and estrogen deficiency-induced bone loss / K.R. Kim, H.J. Kim, S.K. Lee [et.al.] . – DOI 10.1371/journal.pone.0122764 // PLoS One. – 2015. – V. 10, № 4. – P. e0122764.
68. 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂ induces COX-2 expression in human osteosarcoma cells through MAPK and EGFR activation involving reactive oxygen species / K. Kitz, W. Windischhofer, H.J. Leis [et.al.] . – DOI 10.1016/j.freeradbiomed.2010.12.039 // Free Radic. Biol. – 2011. – V. 50, № 7. – P.854-865.
69. Side-modified 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin D₂, precursor of corresponding PGJ₂. Synthesis from cloprostenol and anticancer activity / N.S. Vostrikov, I.F. Lobko, L. V. Spirikhin [et.al.] . – DOI 10.1016/j.mencom.2017.03.005 // Mend. Commun. – 2017. – V. 27, № 2. – P.125-127.
70. 16-Aryloxyprostaglandins: A new class of potent luteolytic agent / D. Binder, J. Bowler, E.D. Brown [et.al.] . – DOI 10.1016/s0090-6980(74)80044-4 // Prostaglandins. – 1974. – V. 6, № 1. – P.87-90.
71. Chemical F/J-Interconversion in the prostaglandin family: from cloprostenol to its Δ^{12} -J₂ and 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -J₂ derivatives / N.S. Vostrikov, V.V. Zagitov, A.N. Lobov [et.al.] . – DOI 10.1002/slct.202102556 // ChemistrySelect. – 2021. – V. 6, № 40. – P.11022-11028.
72. Yankee, E.W. (15S)-15-Methylprostaglandins / E.W. Yankee, G.L. Bundy . – DOI 10.1021/ja00765a078 // J. Am. Chem. Soc. – 1972. – V. 94, № 10. – P.3651-3652.
73. Insertion of phenyl isocyanate into monoand diaminosilanes / K. Kraushaar, M. Herbig, D. Schmidt [et.al.] . – DOI 10.1515/znb-2017-0149 // Z NATURFORSCH B. – 2017. – V. 72, № 11. – P.909-921.
74. A mild isomerization reaction for β,γ -unsaturated ketone to α,β -unsaturated ketone /

A.S.Y. Lee, M.C. Lin, S.H. Wang, L.S. Lin . – DOI 10.1002/jccs.200400058 // J. Chin. Chem. Soc. – 2004. – V. 51, № 2. – P.371-376.

75. Wuts, P.G.M. Greene's protective groups in organic synthesis / P.G.M. Wuts, T.W. Greene. – New York: Wiley, 2007. – 1108 P. – ISBN 9780471697541.

76. Selective deprotection of TBDMS alkyl ethers in the presence of TIPS or TBDPS phenyl ethers by catalytic $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ in methanol / D. González-Calderón, L.J. Benítez-Puebla, C.A. González-González [et.al.] . – DOI 10.1002/chin.201401044 // Tetrahedron Lett. – 2013. – V. 54, № 37. – P.5130-5132.

77. Khapli, S. Burgess reagent in organic synthesis / S. Khapli, S. Dey And, D. Mal . – DOI 10.1002/chin.200340261 // J Indian Inst Sci. – 2001. – V. 81, № 4. – P.461.

78. Methyl (S)-(5-methylidene-4-oxocyclopent-2-en-1-yl)acetate as a readily available pharmacologically important subunit of cross-conjugated cyclopentenone prostaglandins / N.S. Vostrikov, Z.R. Makaev, V.V.Zagitov [et.al.] . – DOI 10.1007/s11172-020-2796-5 // Russ. Chem. Bull. – 2020. – V. 69, № 3. – P.547-551.

79. Side-modified 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin D_2 , precursor of corresponding PGJ_2 . Synthesis from cloprostenol and anticancer activity / N.S. Vostrikov, I.F. Lobko, L.V. Spirikhin [et al.] . – DOI 10.1016/j.mencom.2017.03.005 // Mendeleev Commun. – 2017. – V. 27, № 2. – P. 125-127.

80. Востриков, Н.С. Новый 11,13-диеноновый аналог клопростенола / Н.С. Востриков, В.В. Загитов, М.С. Мифтахов . – DOI 10.1134/S0514749219100033 // Журн. орг. химии. – 2019. – Т. 55, №10. – С. 1506-1509.

81. Rosenthal, M.D. Effects of aristolochic acid on phospholipase A2 activity and arachidonate metabolism of human neutrophils / M.D. Rosenthal, B.S. Vishwanath, R.C. Franson . – DOI 10.1016/0005-2760(89)90299-3 // Biochim. Biophys. Acta. – 1989. – V. 23, № 1001. – P.1-8.

82. Synthesis of PGB_1 analogs by radical chain substitution reaction / R. Tamura, M. Kohno, S. Utsunomiya [et.al.] . – DOI 10.1021/jo00067a030 // J. Org. Chem. – 1993. – V. 58, № 27. – P. 7957.

83. Substitution of allylic acetates with sodium para-toluenesulfinate in aqueous media using allylpalladium chloride dimer and a water-soluble ligand as the catalytic system;

- electrospray ionisation mass spectrometry analysis / C. Chevrin, J.L. Bras, A. Roglans .
– DOI 10.1039/B613562E // New J. Chem. – 2007. – V. 31. – P. 121–126.
84. Гордон А., Форд Р. Спутник химика. М.: Мир, 1976. – С. 542.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Данные *in vitro* исследований цитотоксических свойств соединений **31** (VV71-0203-2), **41** (VV87-0707), **42** (VV88-2107), **43** (VV86-0607), **44** (VV84-2206-2), **46** (VV20-2512) на клеточных линиях условно-нормального (HEK293) и опухолевого происхождения (HepG2, SH-SY5Y, MCF7, A549, Jurkat).

«Утверждаю»

Директор Института биохимии и
генетики УФИЦ РАН

академик АН РБ, д.б.н., профессор

 Хуснутдинова Э.К.« » _____ 2021 г.

Заключение

Об изучении биологической активности аналогов кросс сопряжённых простагландинов Δ^{12} -PGJ₂ и 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ типа

Было проведено исследование по изучению влияния аналогов кросс сопряжённых простагландинов Δ^{12} -PGJ₂ и 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ типа на жизнеспособность клеточных линий условно-нормального и опухолевого происхождения.

Цитотоксические свойства соединения определяли *in vitro* с помощью витального красителя PrestoBlue® согласно протоколу изготовителя (Invitrogen, США). В работе использовали клеточные линии условно-нормального (Hek293 – линия эмбриональных почек человека) и опухолевого происхождения (SH-SY5Y – линия нейробластомы человека, MCF-7 – линия инвазивной аденокарциномы протоков молочной железы человека, A-549 – линия карциномы легкого человека). 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).

Клетки линии Hek293 высаживали по $25 \cdot 10^3$ клеток на лунку в 96-луночные планшеты в 100 мкл среды (DMEM, 10% FBS, 2 mM L-Glu, 50 мкг/мл гентамицин). После образования монослоя (~24 часа) добавляли вещества в концентрациях 1; 10; 100 мкМ (0,1% ДМСО), инкубировали 48 часов при 37°C, 5% CO₂. Клетки линии SH-SY5Y высаживали по $50 \cdot 10^3$ клеток на лунку в 96-луночные планшеты в 100 мкл среды (DMEM, 10% FBS, 2 mM L-Glu, 50 мкг/мл гентамицин). После образования монослоя (~24 часа) добавляли вещества в концентрациях 1; 10; 100 мкМ (0,1% ДМСО), инкубировали 48 часов при 37°C, 5% CO₂. Клетки линии HepG2 высаживали по $15 \cdot 10^3$ клеток на лунку в 96-луночные планшеты в 100 мкл среды (DMEM, 10% FBS, 2 mM L-Glu, 50 мкг/мл гентамицин). После образования монослоя (~24 часа) добавляли вещества в концентрациях 1; 10; 100 мкМ (0,1% ДМСО), инкубировали 48 часов при 37°C, 5% CO₂. Клетки линии MCF-7 высаживали по $12 \cdot 10^3$ клеток на лунку в 96-луночные планшеты в 100 мкл среды (DMEM, 10% FBS, 2 mM L-Glu, 50 мкг/мл гентамицин). После инкубации 24 часа, вещества добавляли в концентрациях 1; 10; 100 мкМ (0,1% ДМСО)

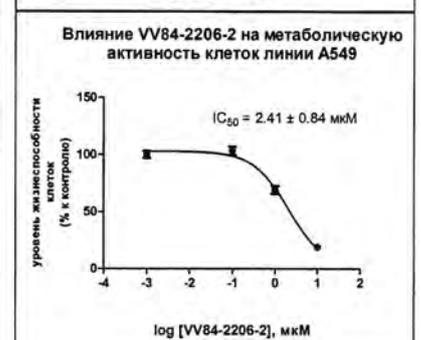
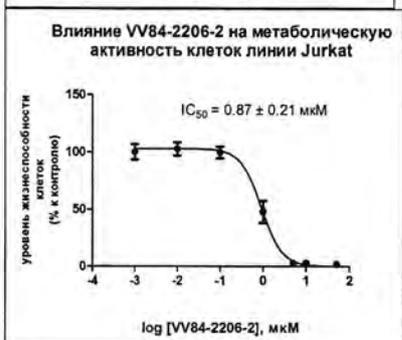
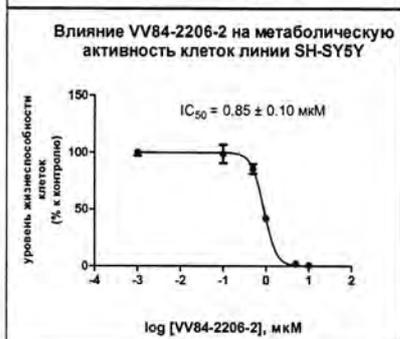
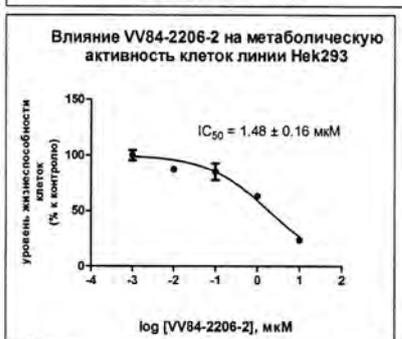
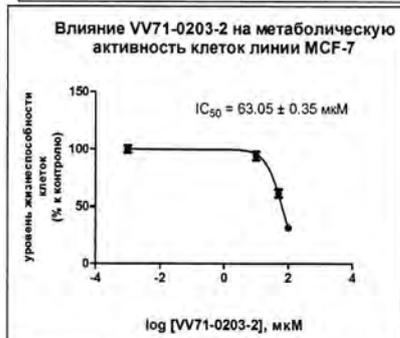
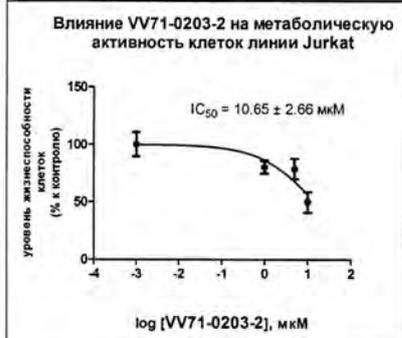
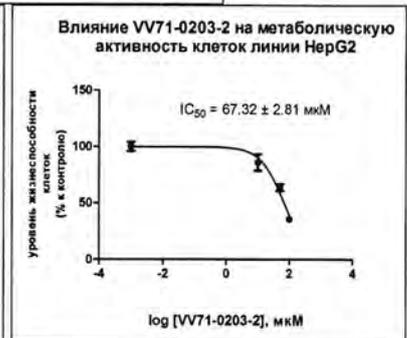
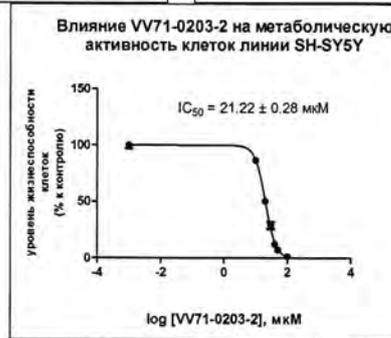
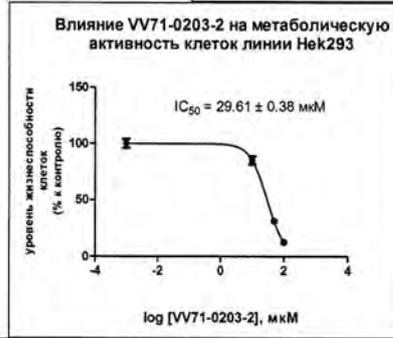
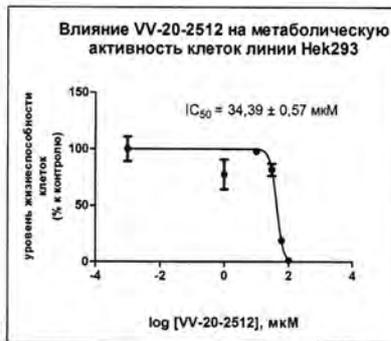
инкубировали 48 часов при 37°C, 5% CO₂. Клетки линии A-549 высаживали по 10*10³ клеток на лунку в 96-луночные планшеты в 100 мкл среды (DMEM, 10% FBS, 2 mM L-Glu, 50 мкг/мл гентамицин). После образования монослоя (~24 часа) добавляли вещества в концентрациях 1; 10; 100 мкМ (0,1% ДМСО), инкубировали 48 часов при 37°C, 5% CO₂. Клетки линии Jurkat высаживали по 100*10³ клеток на лунку в 96-луночные планшеты в 100 мкл среды (RPMI, 10% FBS, 2 mM L-Glu, 50 мкг/мл гентамицин). Добавляли вещества в концентрациях 1; 10; 100 мкМ (0,1% ДМСО) инкубировали 48 часов при 37°C, 5% CO₂.

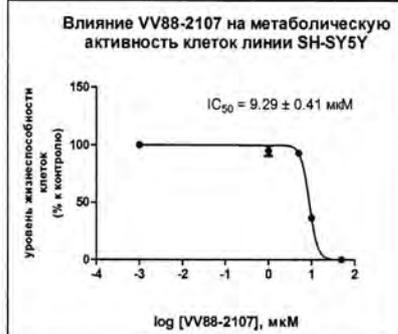
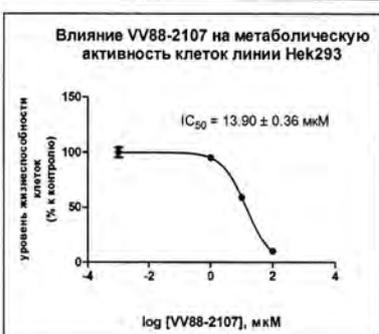
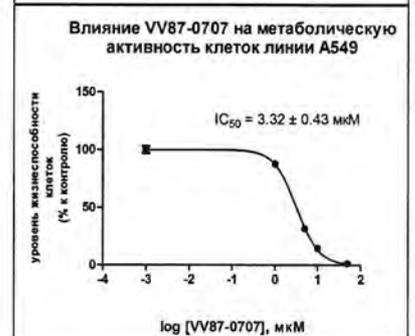
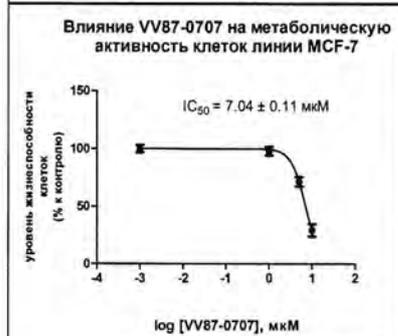
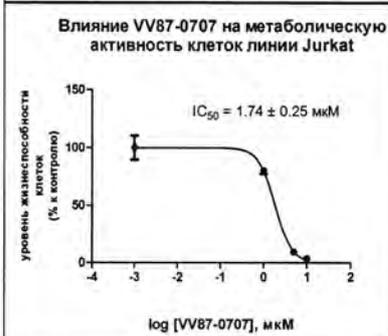
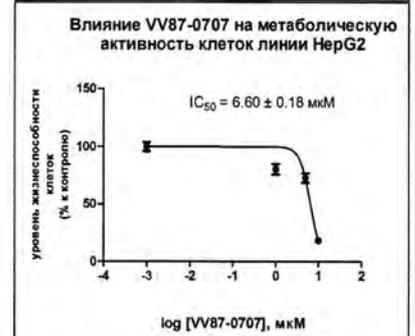
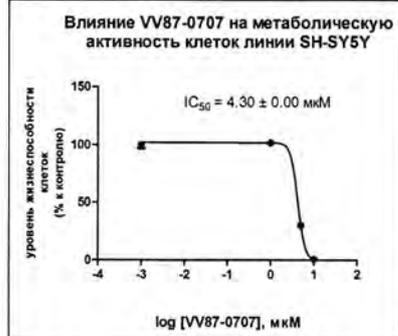
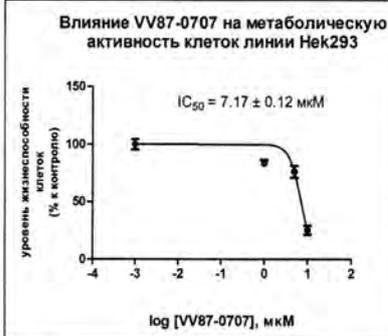
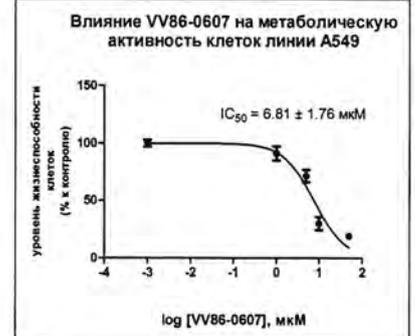
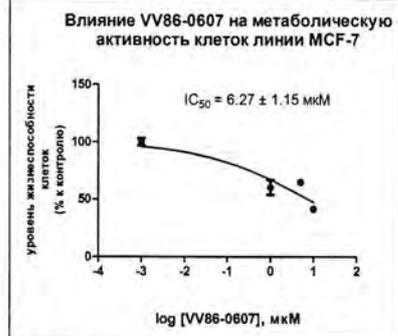
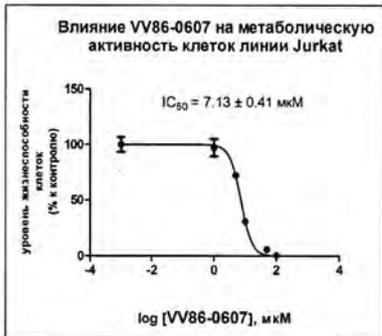
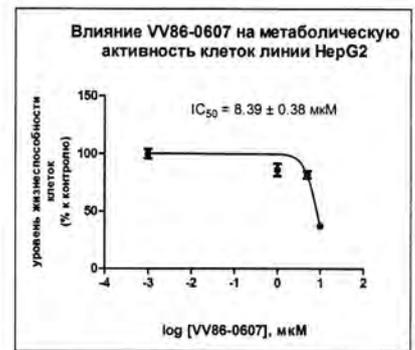
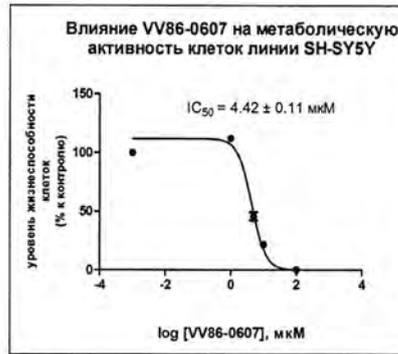
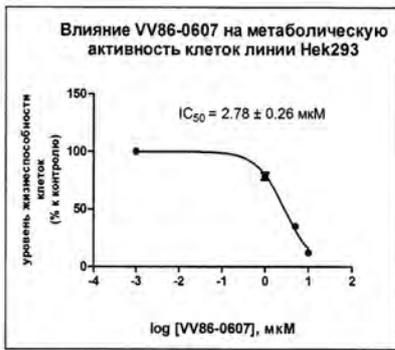
По окончании инкубации к клеткам добавляли коммерческий раствор PrestoBlue® в количестве, рекомендованном производителем (1/9 объема культуры). Флуоресценцию красителя (степень редукции красителя) измеряли при длине волны 590 нм, используя мультипланшетный анализатор 2300 EnSpire® Multimode Plate Readers ("Perkin Elmer", США). Процент метаболической активности клеток рассчитывали по отношению к контролю, который принимали за 100%, где клетки инкубировали в отсутствие соединений, но в присутствии растворителя ДМСО (0,1%). Данные представлены в таблице 1.

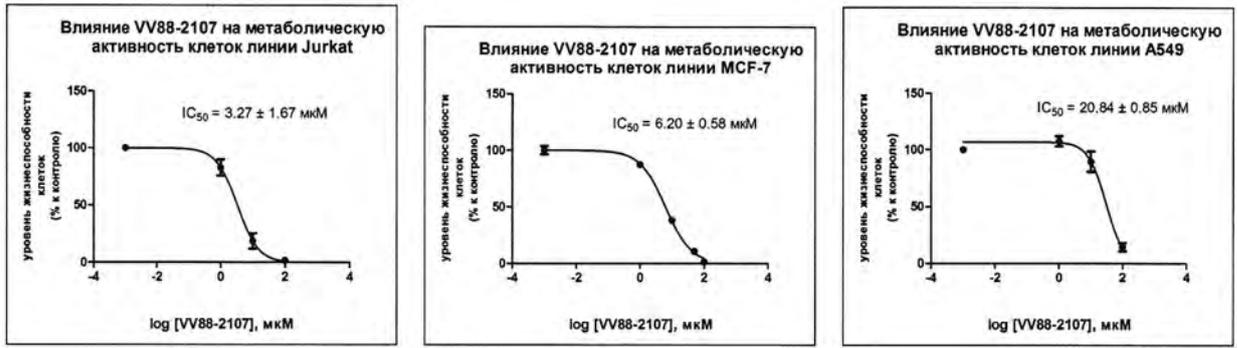
Вычисление значения IC₅₀, характеризующего параметры цитотоксичности (концентрация соединения, необходимая для 50 % ингибирования жизнеспособности клеток *in vitro*), построение графиков зависимости logC от % ингибирования и статистическую обработку данных проводили в программах Excel и GraphPad Prism v.5.0 (Miller, J.R., *GraphPad Prism Version 4.0 Step-by-Step Examples*, GraphPad Software Inc., San Diego CA, 2003).

Таблица 1. Цитотоксическая активность соединений

№	Шифр	М.м., г/моль	IC ₅₀ , мкМ					
			Hek293	SH-SY5Y	HepG2	Jurkat	MCF-7	A549
	VV20-2512	460,95	34,39±0,57	-	-	-	33,21±1,04	~ 162,3
1	VV71-0203-2	657,3101	29.61 ± 0.38	21.22 ± 0.28 (p=0.0001)	67.32 ± 2.81 (p=0.000009)	10.65 ± 2.66 (p=0.000009)	63.05 ± 0.35 (p=0.000009)	54.68 ± 2.11 (p=0.000009)
2	VV84-206-2	533,17134	1.48 ± 0.16	0.85 ± 0.10	4.41 ± 0.08 (p=0.00001)	0.87 ± 0.21	2.61 ± 0.36 (p=0.01)	2.41 ± 0.84 (p=0.05)
3	VV86-0607	418,9048	2.78 ± 0.26	4.42 ± 0.11	8.39 ± 0.38 (p=0.00002)	7.13 ± 0.41 (p=0.0001)	6.27 ± 1.15 (p=0.001)	6.81 ± 1.76 (p=0.0003)
4	VV87-0707	418,91048	7.17 ± 0.12	4.30 ± 0.00 (p=0.000009)	6.60 ± 0.18 (p=0.03)	1.74 ± 0.25 (p=0.000009)	7.04 ± 0.11	3.32 ± 0.43 (p=0.000009)
7	VV88-2107	418,91048	13.90 ± 0.36	9.29 ± 0.41	19.58 ± 1.42 (p=0.05)	3.27 ± 1.67 (p=0.0006)	6.20 ± 0.58 (p=0.008)	20.84 ± 0.85 (p=0.0001)







Эксперименты проводились в одной биологической повторности. Данные на графике представлены в виде среднего арифметического ± SD.

Полученные данные показали, что новые аналоги кросс сопряжённых простагландинов Δ^{12} -PGJ₂ и 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ типа обладают цитотоксической активностью в отношении исследованных линий клеток.

Младший научный сотрудник
Лаборатории молекулярной фармакологии
и иммунологии ИБГ УФИЦ РАН



Ишметова Д.В.

Подпись *Ишметова Д.В.* д.фарм.наук
Ученый секретарь ИНСТИТУТА БИОХИМИИ И ГЕНЕТИКИ
— обособленного структурного подразделения специального
государственного бюджетного научного учреждения
федерального исследовательского центра «Биофарма» ИБГ УФИЦ РАН



ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Данные *in vitro* исследований антиагрегационных и утеротонических свойств соединений **4** (VV7-VN), **8** (VV7-SN1), **9** (VV7-SN3), **10** (VV7-SN2).

«Утверждаю»
 заместитель директора
 Уфимского института химии УФИЦ РАН,
 Хурсан С.Л.
 « » 2020 г.



Заключение

об изучении антиагрегационной и утеротонической активности производных клопростенола

Исследования биологической активности фторпроизводных клопростенола показали, что все соединения в разной степени обладают способностью снижать агрегацию тромбоцитов, вызванную АДФ. Причем, наибольшую антиагрегационную активность показали производные VV7-VN и VV7-SN3. Кроме того, соединения VV7-SN1 и VV7-SN2 оказали стимулирующее влияние на спонтанные сокращения отрезка рога матки небеременной крысы, тем самым, проявив утеротонические свойства.

Антиагрегационную активность производных клопростенола (4, 6-8) изучали на крови здоровых добровольцев по методу Born [1] на анализаторе тромбоцитов АТ-2 (Россия) с индуктором агрегации АДФ (2×10^{-5} М/л). Изучение утеротонической активности проводили в условиях *in vitro* на полосках рога матки 8 крыс по методу Магнуса на системе изолированных органов Panlab [2, 3]. Все полоски маток растягивали до стандартного напряжения покоя 1 г и оставляли уравниваться в течение 30 минут для получения регулярных сокращений матки перед добавлением производных.

Клопростенол и его производные (VV7-VN, VV7-SN1 - VV7-SN3) изучали в диапазоне разведений от 10^{-4} до 10^{-10} г/мл, каждое в трехкратном повторе.

Статистический анализ данных осуществляли с применением программы Statistica 10. Данные выражали как средние и их средние ошибки ($M \pm SEM$), межгрупповые данные сравнивали с помощью теста Манна-Уитни для двух независимых групп и критерию Фишера, при $p < 0,05$ результаты считали достоверными. В эксперименте по изучению антиагрегационной активности, разницу между максимальной амплитудой агрегации опытных и контрольной групп выражали в процентах относительно контроля. В эксперименте по изучению утеротонической активности учитывали следующие параметры: площадь под кривой (AUC), сила сокращений и частота сокращений [2]. Спонтанную сократительную активность в течение последних 10 минут предшествующих применению производных клопростенола принимали за 100% (контроль), сократительную активность под влиянием изучаемых соединений выражали как процент от контроля.

По полученным данным, клопростенол в концентрации 10^{-8} г/мл снижал уровень максимальной амплитуды агрегации тромбоцитов, вызванной индуктором агрегации АДФ (2×10^{-5} М/л) на 63,8% ($p < 0,036889$ согласно U-тесту Манна-Уитни) относительно контроля.

Среди новых производных клопростенола, наибольшую антиагрегационную активность показало соединение **VV7-VN**, в той же концентрации, снижая максимальную амплитуду агрегации на 27,4% относительно контроля. Соединения **VV7-SN3**, **VV7-SN2** и **VV7-SN1** снижали этот показатель соответственно на 18,9% (10^{-6} г/мл), 13% (10^{-10} г/мл) и 6,5% (10^{-10} г/мл) относительно контроля (таблица 1).

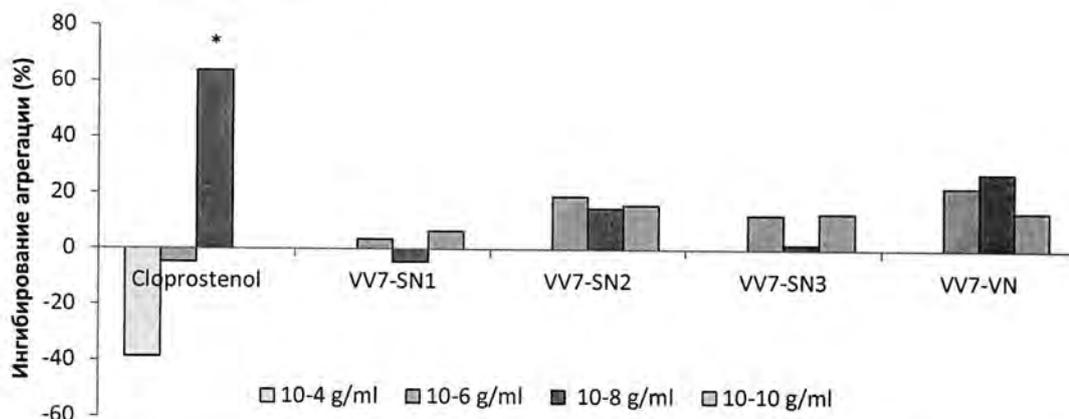


Рисунок 1. Влияние клопростенола и его производных на ингибирование максимальной амплитуды агрегации тромбоцитов (%) индуктором агрегации АДФ (2×10^{-5} М/л). * $p < 0,05$ (U - test) данные достоверны по сравнению с контролем.

В эксперименте по изучению утеротонической активности, два производных клопростенола **VV7-SN2** (в дозе 10^{-8} г/мл) и **VV7-SN3** (в дозе 10^{-6} г/мл) увеличивали размер, силу и частоту сокращений отрезков матки небеременных крыс относительно спонтанных сокращений (Рисунок 1).

Что касается клопростенола, то его особенностью является увеличение таких параметров, как частоты сокращений (161,7%) и тонуса (40%) относительно исходных сокращений. При этом, на 24% уменьшается сила сокращений (амплитуда), и соответственно площадь под сокращениями (AUC) на 38,4%



Рисунок 2. Влияние производных клопростенола на параметры сократимости небеременной матки крыс. * $p < 0,00004$ и ** $p < 0,008$ (тест Фишера) данные достоверны относительно спонтанных сокращений.

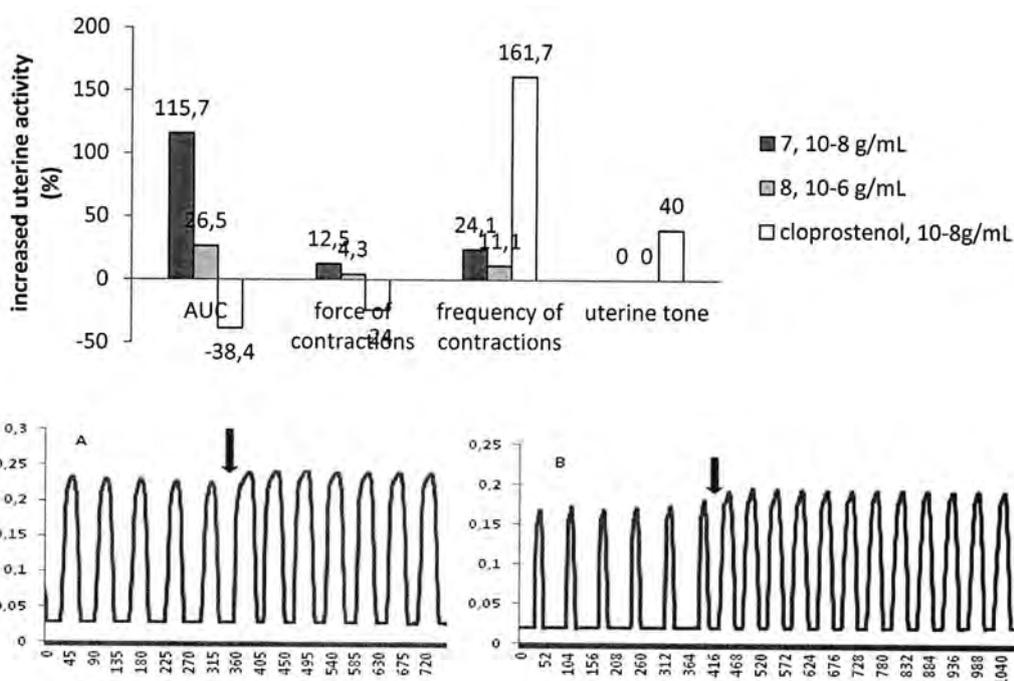


Рисунок 3. Влияние производных клопростенола: А) VV7-SN3 доза 10⁻⁶ г/мл и В) VV7-SN2, доза 10⁻⁸ г/мл, на величину сокращений отрезка матки крысы (ось ординат - вольты, ось абсцисс - время (с); стрелками обозначено добавление испытуемых соединений.

Литература

- [1] Born G.V.R., Gross M.J. The aggregation of blood platelets. *J. Physiol.* 1963; **168**: 178-195
- [2] Alotaibi M., Arrowsmith S., Wray S. (2015): Hypoxia-induced force increase (HIFI) is a novel mechanism underlying the strengthening of labor contractions, produced by hypoxic stresses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **112**, 9763–9768 <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1503497112>.
- [3] Alotaibi M.F. The response of rat and human uterus to oxytocin from different gestational stages *in vitro* *Gen. Physiol. Biophys.* (2017), 36, 75–82 doi: 10.4149/gpb_2016022.

Старший научный сотрудник
лаборатории Синтеза низкомолекулярных биорегуляторов
УФИХ УФИЦ РАН

Сапожникова Т.А.

подпись Т.А. Сапожниковой заверяю
ученый секретарь, д.х.н., проф. Гималова Ф.А.



ПРИЛОЖЕНИЕ В

Данные *in vitro* исследований антиагрегационных и утеротонических свойств соединений **1** (МЕКР), **17** (VV113), **18** (VV119).

«Утверждаю»
 заместитель директора
 Уфимского института химии УФИЦ РАН,
 Хурсан С.Л.
 «___» _____ 2022 г.

Заключение

об изучении влияния производных клопростенола (vv113, vv119) на активность матки крыс *in vitro*

Эксперименты проведены на 8 половозрелых небеременных самках белых беспородных крыс (230-250 г). Животные получены из питомника «Рапполово» РАН, прошли двухнедельный карантин, содержались в условиях вивария на стандартном рационе при свободном доступе к воде. Для проведения исследований в условиях *in vitro*, крыс, находящихся под CO₂, умерщвляли методом дислокации шейных позвонков, матку отделяли, использовали отрезок рога, длиной 1 см, находящийся ближе к яичнику. Матку подвешивали при помощи зажимов в аэрируемую камеру (organ bath, PanLab), объемом 10 мл, заполненную раствором Рингера-Локка. Сократительную активность матки регистрировали при помощи датчика силы, соединенного с мостиковым усилителем (PowerLab 8/35). Исходные сокращения регистрировали в течение 30 мин, затем, вносили соединения (vv113, vv119, клопростенол и метиловый эфир клопростенола) в концентрациях от 10⁻¹¹ до 10⁻⁵ г/мл с интервалом 10 мин. Полученные данные обрабатывали с помощью системы сбора данных LabChart dose-response (ADInstruments). Спонтанную сократительную активность (амплитуда и частота) в течение последних 10 минут предшествующих применению производных клопростенола, рассчитывали и принимали за 100%. Первые 10 минут после применения производных анализировали и выражали как процент от этого контроля. Статистический анализ осуществляли с помощью one-way ANOVA.

По полученным данным, при изучении влияния новых производных клопростенола в различных концентрациях (10⁻¹¹ – 10⁻⁵ г/мл) на отрезок рога матки крысы в условиях *in vitro*, соединение vv113 было эффективно в более низкой концентрации, чем соединение vv119. EC₅₀ vv113 близка к EC₅₀ метилового эфира клопростенола. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1. Эффективная концентрация производных клопростенола в условиях *in vitro*

Сократительная активность	VV113	VV119	клопростенол	МЕКР
EC ₅₀ (г/мл)	5,1×10 ⁻¹⁰	1×10 ⁻⁴	1×10 ⁻⁹	2,8×10 ⁻¹⁰
95% Confidence Intervals	9,291×10 ⁻¹⁴ to 2,781×10 ⁻⁰⁹	7,635×10 ⁻⁶ to 8,928×10 ⁻³	2,547×10 ⁻¹¹ to 2,547×10 ⁻⁷	4,744×10 ⁻¹² to 5,166×10 ⁻⁶

Наибольшее влияние на амплитуду сокращений матки оказали клопростенол и его метиловый эфир. Соединения vv113 и vv119 лишь незначительно увеличили амплитуду сокращений относительно исходных (рис. 1).

Соединение vv113 по сравнению с vv119, мекп и клопростенолом увеличило частоту сокращений матки на 100%. Остальные соединения несколько урежали частоту исходных сокращений (рис 2 - 5)

Таким образом, соединение vv113 в изученных концентрациях обладает утеротонической активностью, соединение vv119 проявляет слабые утеротонические свойства.

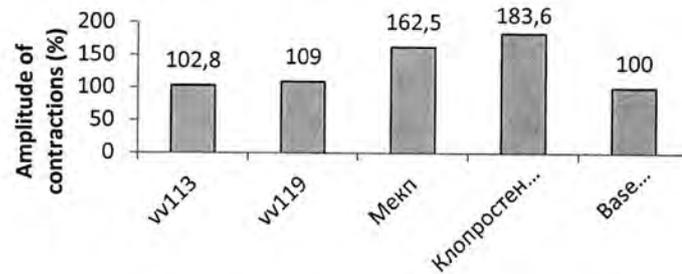


Рисунок 1. Влияние производных клопростенола на амплитуду сокращений матки небеременной крысы. Данные показаны как процент изменения амплитуды сокращений от исходных сокращений (100%).

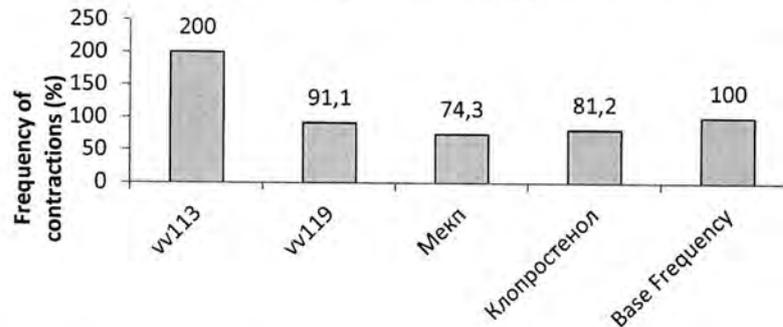


Рисунок 2. Влияние производных клопростенола на частоту сокращений матки небеременной крысы. Данные показаны как процент изменения частоты сокращений от исходных сокращений (100%).

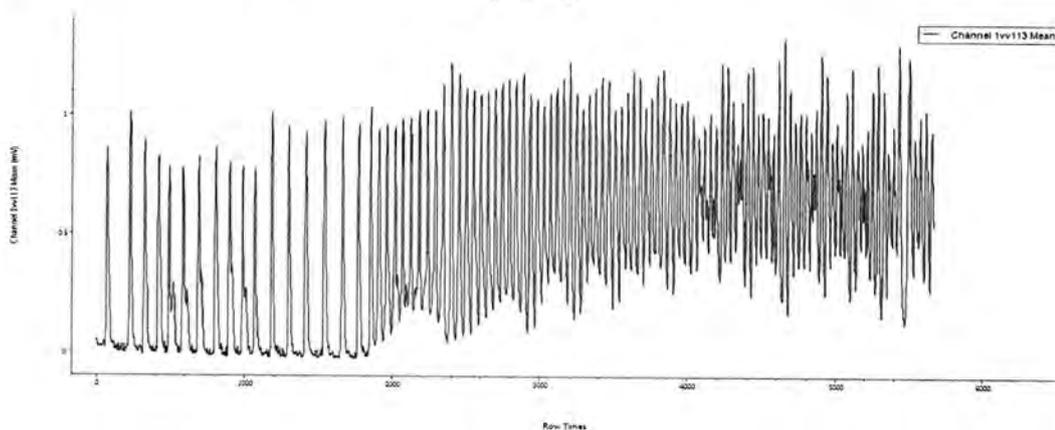


Рисунок 3. Влияние соединения vv113 в дозах от 10^{-10} до 10^{-5} г/мл на активность сокращений матки небеременной крысы.

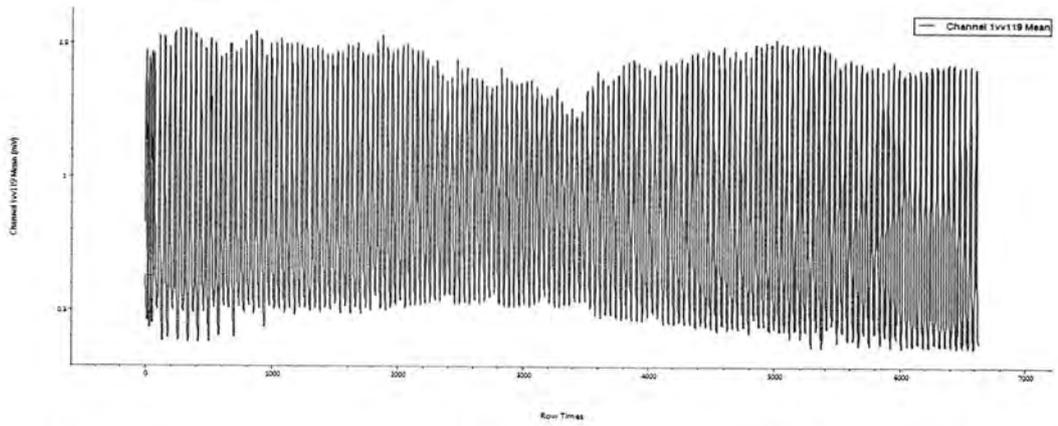


Рисунок 4. Влияние соединения vv119 в дозах от 10^{-11} до 10^{-5} г/мл на активность сокращений матки небеременной крысы.

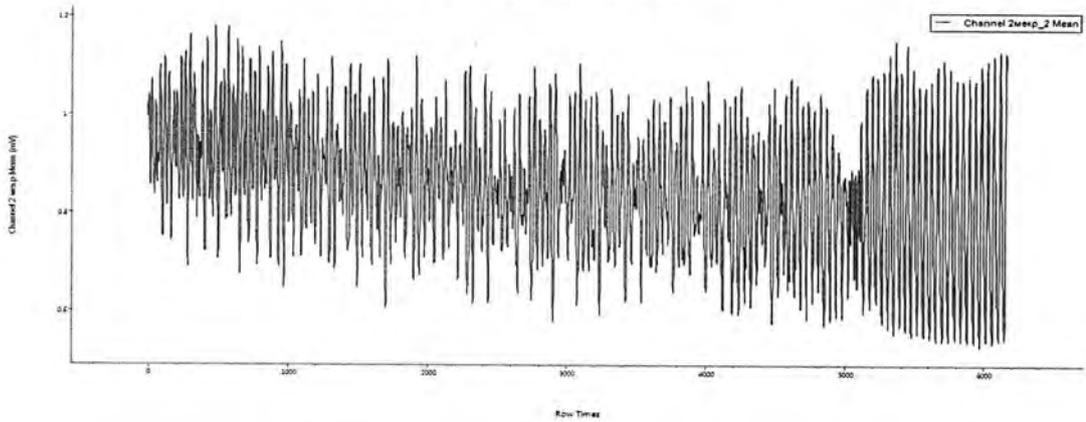


Рисунок 5. Влияние метилового эфира клопростенола в дозах от 10^{-11} до 10^{-5} г/мл на активность сокращений матки небеременной крысы.

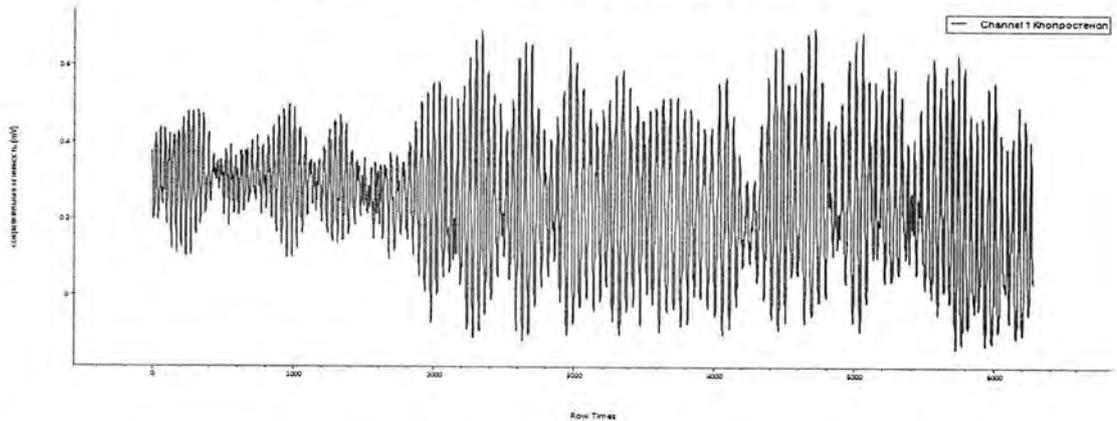


Рисунок 6. Влияние клопростенола в дозах от 10^{-11} до 10^{-5} г/мл на активность сокращений матки небеременной крысы.

Старший научный сотрудник
группы медицинской химии
при дирекции УФИХ УФИЦ РАН

подпись Т.А. Сапожниковой заверяю
ученый секретарь, д.х.н., проф. Гималова Ф.А.



Сапожникова Т.А.