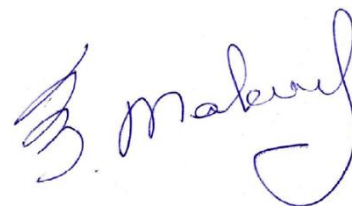


Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук
(УФИЦ РАН)

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

На правах рукописи



Макаев Зайнутдин Рамилевич

**СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К КРОСС-СОПРЯЖЕННЫМ
ЦИКЛОПЕНТЕНОВЫМ ПРОСТАГЛАНДИНАМ И ИХ
АНАЛОГАМ НА ОСНОВЕ ЛАКТОНДИОЛА КОРИ**

1.4.3. Органическая химия

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук, профессор
Мифтахов Мансур Сагарьярович

Уфа – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР Синтезы и биологическая активность кросс-сопряжённых циклопентеновых простагландинов.....	10
1.1. Биосинтез простагландинов.....	10
1.2. Кросс-сопряжённые циклопентеновые простагландины и простамиды ..	13
1.3 Биосинтез простагландинов и простамидов J-типа.....	17
1.4 Синтезы кросс-сопряженных циклопентеновых простагландинов J-типа и их аналогов	19
1.4.1 Первый полный синтез 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ ₂ по Саттону.....	20
1.4.2 Синтез (\pm)-15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ ₂ по Брамонду	23
1.4.3 Синтез (+)- Δ^{12} -PGJ ₂ , (+)-15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ ₂ , и их 5,6-дегидро и 5,6-дигидро производных по Кобаяши	24
1.4.4 Синтез (\pm), (+)-15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ ₂ и PGJ ₁ по Эвансу	28
1.4.5 Асимметрический полный синтез 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ ₂ по Киму.....	31
1.4.6 Полный синтез (\pm)-15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ ₂ и его структурных модификации на полимерных подложках.....	33
1.4.7 Синтез ω -арил-модифицированного (+)-15-дезоксид- Δ^{12} -PGJ ₁	36
1.4.8 Синтез 8-аза аналога 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ ₂	37
1.4.9 Энантиоселективный синтез (+)-15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ ₂ и его дигидроаналогов по Каррейре	38
1.4.10 Синтез (\pm), (+) и (-)-15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ ₂ и его ω -арилокси-модифицированных аналогов	41
1.4.11 Синтез (+)- Δ^{12} -PGJ ₃ по Агарвалу.....	50
1.4.12 Формальный синтез метилового эфира (+)-15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ ₂	53
1.4.13 Синтезы кросс-сопряженных суPG по Граббсу.....	55
1.4.14 Синтезы кросс-сопряжённых суPG и их модифицированных производных, выполненных в группе Николау	59
1.5 Заключение по литературному обзору	69

ГЛАВА 2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	70
2.1 Полный синтез метилового эфира (\pm)-15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландин J ₂ ..	71
2.2 Простые модели для кросс-сопряженных циклопентеноновых простагландинов и их противоопухолевая активность.....	74
2.3 Синтез пропаргилового эфира (\pm)-(5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил) уксусной кислоты.....	83
2.4 Синтез этаноламида (\pm)-5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил уксусной кислоты.....	85
2.5 Полный синтез этаноламида простагландин B ₂ . Подходы к 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ - простагмиду J ₂	88
ГЛАВА 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	91
Описание экспериментов к разделу 2.1	92
Описание экспериментов к разделу 2.2	99
Описание экспериментов к разделу 2.3	109
Описание экспериментов к разделу 2.4	114
Описание экспериментов к разделу 2.5	118
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	128
ВЫВОДЫ	129
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	131
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	134

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Раковые заболевания, сопровождающиеся нерегулируемым делением клеток и быстрой выработкой резистентности у больных к применяемым лекарствам, остаются главными проблемами медицины в последние десятилетия. Рак является одной из основных причин смертности в мире. Так, в 2022 году произошло 9,7 миллиона случаев смерти от рака. По прогнозам ООН, смертность от рака в мире будет продолжать расти, и к 2030 году число случаев смерти от этого заболевания превысит 13 миллионов. Онкологические заболевания по количеству летальных исходов уступают лишь сердечно-сосудистым и имеют тенденцию к росту. Поэтому поиск действенных противораковых средств по-прежнему представляет собой актуальную задачу для современной химии и медицины.

Простагландины (PG) относятся к классу низкомолекулярных бирегуляторов липидной природы, обладающих широким спектром биологической активности. Синтетические и полусинтетические PG используют в качестве лекарственных средств в ветеринарии и в медицине: для родостимулирования и прерывания беременности, лечения желудочно-кишечных болезней, а также как антиагреганты и вазодилататоры в терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Как известно профиль биоактивности PG, в основном, зависит от их типа. На заре XX века была открыта цитотоксичность кросс-сопряжённых циклопентеновых простагландинов (сuPG). Среди них особое внимание заслуживают кросс-сопряженные циклопентеновые PG и простакиды (PM): 15-дезоксиде- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ и 15-дезоксиде- $\Delta^{12,14}$ -PMJ₂, соответственно. Характеристичным в структуре сuPG является присутствие высоко реакционноспособных кросс-сопряжённых ди- и триеноновых систем. Именно наличием кросс-сопряжённой с C₁₁-карбонилем системы двойных связей объясняют присущий им профиль биоактивности (антираковые, противовирусные и противовоспалительные свойства). Учитывая ограниченную разработанность темы в плане дизайна и синтеза указанных сuPG и их новых оригинальных аналогов, представленная работа была

направлена на разработку универсального подхода к получению как 15-дезоксидеокси- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ и PMJ₂, так и поиск их более доступных аналогов противоопухолевого действия.

Работа выполнена в лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов в соответствии с планом научно-исследовательских работ УФИХ УФИЦ РАН по теме «Направленные синтезы природных и неприродных биоактивных соединений, конструирование новых структур для оптоэлектроники» (2019-2021 гг.) [номер госрегистрации АААА-А17-117011910032-4], «Дизайн и синтез биоактивных природных и неприродных циклопентаноидов, гетероциклов, эпотилонов и аналогов» (2022-2024 гг.) [проект № 122031400261-4], «Разработка стратегии и методов целенаправленного синтеза практически важных веществ на основе фундаментальных исследований свойств природных соединений и продуктов органического синтеза» (2025-2027 гг.) [Номер госрегистрации 125020601627-6]. Физико-химические анализы выполнены на оборудовании Центра коллективного пользования Уфимского института химии УФИЦ РАН.

Степень разработанности темы. Биомедицинским исследованиям суPG посвящено большое количество работ, в то же время количество статей по полному синтезу подобных структур ограничено, также мало данных по SAR (Structure-Activity Relationship)-исследованиям, дизайну и синтезу легкодоступных и активных цитостатиков суPG топологии более простого строения. В данной работе предлагается простой и практичный синтез рацемического метилового эфира 15-дезоксидеокси- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂, также выполнен синтез α,ω -динораналогов кросс-сопряжённых циклопентеноновых PG оригинальной структуры. Для 15-дезоксидеокси- $\Delta^{12,14}$ -PMJ₂ известны единичные примеры статей по синтезу и изучению противораковой активности.

Цель работы. Синтез метилового эфира (\pm)-15-дезоксидеокси- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ и этаноламида PMB₂ на основе легкодоступного рацемического лактондиола Кори, а также получение структурных аналогов кросс-сопряжённых циклопентеноновых простагландинов более простого строения, перспективных для дальнейшей разработки средств терапии онкологических заболеваний.

Задачи работы:

1. Выполнить синтез производного $\text{PGF}_{2\alpha}$ с разнотипно блокированными гидроксильными группами в положениях 9, 11 и 15 пригодного для постадийного генерирования системы кросс-сопряжения и выхода на метиловый эфир (\pm) -15-дезоксидеокси- $\Delta^{12,14}$ - PGJ_2 .
2. Разработать условия селективного деблокирования силановой защитной группы при С-11 в бис-силановых предшественниках $\text{PGF}_{2\alpha}$.
3. Разработать эффективный способ формирования $\Delta^{12,14}$ -кросс-сопряженной диеновой системы на пути к целевой молекуле метилового эфира (\pm) -15-дезоксидеокси- $\Delta^{12,14}$ - PGJ_2 .
4. Получение аналогов кросс-сопряженных циклопентеноновых простагландинов на основе (+) и (\pm) -метил-[5-метилен-4-оксо-циклопент-2-ен-1-ил] ацетатов.

Научная новизна. В ходе исследовательской работы разработан и выполнен полный синтез метилового эфира (\pm) -15-дезоксидеокси- $\Delta^{12,14}$ - PGJ_2 из (\pm) -бис- TES -производного лактондиола Кори в 10 стадий с общим выходом 4,6 %. Предложен способ селективного гидролиза TES -силильной защитной группы в положении С-11 с сохранением TBS - группы при С-15. Найден способ диастереоспецифичного формирования $\text{E,E-}\Delta^{12,14}$ диеновой системы на завершающей стадии полного синтеза целевого простагландина. В рамках поиска аналогов кросс-сопряженных suPG более простого строения тиа-реакцией Михаэля получены моно- и ди-аддукты (\pm) -метил-[5-метилен-4-оксо-циклопент-2-ен-1-ил] ацетата с тиолами различного строения. Показано, что при образовании моно-аддуктов предпочтительно присоединение тиолов по экзоциклической кратной связи диеновой системы. Получены этаноламидные и пропаргильные производные (\pm) -метил-[5-метилен-4-оксо-циклопент-2-ен-1-ил] ацетата. На примере экзоциклического β -фенилтиопроизводного циклопентенона (этаноламид $(1\text{S}^*, 5\text{R}^*)$ 4-оксо-5-фенилтиометилциклопент-2-ен-1-ил уксусной кислоты) продемонстрирована возможность использования 1,1-гем-дигидропероксида циклогексанона в иницировании ретро-тиа-реакции Михаэля, что может найти

применение для временной «консервации» нестабильных 15-дезоксиде- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ и PMJ₂ в виде более стабильных соответствующих 9-тиа-производных. Для синтезированных производных в ходе биоиспытаний обнаружены приемлемые показатели цитотоксичности в отношении ряда раковых клеток. Выявлено, что хиральный (+)-метил-[5-метилен-4-оксо-циклопент-2-ен-1-ил] ацетат и некоторые его производные приводят к усилению цитотоксичности в 3-5 раз. Впервые выполнен полный синтез этаноламида PMB₂, представляющий однозначный интерес в плане изучения его биологической активности.

Теоретическая и практическая значимость. Разработан и выполнен простой и практичный полный синтез метилового эфира (\pm)-15-дезоксиде- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ в 10 стадий с общим выходом 4.6%. На основе получаемого из рацемического лактондиола Кори (\pm)-метил-[5-метилен-4-оксо-циклопент-2-ен-1-ил] ацетата выполнен синтез ряда моно- и ди-тиа-аддуктов, а также его этаноламида и пропаргилового эфира, для которых была выявлена цитотоксическая активность как по отношению к условно нормальным, так и раковым клеточным линиям. В ходе разработки подхода к 15-дезоксиде- $\Delta^{12,14}$ -PMJ₂ из лактондиола Кори было выявлено альтернативное направление на этапе генерирования сопряженной диеновой системы, приводящее к новому этаноламиду PMB₂.

Методология и методы исследования. Методология настоящего исследования заключается в постановке и проведении химических экспериментов с использованием современных методов органической химии. Выделение и очистка продуктов проводились методами экстракции, колоночной хроматографии. Для установления структур и характеристик полученных соединений использовались современные физико-химические методы: спектроскопия ядерного магнитного резонанса, в том числе двумерные корреляционные эксперименты, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия, элементный анализ.

Положения, выносимые на защиту:

1. Синтез метилового эфира (\pm)-15-дезоксиде- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ с использованием в подходе собственных оригинальных методических разработок.

2. Изучение тиа-реакции Михаэля с участием (\pm)-метил-[5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил] ацетата.
3. Проведение направленного синтеза этаноламида (\pm)-[5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил] уксусной кислоты и пропаргилового эфира (\pm)-[5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил] ацетата.
4. Получение хирального (+)-метил-[5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил] ацетата, а также ряда его производных.
5. Цитотоксичность полученных производных.
6. Полный синтез этаноламида РМВ₂.

Степень достоверности результатов и апробация работы. Высокая достоверность результатов достигнута тщательностью проведения экспериментов и применением современных физико-химических методов анализа для установления структуры и чистоты полученных соединений данными ИК-, ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопии, включая двумерные корреляционные эксперименты, масс-спектрометрии, элементного анализа.

Основные результаты диссертационной работы докладывались на V Всероссийской молодёжной конференции "Достижения молодых учёных: химические науки" (Уфа, 2020 г.), X Международной школе-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых (Уфа, 2018), XVI Всероссийской научной интернет-конференции, «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии» (Уфа, 2021 г.), XVI Всероссийской научной интернет-конференции, секции «Био- и Органическая химия» (Уфа, 2022 г.), III Всероссийской молодёжной научно-практической конференции «Вершины науки – покорять молодым! Современные достижения химии в работах молодых учёных» (Уфа, 2023 г.), Третьей Всероссийской школе-конференции по медицинской химии для молодых ученых с международным участием «MedChemSchool 2025» (Уфа 2025 г.).

Публикации. Основное содержание диссертационного исследования опубликовано в 15 работах, из них 7 статей в рецензируемых научных журналах

ВАК РФ и входящих в международные базы Scopus и Web of Science, а также тезисы 8 докладов на всероссийских и международных конференциях.

Соответствие паспорту заявленной специальности. Тема и содержание диссертационной работы Макаева З.Р. соответствуют паспорту специальности 1.4.3. «Органическая химия»: п.1 «...выделение и очистка новых соединений», п.3 «...развитие рациональных путей синтеза сложных молекул», п.7 «...исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений...».

Личный вклад автора. Автором выполнена синтетическая экспериментальная часть работы, сбор и обработка литературных данных, интерпретация, анализ и участие в обсуждении полученных результатов, подготовка научных статей и тезисов докладов к публикации.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 144 страницах машинописного текста, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов, списка сокращений и списка литературы (102 наименования). Диссертация содержит 64 схемы, 21 рисунок, 13 таблиц.

Автор выражает искреннюю благодарность научному руководителю д.х.н. М.С. Мифтахову, а также к.х.н. Н.С. Вострикову за неоценимую помощь и поддержку при выполнении работы, к.х.н. Загитову В.В., к.х.н. Сунагатуллиной Г.Р. и всему коллективу лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов за консультативную помощь и создание дружной рабочей атмосферы при выполнении настоящей работы.

ГЛАВА 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Синтезы и биологическая активность кросс-сопряжённых циклопентеновых простагландинов

Простагландины (PG) – это широко распространённый в организме животных и человека класс природных липидных соединений, обладающих поразительно большим спектром физиологической активности [1-3]. Они играют роль в возникновении боли и лихорадки, регулируют воспаление, кровяное давление, коагуляцию и репродуктивные функции [4-7]. К примеру, простагландины E- и F-типов используются для искусственного прерывания беременности за счёт способности эффективно сокращать мускулатуру матки [8,9]. PGA_1 расширяет кровеносные сосуды, тем самым снижая кровяное давление. Противоположным эффектом обладают PGE_1 и PGE_2 (повышают кровяное давление за счёт сужения сосудов). Образующийся в лёгочной ткани PGF_2 вызывает сокращения мышц бронхов, в которых за счёт образования PGE_2 , наоборот, возможно их расслабление. Известно, что простагландины могут влиять на синтез гормонов и ферментов, а их биологическое действие проявляется при концентрациях порядка 10^{-10} моль/л.

1.1 Биосинтез простагландинов

Как правило, простагландины не накапливаются в тканях и органах в свободном виде, а синтезируются внутриклеточными ферментами в ответ на биологический стимул и оказывают своё действие в непосредственной близости от места образования. Одним из ключевых соединений в биосинтезе PG является арахидоновая кислота **1** (Схема 1.1), которая образуется при её энзиматическом (фосфолипаза А) высвобождении из внутриклеточных липидов. Начальные этапы биосинтеза PG включают в себя образование C_{15} -гидроперокси-эндопероксида PGG_2 (при участии фермента циклооксигеназы COX) и его восстановление

пероксидазой до PGH_2 , представляющего собой ключевое соединение в биосинтезе простаноидов (простагландинов, тромбоксанов, простациклинов).

Так, восстановительным расщеплением эндоперекиси PGH_2 синтезируется $\text{PGF}_{2\alpha}$, оказывающий влияние на репродуктивную систему. Другое направление биосинтеза – образование PGE_2 , обладающего сосудорасширяющим действием. Дегидратация PGE_2 приводит к образованию PGA_2 – стимулятора роста нейритов [4]. Энзиматическое окисление C_{11} -положения PGH_2 и последующая дегидратация приводит к PGJ_2 – ключевому соединению в биосинтезе простагландинов J-типа, обладающих антивирусными, антинеопластическими, противовоспалительными и противораковыми видами активности [10].

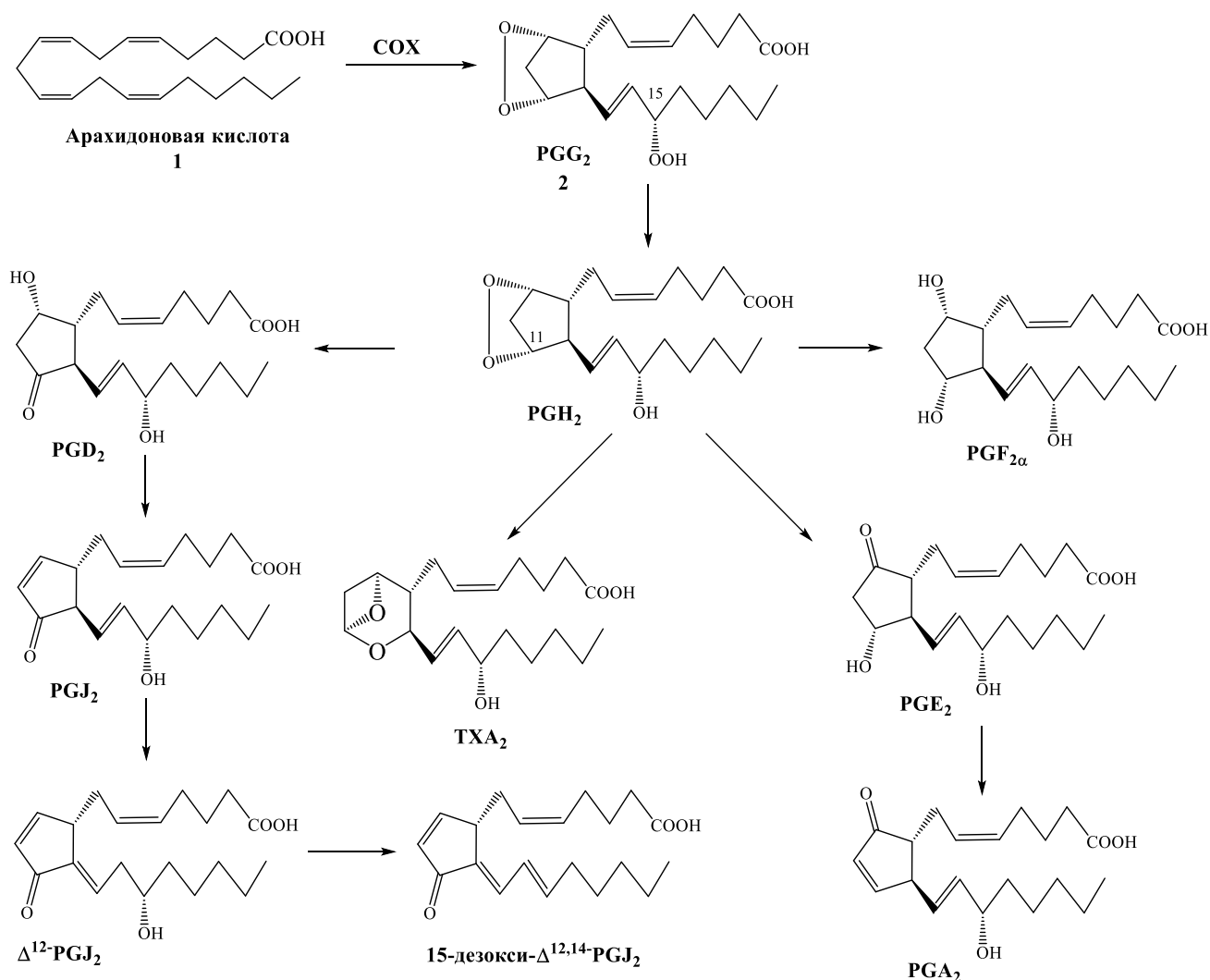


Схема 1.1 – Биосинтез основных простагландинов

Интересной особенностью начального этапа биосинтеза является стереоспецифичное удаление *pro-S* атома водорода арахидоновой кислоты **1** при участии радикальной формы остатка Tyr (385) в составе COX (Схема 1.2) [11].

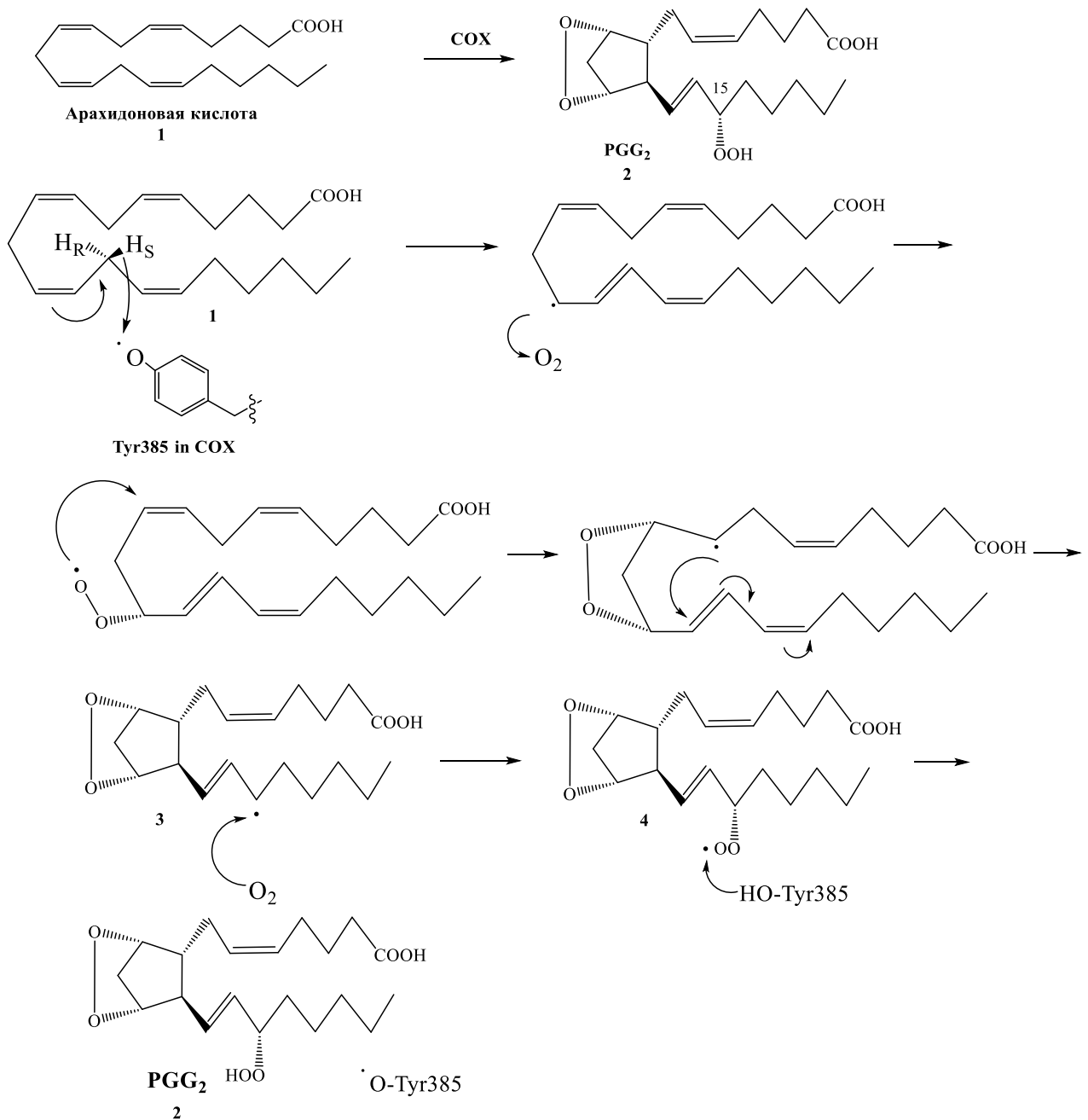


Схема 1.2 – Механизм окисления циклооксигеназой арахидоновой кислоты

Дальнейший каскад радикальных реакций приводит к эндопероксиду **3**, радикальный C₁₅-атом которого стереоспецифично атакует молекулой O₂ с образованием пероксирадикала **4** *S*-конфигурации. Последующий обрыв

последовательности радикальных реакций происходит за счёт переноса атома Н и регенерации радикального остатка тирозина фермента циклооксигеназы.

1.2 Кросс-сопряжённые циклопентеновые простагландины и простакиды

Циклопентеновые простагландины (сyPG) – это подкласс протаноидов, характеризующийся наличием α,β -ненасыщенной кетофункцией в составе циклопентанового кора (Рисунок 1.1). Так, А и J-типа простагландины проявляют противовирусные и противовоспалительные виды активности [12].

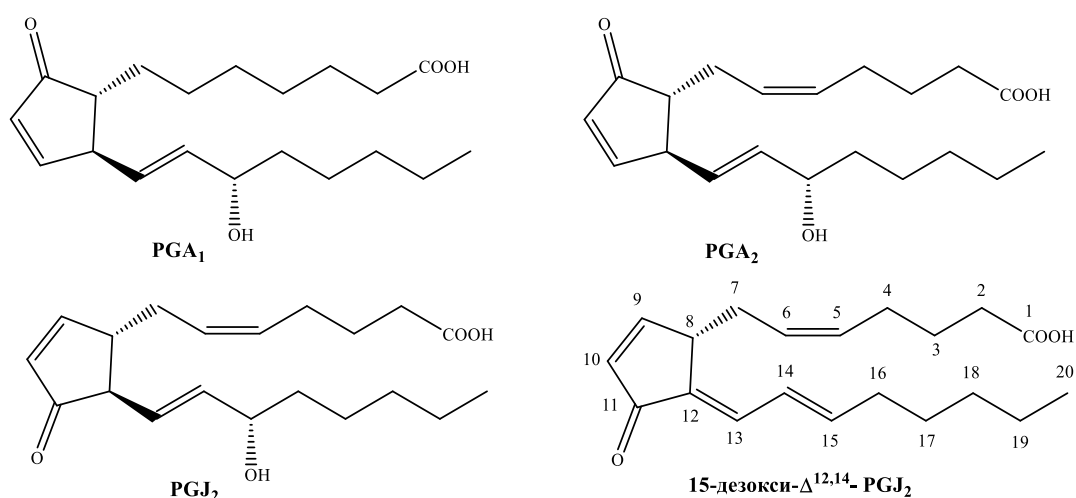


Рисунок 1.1 – Примеры циклопентеновых простагландинов (сyPG)

Например, кросс-сопряжённые циклопентеновые простагландины J-типа содержат перекрёстно сопряжённую систему двойных связей, ответственную за необычайно широкий проявляемый ими спектр биологической активности (Рисунок 1.2).

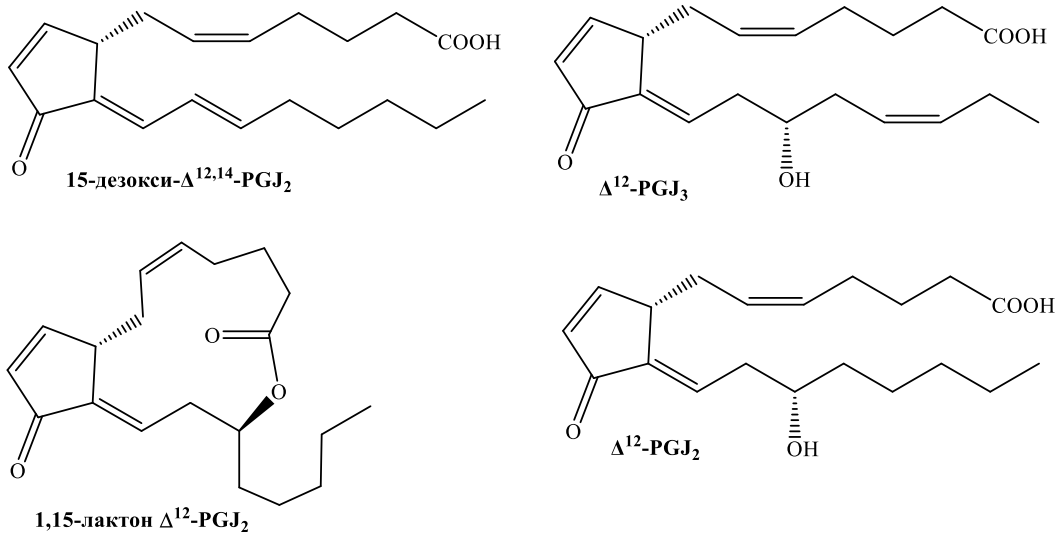


Рисунок 1.2 – Некоторые представители кросс-сопряженных простагландинов J-типа

Они с лёгкостью преодолевают клеточный барьер, проникая в ядро, где по тиа-реакции Михаэля ковалентно связываются с сульфгидрильными группами белков, изменяя их функциональные свойства (Рисунок 1.3).

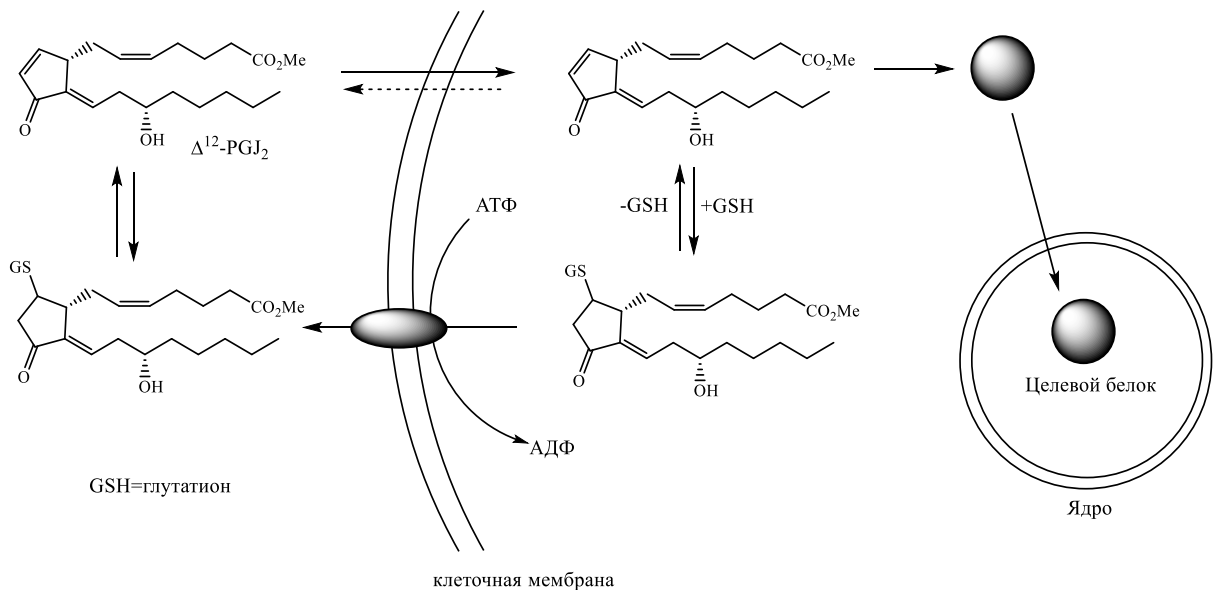


Рисунок 1.3 – Механизм действия суPG

Так, к примеру, 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ является селективным лигандом для рецепторов ядра PPAR_γ (peroxisome proliferator - activated receptor γ), которые напрямую регулируют транскрипцию генов и отвечают за инициацию воспалительных процессов, ингибирование репликации вирусов, апоптоз и т.д. [13-

17]. Не менее интересно в плане проявляемых фармакологических свойство соединения Δ^{12} -PGJ₃. Показывая высокую активность (IC₅₀~12 нмоль/л) в селективной индукции апоптоза, резистентной к действию обычных средств против раковых стволовых клеток, он не показал отрицательный эффект по отношению к нормальным стволовым клеткам [18].

Исследование взаимосвязи структура-активность [19] показало, что кросс-сопряженная система важна для проявления противоопухолевой активности, в то время как простые циклопентеновые производные (PGA₁, PGJ₂) обладают меньшей активностью. Абсолютная конфигурация заместителей при C-12 и C-15 атомах не оказывает влияния на активность, также как и не оказывает существенного влияния присутствие или отсутствие гидроксила в положении C-15. Было установлено, что «укорачивание» ω -цепи приводит к снижению активности. Имеются более поздние исследования [20], в которых было показано, что 1,6-диеноновый фрагмент незначительно снижал активность по сравнению с 1,4-еноновыми производными (Рисунок 1.4).

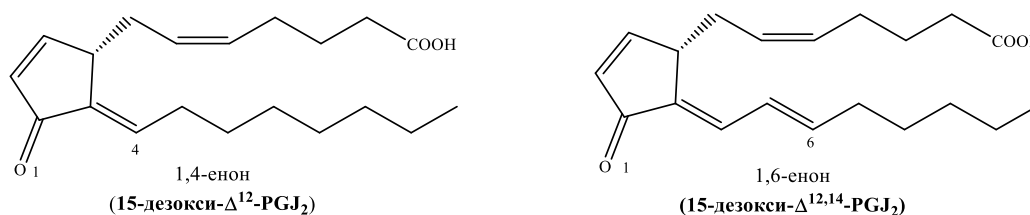


Рисунок 1.4 – Структуры суPG с разной степенью ненасыщенности кросс-сопряженной циклопентеновой системы

В 2016-м году группой Николау проведено широкомасштабное исследование [21], где были синтезированы свыше 45 производных Δ^{12} -PGJ₃, исследована цитотоксичность по отношению к широкой линии опухолей скрининговой панели NCI-60 и выявлена зависимость «структура-активность» (SAR) (Рисунок 1.5).

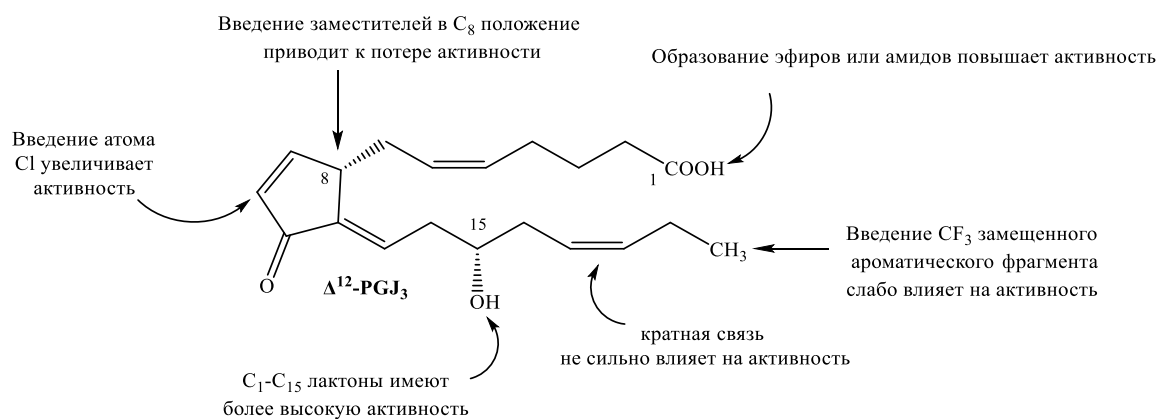


Рисунок 1.5 – Взаимосвязь “структура-активность” на примере Δ^{12} -PGJ₃

Так среди всех испытанных соединений максимально высокие значения цитотоксичности показал лактон Δ^{12} -PGJ₂ (Рисунок 1.6).

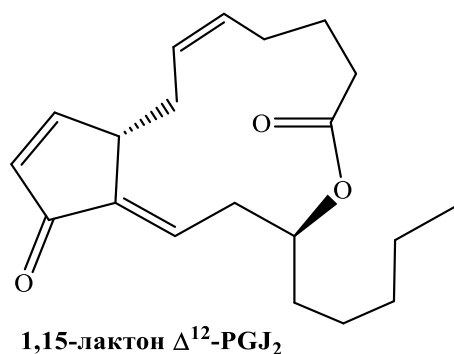


Рисунок 1.6 – Структура соединения – лидера 1,15-лактона Δ^{12} -PGJ₂ и показатели цитотоксичности в отношении раковых клеток

Локализация онкопатологии	GI ₅₀ , мкмоль
Лейкемия	0,106
Легкие	0,090
Кишечник	0,091
Головной мозг	0,116
Меланома	0,084
Яичник	0,149
Почка	0,090
Молочная железа	0,165
Простата	0,088

Та же группа под руководством Николау [22] в 2019 году провела синтез и биологические исследования Δ^{12} -PGJ₂ и родственных структур, представленных в виде макроциклов (Рисунок 1.7).

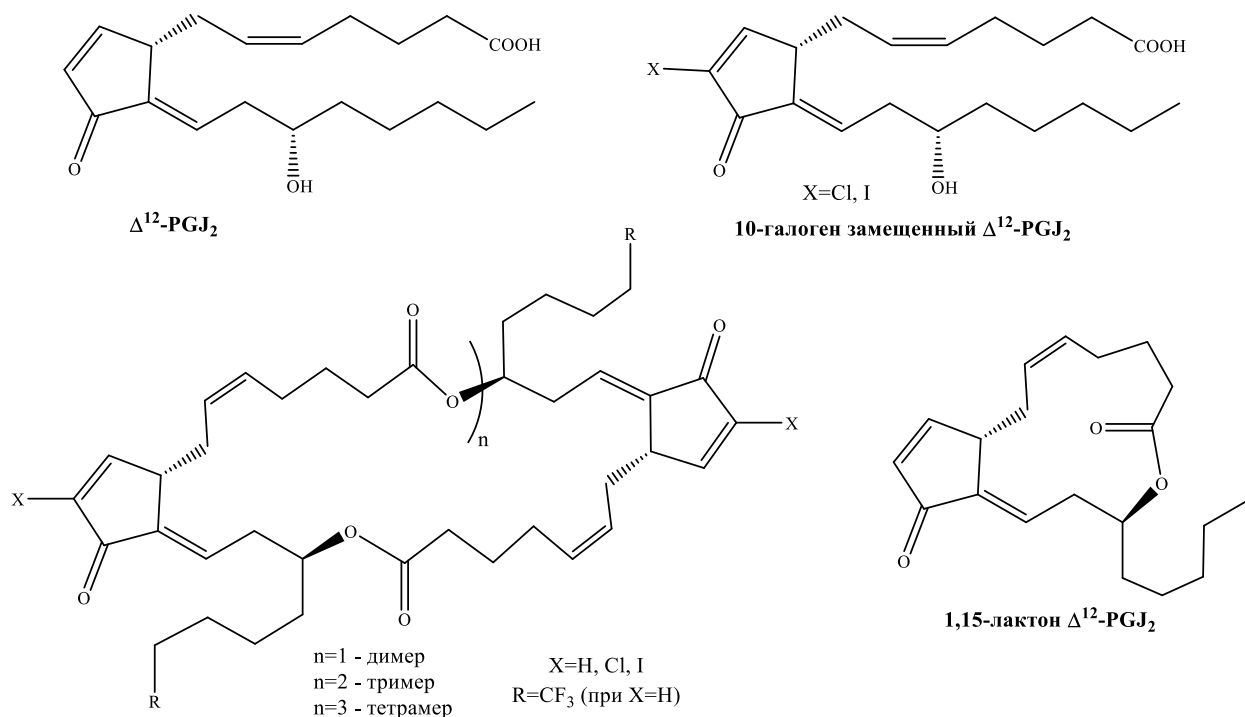


Рисунок 1.7 – Примеры некоторых структур, синтезированных в работе [22]

Выявление зависимости «структура-активность» на основании данных биоиспытаний привело авторов статьи к следующим выводам: тетрамеры и тримеры показали не сопоставимо слабую цитотоксичность по сравнению с моно- и димерными молекулами, а 10-хлорпроизводные соответствующих моно- и димеров имели более высокую активность по сравнению с 10-йодпроизводными. Присутствие в 20-м положении CF₃-группы в случае 10-хлорпроизводных не оказало существенного эффекта.

1.3 Биосинтез простагландинов и простамидов J-типа

Биосинтез простагландинов J-типа (PGJ₂), как было указано в разделе 1.1., исходит из PGD₂, который, в свою очередь, является метаболитом циклооксигеназного (COX) каскада (Схема 1.3). Биосинтез же J₃-серии простагландинов происходит из тимнодоновой кислоты [23].

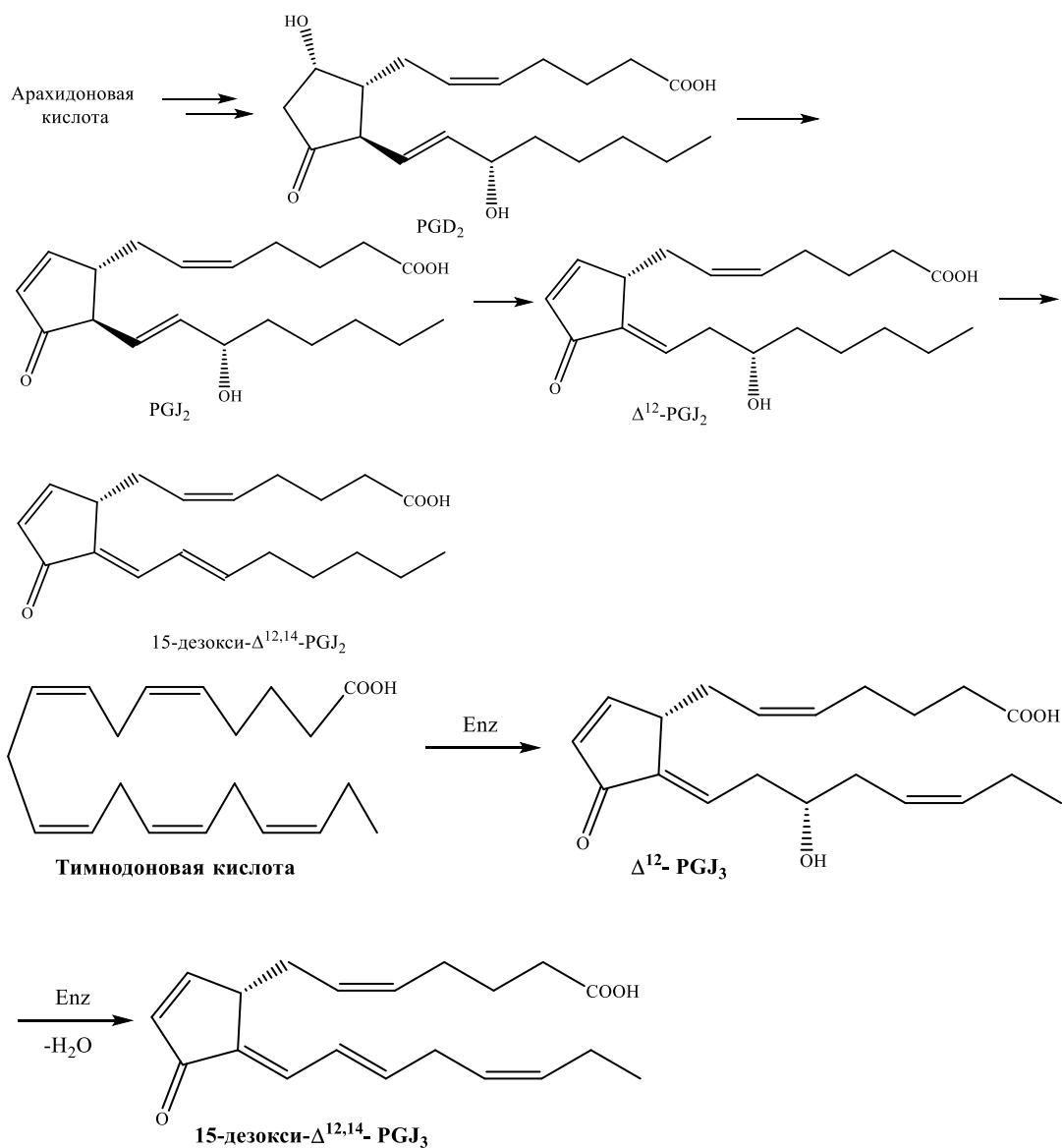


Схема 1.3 – Биосинтез J₂ и J₃ серии PG

В случае кросс-сопряжённых простагмидов PMJ₂ биосинтез аналогичен образованию простагмидов J-серии, лишь с той разницей, что в стадии циклооксигеназного окисления участвует этаноламид арахидоновой кислоты (анандамид) (Схема 1.4).

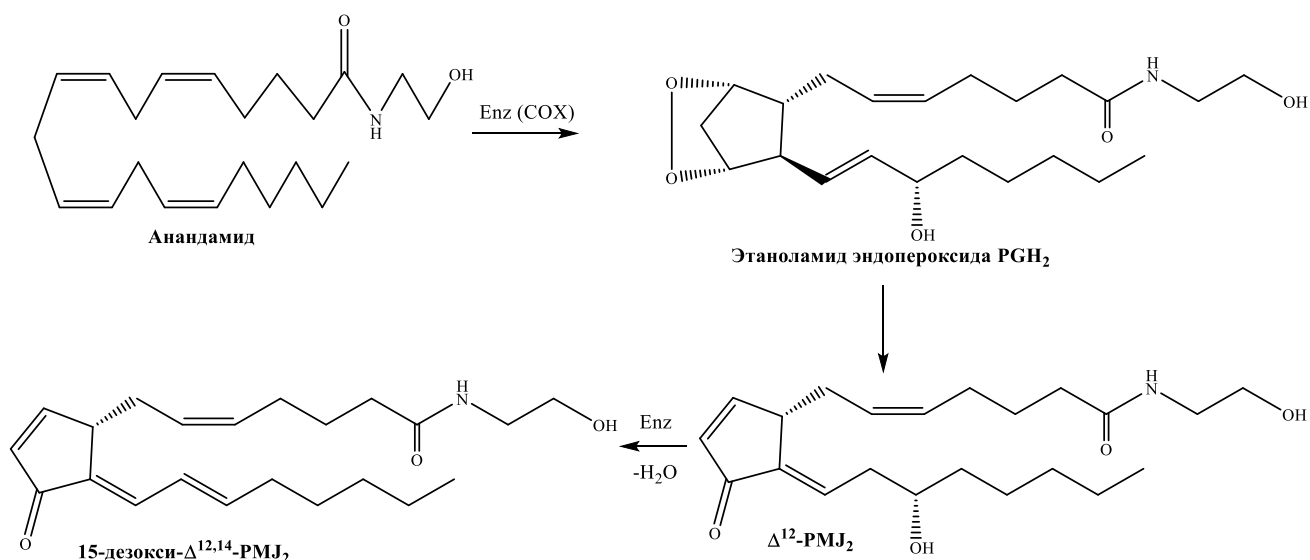


Схема 1.4 – Биосинтез J-типа простаминов

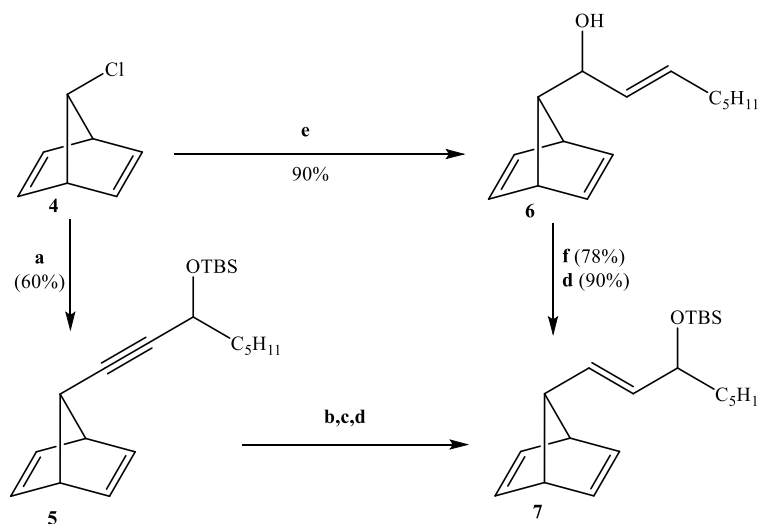
Оба простамина (Δ^{12} -PMJ₂ и 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PMJ₂) селективно индуцируют апоптоз и гибель раковых клеток в кераноцитах и меланоцитах по сравнению с нераковыми кераноцитами и меланоцитами [24-25]. Вследствие этого, упомянутые простамина имеют хорошие перспективы как потенциальные агенты для лечения рака кожи.

1.4 Синтезы кросс-сопряженных циклопентеноновых простагландинов J-типа и их аналогов

Как уже было указано в главе 1.2, кросс-сопряженные простагландины (сyPG) обладают широким спектром биологической активности. В связи с этим, поиск рациональных методов их синтеза также как и поиск среди них более активных модификатов, очевидно, является одной из актуальных задач химии простаноидов. Далее, в рамках литературного обзора, будут рассмотрены опубликованные за последние 25 лет работы по полному синтезу упомянутых кросс-сопряженных сyPG и их аналогов.

1.4.1 Первый полный синтез 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ по Саттону

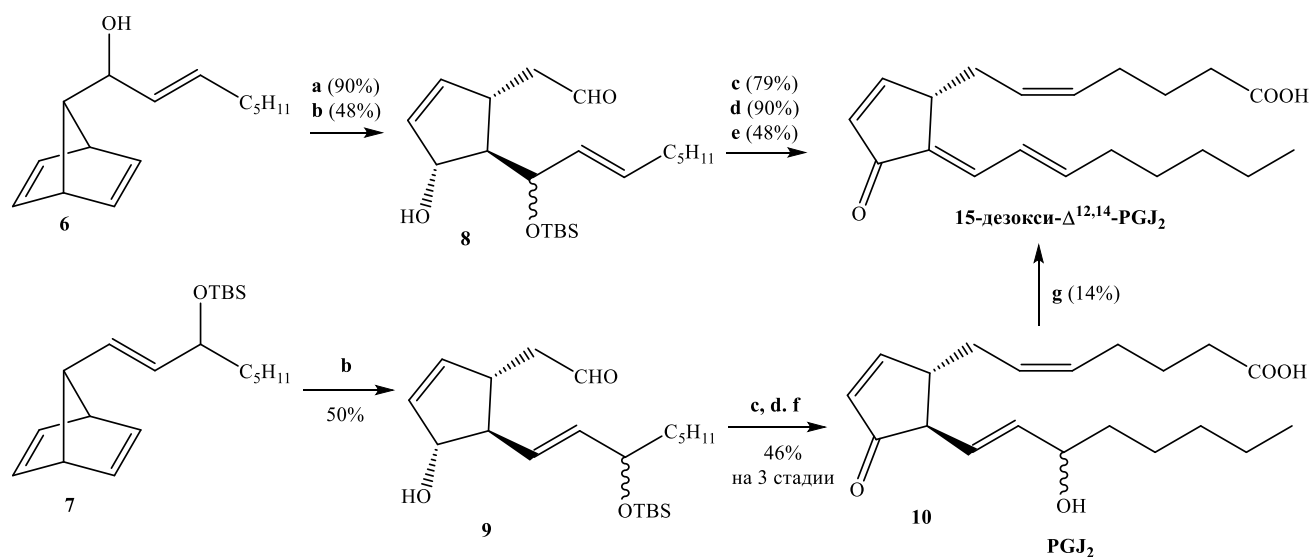
Первый полный синтез 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ (15-d- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂) был выполнен в 2003 году группой Sutton [26]. Рассматриваемая работа крайне примечательна синтезом как в рацемическом, так и в обоих хиральных вариантах. Стартовой молекулой в предложенном методе синтеза послужил 7-хлорнорборнадиен **4** (Схема 1.5), где использование стандартных подходов привело их к норборнадиеновым блокам **6** и **7**. Обращает на себя внимание возможность перехода **6** → **7**, включающая стадию перегруппировки в присутствии метилтриоксиренил (МТО) и постановку TBS-защитной группы.



Реагенты и условия: **a.** 3-(третбутилдиметил) силилоксиоктин-1, EtMgBr, CuI, THF, reflux, 3h; **b.** TBAF, THF, 1h; **c.** LiAlH₄, THF, кипячение, 1h; **d.** TBSCl, ImH, CH₂Cl₂, 20j; **e.** Li, DTBB, THF, 1h, затем транс-окт-2-еналь, -78 °C → r.t., 1h; **f.** МТО, CH₂Cl₂, 2 дня.

Схема 1.5 –Превращения 7-хлорнорбордиена на пути к 15-d- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂

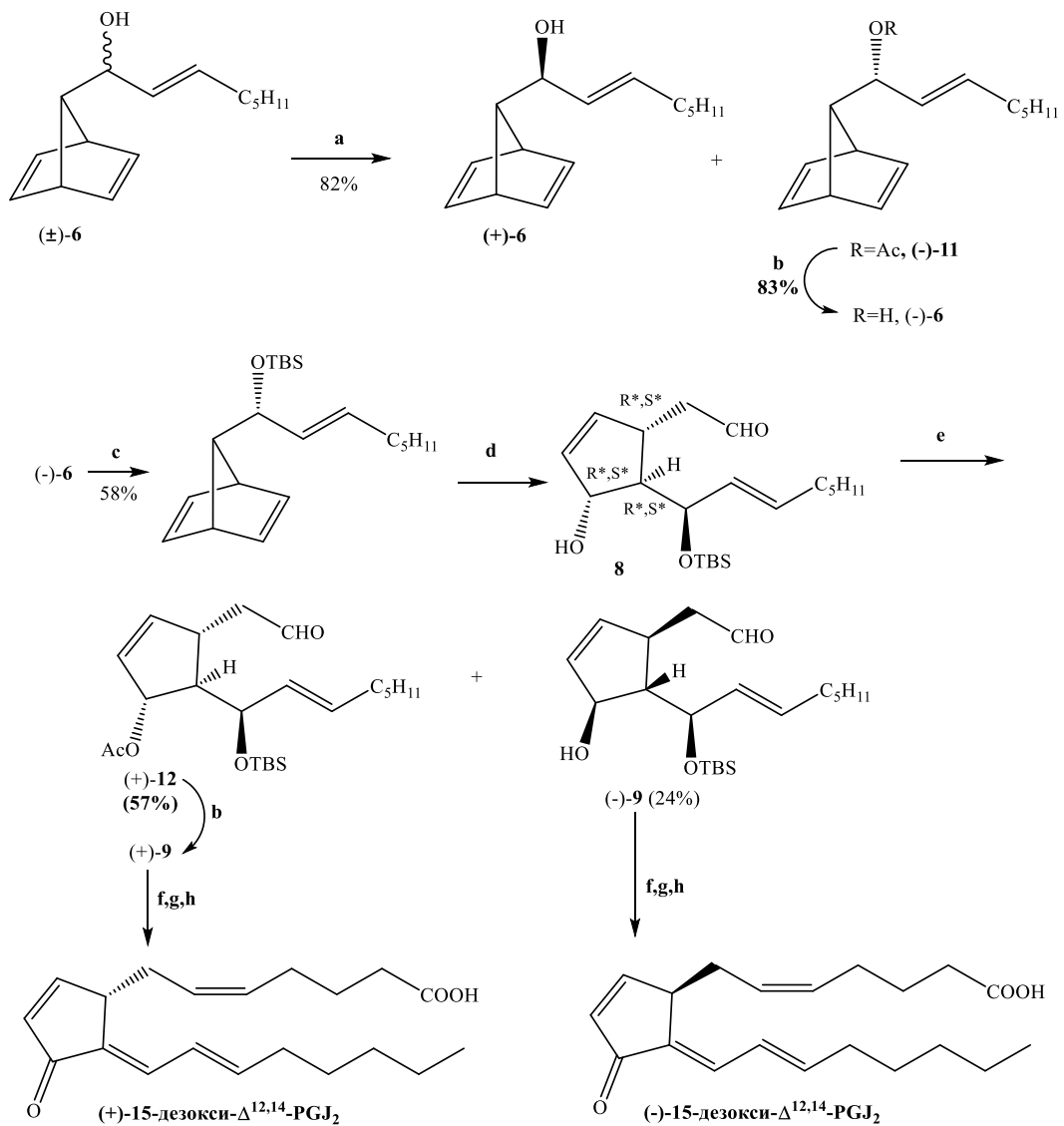
Полученные блоки **6** и **7** были вовлечены в описанную авторами ранее [27] на родственных объектах перегруппировку Мейнвальда, при этом были получены соответствующие региоизомерные гидроксиальдегиды **8** и **9** (Схема 1.6).



Реагенты и условия: **a.** TBSCl, ImH, CH₂Cl₂, 20h; **b.** Oxone, NaHCO₃, acetone, H₂O, 0 °C, затем 2M-HCl, CH₂Cl₂, 5 дней; **c.** Br[Ph₃P(CH₂)₄COOH], NaHMDS, THF, 1.5h; **d.** DMP, CH₂Cl₂, 1h; **e.** TFA, CH₂Cl₂, 3h; **f.** HF_(aq), MeCN, 1h; **g.** 1M-HCl, THF, reflux, 20 min.

Схема 1.6 – Направленный переход блоков 6 и 7 в 15-d- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂

Формирование α -цепи при помощи реакции Виттига, окисление реагентом Десса-Мартина (DMP) и выдерживание в системе TFA-CH₂Cl₂ в течение 3-х часов привело к целевому простагландину. «Обходной» путь из региоизомерного альдегида 9 был реализован через получение PGJ₂, который в кислых условиях (HCl-THF) давал с низким выходом 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂.



Реагенты и условия: **a.** *Candida antarctica* A lipase, vinyl acetate, toluene, 2 дня; **b.** K₂CO₃, H₂O, MeOH, 3ч; **c.** TBSCl, ImH, CH₂Cl₂, 20ч; **d.** MTO, CH₂Cl₂, 2 дня; **e.** *Candida antarctica* B lipase, vinyl acetate, toluene, 24ч; **f.** Br[Ph₃P(CH₂)₄COOH], NaHMDS, THF, 1.5ч; **g.** DMP, CH₂Cl₂, 1ч; **h.** TFA, CH₂Cl₂, 3ч.

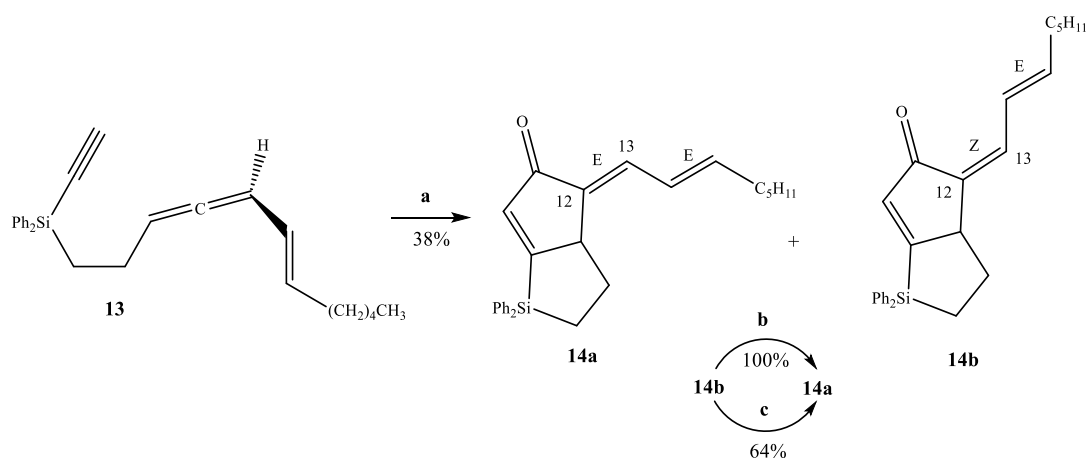
Схема 1.7 – Получение (+) и (-) 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂

Выход на индивидуальные энантимеры 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ был осуществлён следующим элегантным способом: рацемический алиловый спирт **6** в условиях ферментативно-катализируемой реакции давал хиральный ацетат **11** и не вступивший в реакцию (+)-**6** изомер (Схема 1.7). Ацетат **11** был превращен в (-)-**6** изомер стандартной реакцией гидролиза, после чего введен в окислительную перегруппировку по Мейнвальду с получением диастереомерной смеси гидроксидальдегидов **8**, которые были опять вовлечены в реакции энзиматического

ацилирования, где непрореагировавший (-)-**9** по рассмотренной ранее последовательности превращений был превращён в (-)-15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂. Нативной конфигурации (+)-15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ был получен из соответствующего хирального ацетата (+)-**12**.

1.4.2 Синтез (\pm)-15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ по Брамонду

В основу подхода других авторов [28] легла реакция внутримолекулярного [2+2+1] циклоприсоединения силана **13** в присутствии Mo(CO)₆ (Схема 1.8).

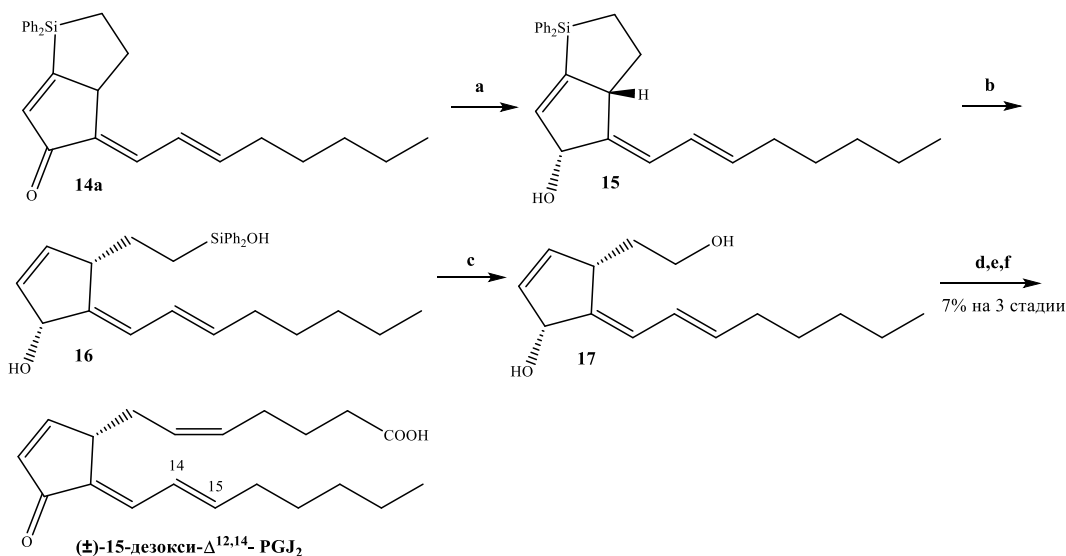


Реагенты и условия: а. Mo(CO)₆, DMSO, толуол, 100 °С; б. hν (вольфрамовая лампа), бензол; в. HS(CH₂)₃SH, BF₃•OEt₂.

Схема 1.8 – Внутримолекулярное [2 + 2 + 1] циклоприсоединение в присутствии Mo(CO)₆

При этом образовывалась смесь изомерных енонов **14a** и **14b** в соотношении E:Z=1:2 и общим выходом 38%. Смена катализатора на W(CO)₅ не привела к увеличению выхода этой реакции, но изменила соотношение изомеров на обратное (E:Z=2:1), что авторы работы связывают с переходом **14b** в **14a** при первоначально образующейся в “невыгодной” изомерной пропорции. Как видно из соотношения, нужную E,E-конфигурацию диеновой системы содержит минорный изомер **14a**, поэтому авторами работы предложены 2 способа Z/E изомеризации: фотохимическая и химическая (см. условие б и в). Далее изомер **14a** вовлекли в реакцию восстановления (DIBAL-H), получив при этом аллиловый спирт **15**,

обработка которого в системе TBAF-HMDA-THF дала продукт циклораскрытия **16**. Окисление силанола **16** по Тамао-Флемингу [29] привело к диолу **17** (Схема 1.9).



Реагенты и условия: **a.** DIBAL-H, Et₂O, -78 °C; **b.** TBAF, HMPA:THF (2:1), буффер pH=7.38; **c.** KF, NaHCO₃, H₂O₂, CH₃OH:H₂O (1:1), буффер pH=7.38 **d.** TEMPO, NCS, Bu₄NCl; **e.** Br[Ph₃P(CH₂)₄COOH], NaHMDS, THF; **f.** MnO₂, CH₂Cl₂.

Схема 1.9 – Завершающие стадии синтеза (+)-15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂

Селективное окисление в диоле **17** первичной спиртовой группы системой TEMPO-NCS-Bu₄NCl (кат.) привело к альдегиду, который в условиях реакции Виттига (формирование α -цепи) и последующего окисления в присутствии MnO₂ дало с небольшим выходом (7% на 3 стадии) целевой PG. Достоинством данной работы, помимо полного синтеза, является установление стереохимии кратной связи в положении C₁₄-C₁₅ после некоторых публикаций [30,31] с неверно предложенной структурой обсуждаемого 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂. Так, согласно данным ЯМР ¹H геминальная (³J) КССВ между H-14 и H-15 атомами водорода составила 15.0 Hz, что однозначно свидетельствует о E-конфигурации.

1.4.3 Синтез (+)- Δ^{12} -PGJ₂, (+)-15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂, и их 5,6-дегидро и 5,6-дигидро производных по Кобаяши

Kobayashi с сотрудниками опубликовали 2 работы [32,33], в которых сообщалось о синтезе хиральных форм Δ^{12} -PGJ₂, 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂,

ацетиленовых 5,6-дегидроаналогов Δ^{12} -PGJ₂ и 15-дезоксиде- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂, а также 5,6-дигидропроизводное 15-дезоксиде- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂. В основу подхода легла выполненная авторами Pd-катализируемая реакция Тсуджи-Троста хиральных ацетатов **18** и **19** с диметилмалонатом **20** (Схема 1.10).

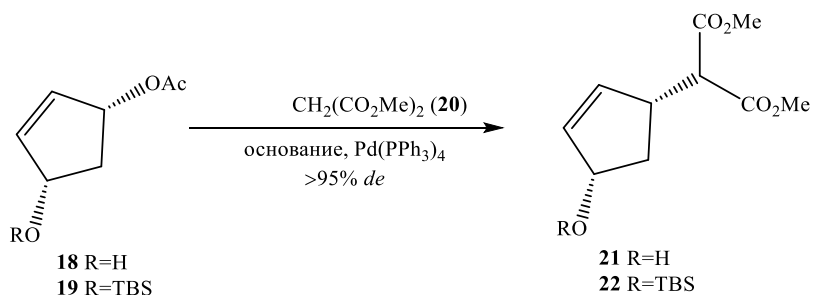


Схема 1.10 – Получение хиральных блоков **21** и **22** Тсуджи-Троста

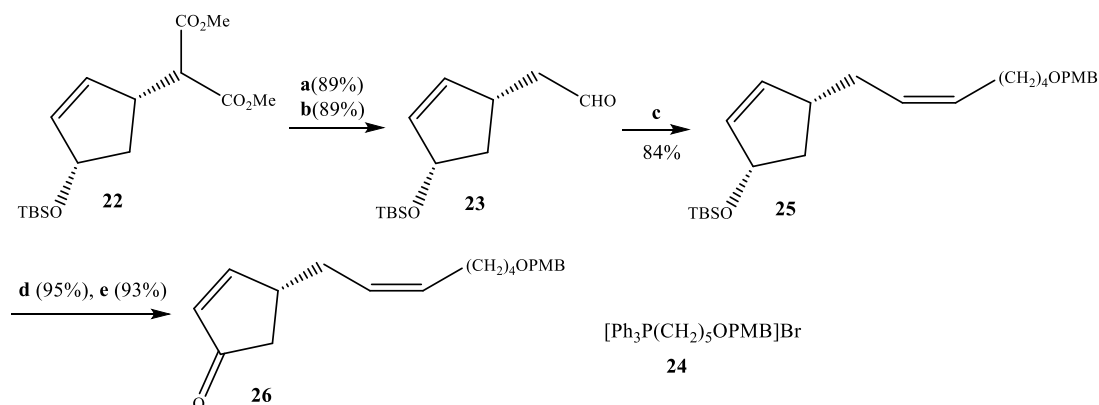
Реакция протекает с хорошими выходами (~70-90%) и диастереоселективностью (> 95% *de*), с сохранением конфигурации стереогенного центра при С-1, которая соответствует таковой конфигурации С-8 центра в природных PG J-типа.

Таблица 1.1 – Условия оптимизации реакций

Соединение	Основание	Время, ч	Температура, °С	Выход, %
18	NaH	2	r.t.	69
18	MeONa	2	r.t.	71
18	LDA	1.5	r.t.	83
18	t-BuOK	2	r.t.	90
19	NaH	4	50	66
19	MeONa	3	50	87
19	LDA	3	r.t.	91
19	t-BuOK	3	50	93

Далее хиральный блок **22** вводили (Схема 1.11) в последовательность реакций декарбоксилирования (см. условие **a**) и восстановления до альдегида, который в условиях реакции Виттига давал с хорошим выходом (84%) соединение **25**, с

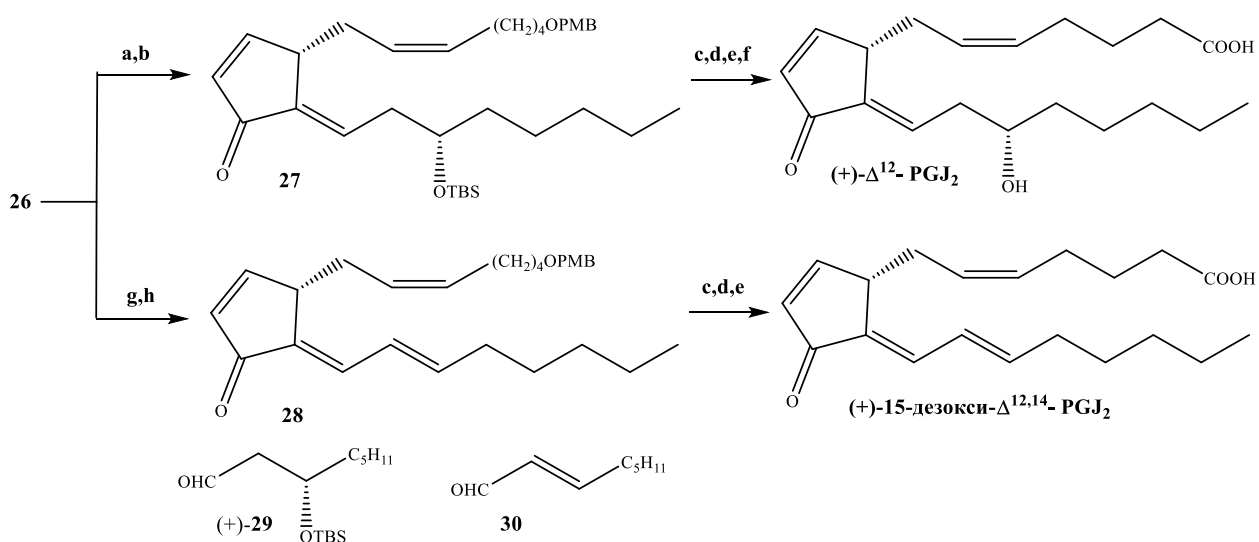
лёгкостью переведённое в енон **26** реакциями деблокирования вторичной спиртовой группы и окисления в присутствии PCC (Схема 1.11).



Реагенты и условия: **a.** KI, DMI-H₂O (10:1), 130 °C; **b.** DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C; **c.** **24**, NaHMDS, THF, -70 °C → r.t.; **d.** TBAF, THF, 0 °C; **e.** PCC, CH₂Cl₂, r.t.

Схема 1.11 – Формирование α-цепи из блока **22**

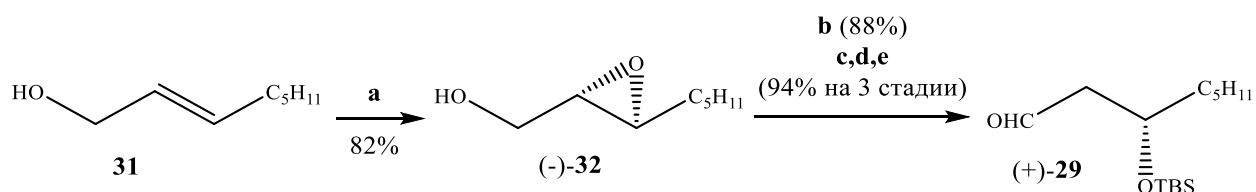
Дальнейшей конденсацией генерируемого (LDA) из **26** енолята с альдегидом **29** или еналем **30** были получены соответствующие хиральные (+)-Δ¹²-PGJ₂ и 15-дезоксид-Δ^{12,14}-PGJ₂ (Схема 1.12).



Реагенты и условия: **a.** LDA (2.0 экв), -78 °C, THF, затем **29** (1.2 экв), -78 °C; **b.** MsCl, Et₃N, 0 °C, затем Al₂O₃; **c.** DDQ, CH₂Cl₂-H₂O (19:1); **d.** PCC, CH₂Cl₂, r.t., **e.** NaClO₂, 2-метилбутен-2, t-BuOH, фосфатный буфер (pH = 3.6); **f.** HF-MeCN (1:19); **g.** LDA (2.0 экв), -78 °C, THF, затем **30** (1.2 экв), -78 °C; **h.** MsCl, Et₃N, -15 °C.

Схема 1.12 – Формирование ω-цепи альдольно-критоновой конденсацией

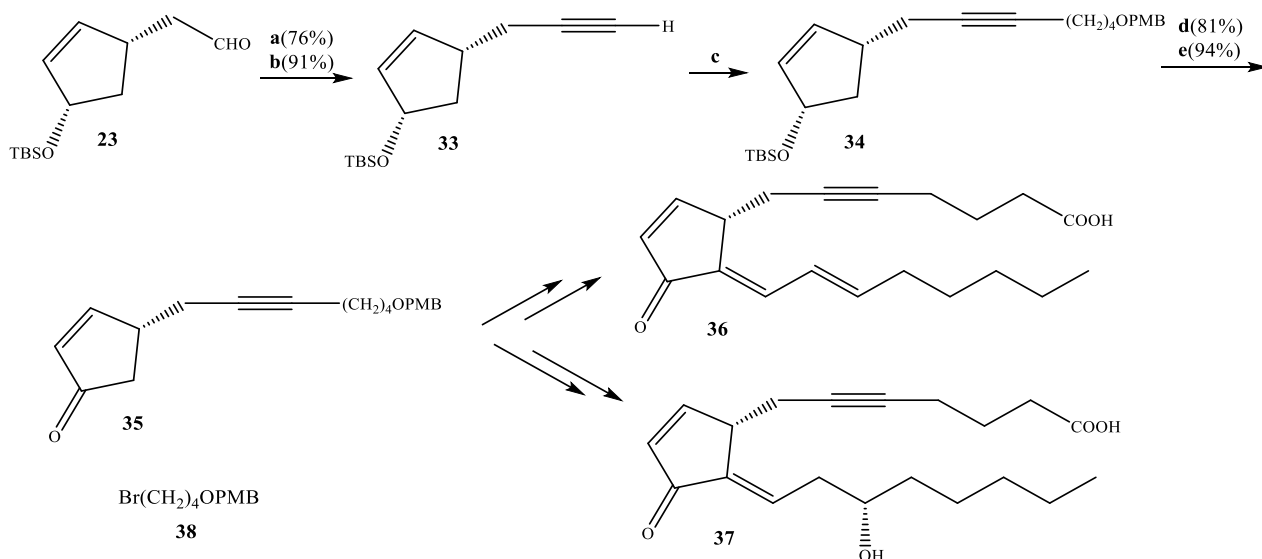
Альдегид **29** авторами был получен из аллилового спирта **31** (Схема 1.13), где появление хирального центра в молекуле обеспечивается реакцией асимметричного эпоксидирования по Шарплессу [34]



Реагенты и условия: **a.** *t*-BuOOH, L-(+)-DIPT (0.3 экв), Ti(*i*PrO)₄ (0.25 экв), молекулярные сита 4Å; **b.** Red-Al, THF; **c.** TBSCl, ImH, CH₂Cl₂, r.t., **d.** PPTS, EtOH-CH₂Cl₂, (1:1); **e.** PCC, CH₂Cl₂, r.t.

Схема 1.13 – Получение хирального альдегида (+)-**29**

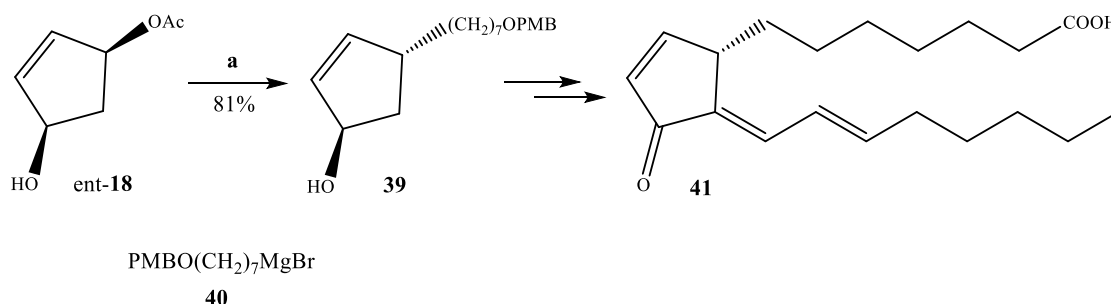
Предложенный авторами подход позволяет получать производные синтезируемых PG различного строения с вариацией структуры α-цепи. Были получены 5,6-дегидро- (**36,37**) и 5,6-дигидропроизводные (**41**) Δ¹²-PGJ₂ и 15-дезоксид-Δ^{12,14}-PGJ₁. Так, альдегид **23** в условиях реакции Кори-Фукса [35] давал алкин **33**, C-алкилированием которого получен блок **34**, трансформированный по уже описанной ранее последовательности превращений в **37** (5,6-дегидро-Δ¹²-PGJ₂) и **36** (5,6-дигидро-15-дезоксид-Δ^{12,14}-PGJ₂) (Схема 1.14).



Реагенты и условия: **a.** PPh₃, CBr₄, 0 °C; **b.** *n*-BuLi, -78 °C; **c.** *n*-BuLi, затем **35**, THF-DMPU (4:1); **d.** TBAF, THF, 0 °C; **e.** PCC, CH₂Cl₂, r.t.

Схема 1.14 – Получение (5,6-дегидро-Δ¹²-PGJ₂) (**37**) и (5,6-дигидро-15-дезоксид-Δ^{12,14}-PGJ₂) (**36**)

В синтезе же 5,6-дигидро-15-дезоксидеокси- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ (**41**), из энантиомера хирального гидроксиацетата **18** медь-катализируемым S_N2-замещением получен **39**, который был также по уже отработанной схеме переведён в **41** (Схема 1.15).

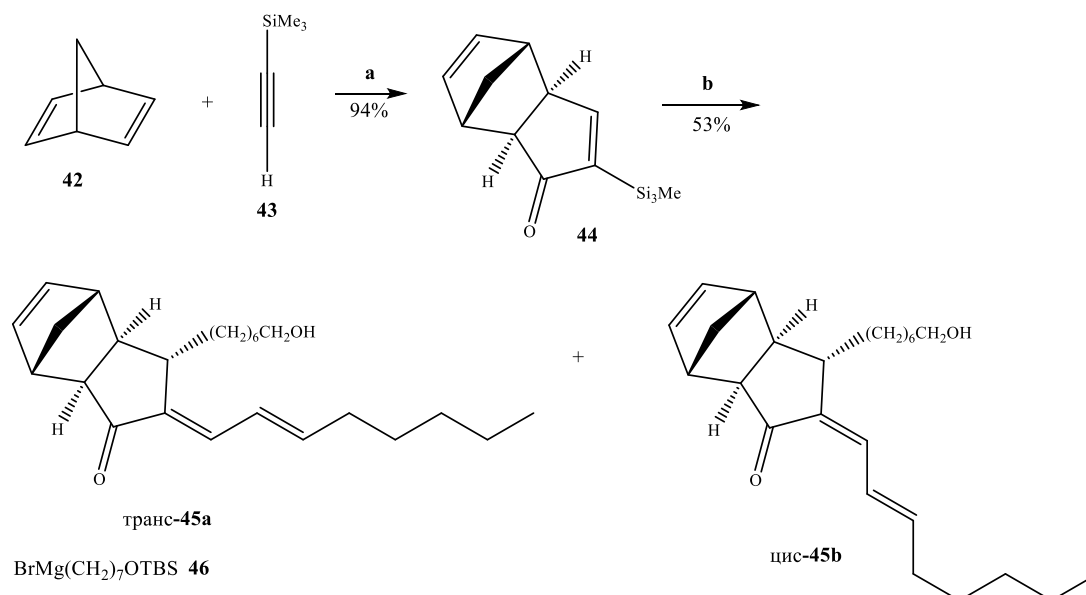


Реагенты и условия: а. **40** (3.0 экв), CuCN (0.3 экв), LiCl (4.0 экв), THF, -10 °С.

Схема 1.15 – Синтез хирального 15-дезоксидеокси- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₁

1.4.4 Синтез (±), (+)-15-дезоксидеокси- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ и PGJ₁ по Эвансу

Другой подход к структуре **41** выполнен Evans в Ливерпульском университете [36]. Ключевая идея предложенного авторами подхода состояла в получении (±)-кремнийсодержащего циклопентенонового блока **44** с помощью реакции [2+2+1]-циклоприсоединения по Посону-Кханду [37] (Схема 1.16).

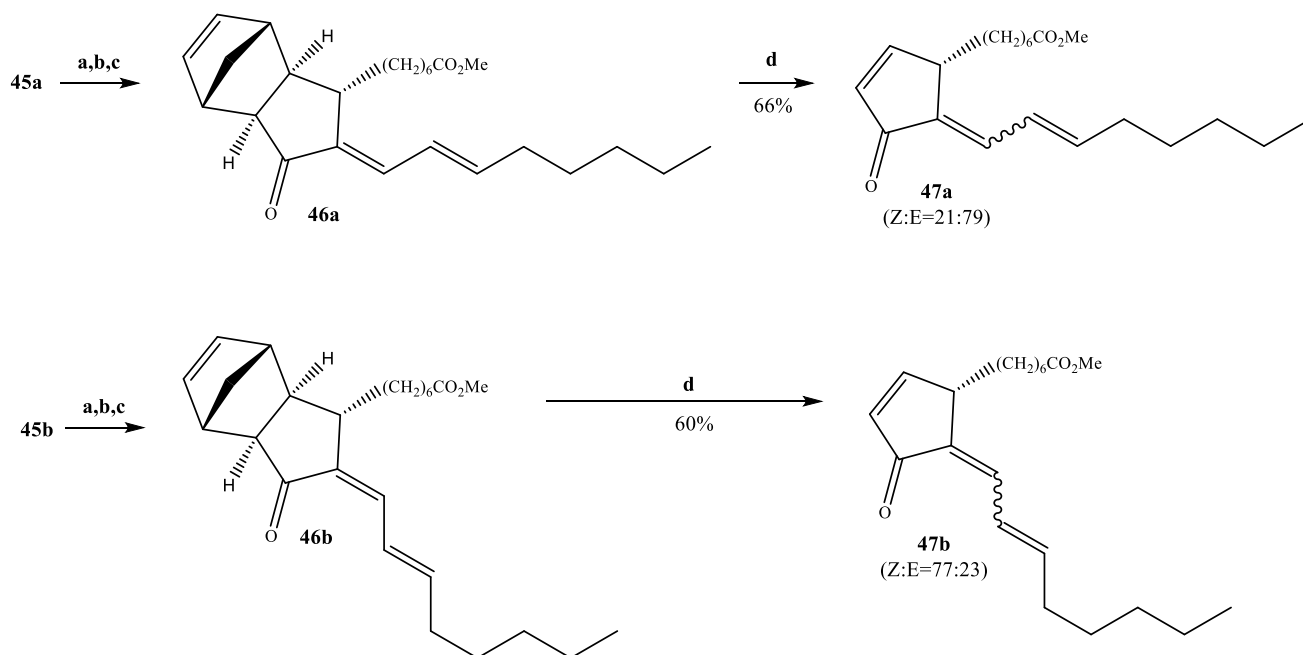


Реагенты и условия: а. Co₂(CO)₈, дихлорэтан, микроволновое облучение, 90 °С, 20 мин.;
б. **46**, CuI (13 моль. %), Et₂O, -78 °С → 20 °С, 1 ч., затем окт-2-еналь, 20 °С → r.t., 15 ч., далее АсОН:Н₂О:ТНФ (6:3:4), r.t., 15 ч.

Схема 1.16 – Получение норборнильных блоков **45a** и **45b**

Применение купратного 1,4-сопряженного присоединения (см. условие **b**) α -цепи **46** к блоку **44** и олефинирование окт-2-еналем по Петерсону [38,39] промежуточно образующегося кремний-стабилизированного енолята приводит к смеси изомеров **45a** и **45b** в соотношении 1:3 соответственно. С учётом условий данной реакции, норборнильная «навеска» выполняет роль «маскировки» эндократной связи в структуре будущего PG.

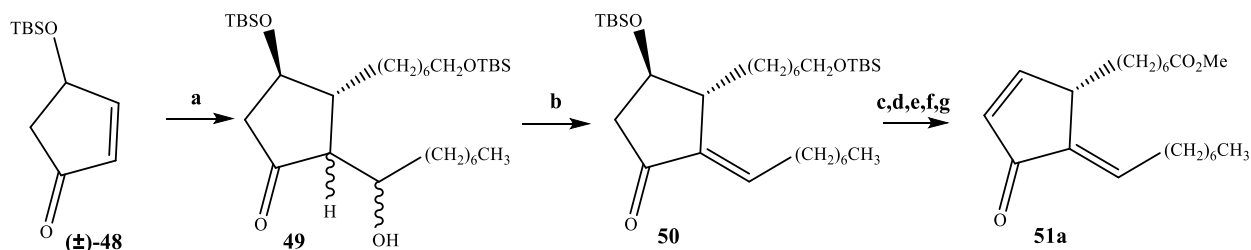
После успешного хроматографического разделения смеси **45a** и **45b** каждый из изомеров по отдельности был переведен в метиловые эфиры **46a** и **46b** (Схема 1.17), каждый из которых при микроволновом облучении по ретро-реакции Дильса-Альдера давал смеси геометрических изомеров по C₁₃-C₁₄ (**47a** и **47b**), что является явным недостатком предложенного подхода.



Реагенты и условия: **a.** DMP, CH₂Cl₂, r.t., 3 ч.; **b.** NaClO₂, NaH₂PO₄, t-BuOH, 2-метилбутен-2, r.t., 15 ч.; **c.** Me₃SiCHN₂, PhH, MeOH, r.t., 1.5 ч.; **d.** MeAlCl₂, малеиновый ангидрид (10 экв), CH₂Cl₂, микроволновое облучение, 100 °С, 2 мин.

Схема 1.17 – Завершающие этапы синтеза 15-дезоксидельта^{12,14}-PGJ₁

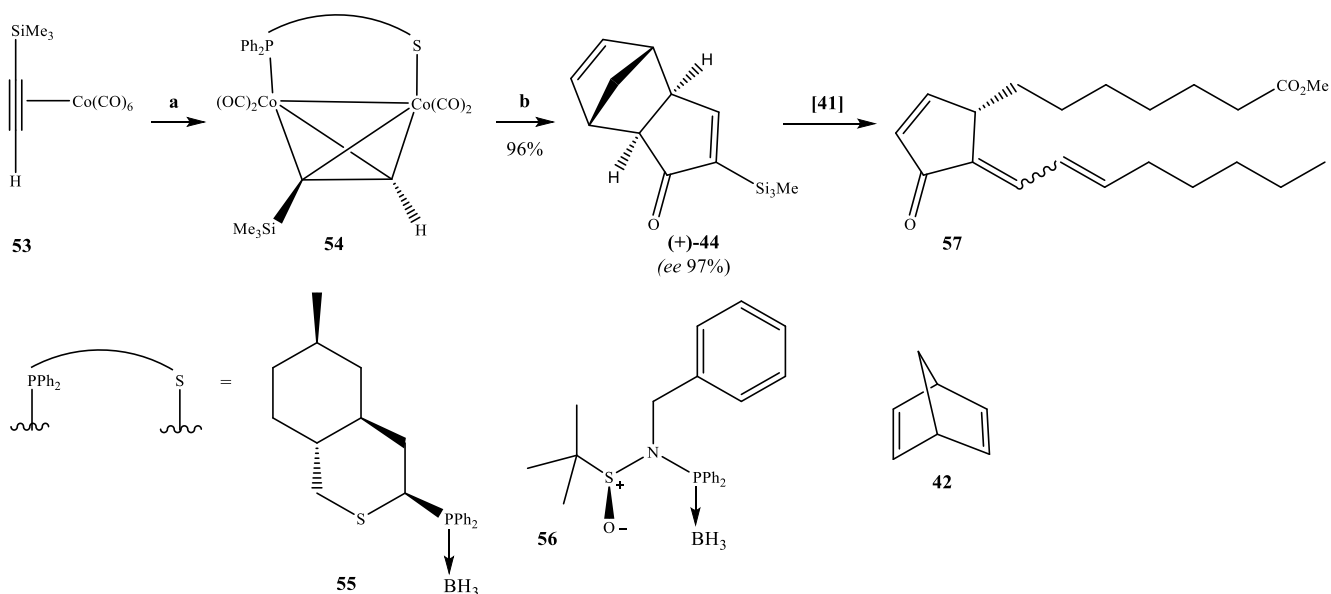
В этой же работе [36] предложен синтез рацемического 15-дезоксидельта^{12,14}-PGJ₁ **51**, основанный на купратном методе формирования боковых цепей (Схема 1.18).



Реагенты и условия: **a.** TBSO(CH₂)₇•MgBr (**52**), CuI (10 моль. %), Et₂O, - 78 °C → 20 °C, 1 ч., затем октаналь-1, -78 °C, 16 ч.; **b.** MsCl, DMAP, CH₂Cl₂, r.t., 16 ч.; **c.** AcOH:H₂O:THF (3:1:1), r.t., 4 дня; **d.** DMP, CH₂Cl₂, r.t., 3 ч.; **e.** NaClO₂, NaH₂PO₄, t-BuOH, 2-метилбутен-2, r.t., 15 ч.; **f.** Me₃SiCHN₂, PhH, MeOH, r.t., 1.5 ч.; **g.** Na₂CO₃, MeOH, 0 °C → r.t., 2 ч.

Схема 1.18 – Синтез (±)-15-дезоксид-Δ¹²-PGJ₁

Этими же авторами в 2008 году предложен [40] энантиоселективный вариант реакции образования кремний содержащего блока **44**, основанный на применении хирального лиганда **55** или **56** в ацетиленкобальтовом кластере **54** (Схема 1.19).



Реагенты и условия: **a.** **55** или **56**, DABCO, PhMe, 70 °C; **b.** **42**, NMO, CH₂Cl₂, 45 °C, 1 ч.

Схема 1.19 – Получение хирального блока (+)-**44**

Полученный таким образом с хорошим выходом (96%) и энантиомерным избытком (*ee* 97%) силиановый блок (+)-**44** был переведён, согласно [36] в успешно разделенную смесь геометрических изомеров (по положению C₁₃-C₁₄) метиловых эфиров 15-дезоксид-Δ^{12,14}-PGJ₁ **57**. Полученные соединения были *in vitro*

протестированы на способность к активации PPAR-γ рецепторов. Была показана сопоставимая с эталонным 15-дезоксидельта^{12,14}-PGJ₂ активирующая способность, в особенности у E-стереоизомера **57**, конфигурация диеновой системы которого аналогична «нормальному» строению суPG (Рисунок 1.8).

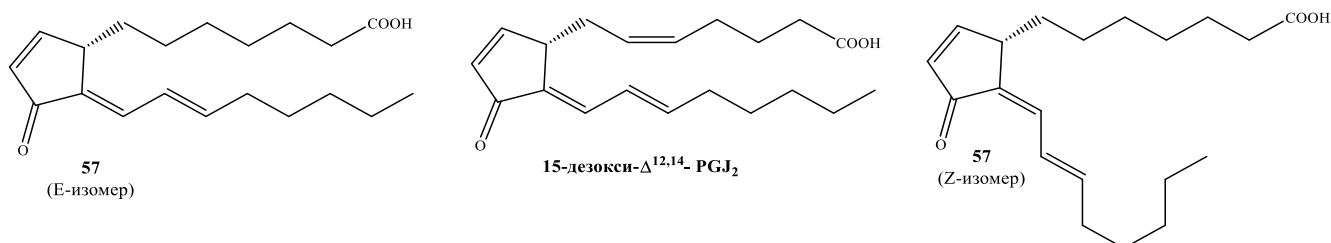


Рисунок 1.8 – Структуры полученных изомеров 15-дезоксидельта^{12,14}-PGJ₁

1.4.5 Асимметрический полный синтез 15-дезоксидельта^{12,14}-PGJ₂ по Киму

Оригинальный способ синтеза (+)-15-дезоксидельта^{12,14}-PGJ₂ предложен в 2010 году авторами [41]. Ключевой стадией является энантиоселективная Rh-катализируемая циклизация енина **58**, приводящая к енолсилилового эфиру **59** и альдегиду **60** (Схема 1.20).

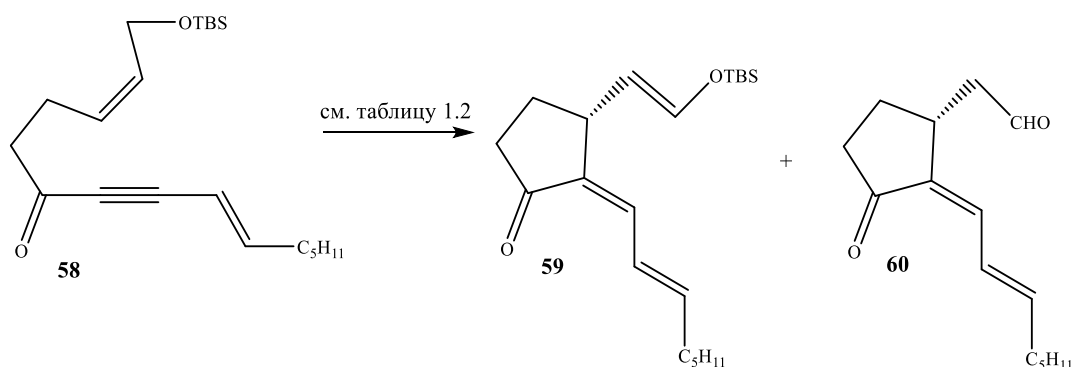


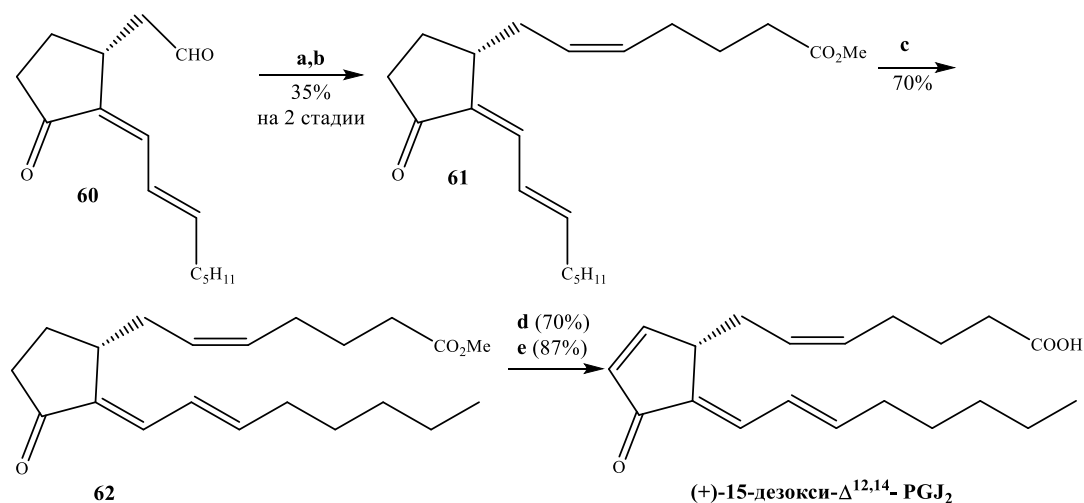
Схема 1.20 – Асимметрическая Rh-катализируемая циклизация **58**

Авторами проведена оптимизация условий данной реакции. Как видно из Таблицы 1.2 наилучшие результаты были достигнуты при использовании 40 и 100 мольных процентов AgBF₄. Энантиомерный избыток (*ee*) получаемого альдегида **60**, установленный методом соответствующего ВЭЖХ, составил порядка 97%. Кроме того, общее количество альдегида **60** может быть легко увеличено путём снятия TBS-группы с силиленолового эфира **59**.

Таблица 1.2 – Оптимизация условий реакций

	Кол-во моль %			Выход (%/% ee)		Растворитель, время
	[Rh(COD)Cl] ₂	(R)-BINAP	% (AgX)	59	60	
1	5	12	20 (AgSbF ₆)	20	-	DCE
2	10	24	40 (AgSbF ₆)	40	10	DCE
3	10	24	40 (AgBF ₄)	88 (97)	-	DCE, 10 мин
4	10	24	100 (AgBF ₄)	10 (97)	61 (97)	DCE, 3 ч

Далее полученный альдегид **60** в условиях реакции Виттига и последующего метилирования кислоты был превращён в **61** (Схема 1.21), изомеризацию диеновой системы в котором до «нормального» строения (*E,E*-конфигурации) проводили в присутствии TMSCl и LiCl. На завершающих этапах синтеза наведением кратной связи в еноне **62** по Саегусе [42] и мягким гидролизом был получен целевой (+)-15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂.



Реагенты и условия: **a.** $[\text{Ph}_3\text{P}^+(\text{CH}_2)_4\text{COOH}]^+\text{Br}^-$, t-BuOK, THF; **b.** TMSCHN₂, CH₂Cl₂, r.t.; **c.** TMSCl, LiCl, CH₂Cl₂; **d.** TMSOTf, Et₃N, Pd(OAc)₂, CH₂Cl₂; **e.** Me₃SnOH, дихлорэтан.

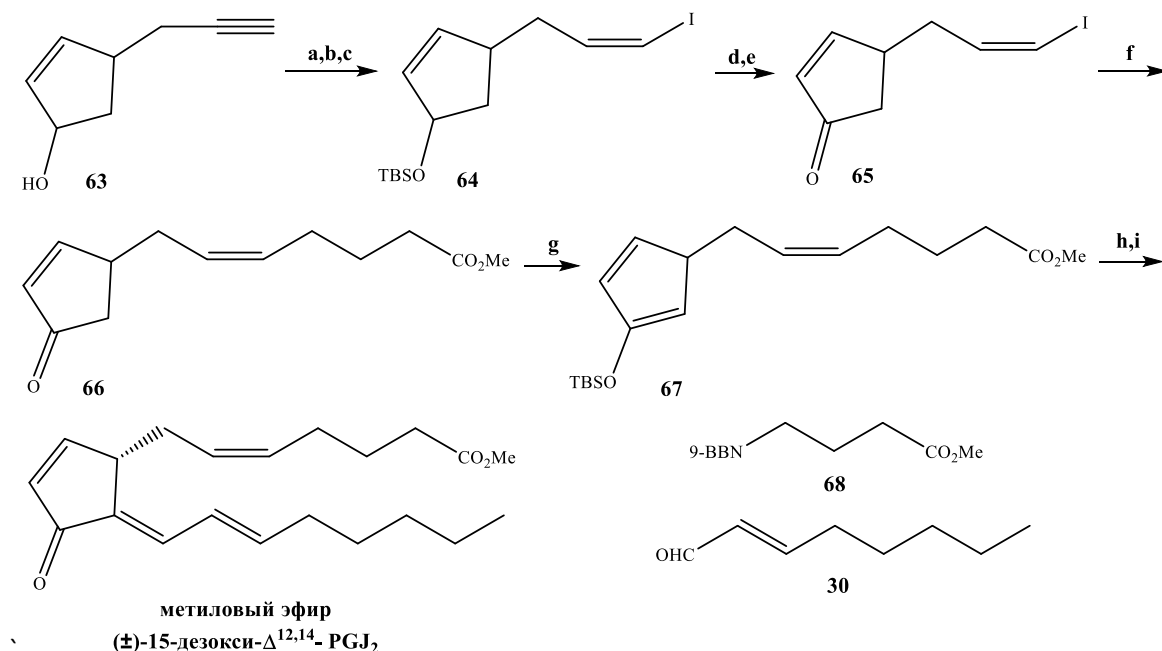
Схема 1.21 – Получение (+)-15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ из хирального блока **60**

1.4.6 Полный синтез (\pm)-15-дезоксидекагидропротангидиновой кислоты (\pm)-15-дезоксидекагидропротангидиновой кислоты и его структурных модификации на полимерных подложках

Реакции на полимерных носителях [43] имеют ряд неоспоримых преимуществ перед синтезами, проводимыми в растворах, а именно:

- 1) существенно сокращается время синтеза;
- 2) возможно многократное использование полимерных подложек с иммобилизованными на их поверхности катализаторами;
- 3) лёгкость выделения продуктов реакции путём простой фильтрации и промывки, используемого в качестве подложки, полимера;
- 4) возможность упрощённого синтеза целых библиотек соединений для последующего поиска среди них потенциальных лекарственных средств.

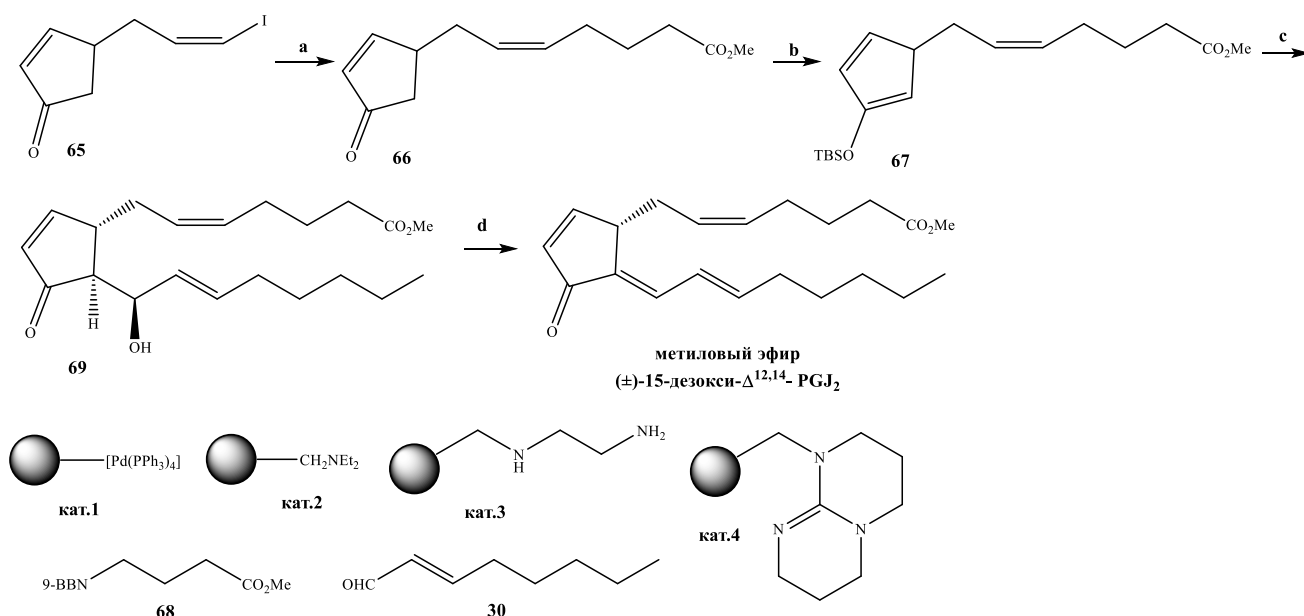
Так, японскими авторами опубликована работа [44], где описан синтез метилового эфира (\pm)-15-дезоксидекагидропротангидиновой кислоты и целой библиотеки его производных с модифицированными α - и ω -цепями. Первоначально синтез был выполнен в классическом жидкофазном варианте (Схема 1.22).



Реагенты и условия: **a.** TBSCl, ImH, CH₂Cl₂, 0 °C; **b.** NIS, AgNO₃, THF, r.t.; **c.** Cy₂BH, Et₂O, r.t., затем AcOH, r.t.; **d.** CSA, MeOH, 0 °C; **e.** MnO₂, CH₂Cl₂, r.t.; **f.** **68**, Pd(PPh₃)₄, AsPh₃, H₂O, Cs₂CO₃, DMF, r.t.; **g.** TBSOTf, NEt₃, r.t.; **h.** **30**, BF₃•OEt₂, CH₂Cl₂; **i.** MsCl, DMAP, CH₂Cl₂.

Схема 1.22 – Жидкофазный синтез метилового эфира (\pm)-15-дезоксидекагидропротангидиновой кислоты

Исходный циклопентенол **63** был в 3 стадии переведён в винил йодид **64**, который после снятия защитной группы и окисления дал рацемический енон **65**. Модифицированное Pd-катализируемое sp^2 - sp^3 кросс-сочетание по Сузуки [45,46] сложного эфира **68** и винил йодида **65** позволило “нарастить” α -цепь (соединение **66**). Финальным этапом синтеза было формирование нижней ω -цепи путем конденсации енола **67** с непредельным альдегидом **30**. Разработанный синтез повторен с использованием закрепленных на полимерной подложке катализаторов, используемых на 4 стадиях описанной выше схеме, а именно, кросс-сочетании по Сузуки (**65** \rightarrow **66**), образовании енолэфира **67** и формировании альдоля **69**, метилированием с последующим элиминированием которого был получен рацемат метилового эфира 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ (Схема 1.23).



Реагенты и условия: а. **68**, кат.1, H₂O (20 экв), Cs₂CO₃, DMF; б. TBSOTf, кат.2, Et₃N; в. **30**, кат.3, BF₃·OEt₂, CH₂Cl₂; д. MsCl, кат.4, CH₂Cl₂.

Схема 1.23 – Твердофазный синтез метилового эфира (±)-15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂

Использование разработанной авторами методологии позволило провести синтез пятнадцати α - и ω -модифицированных производных метилового эфира (±)-15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂, структуры которых представлены ниже (Рисунок 1.9).

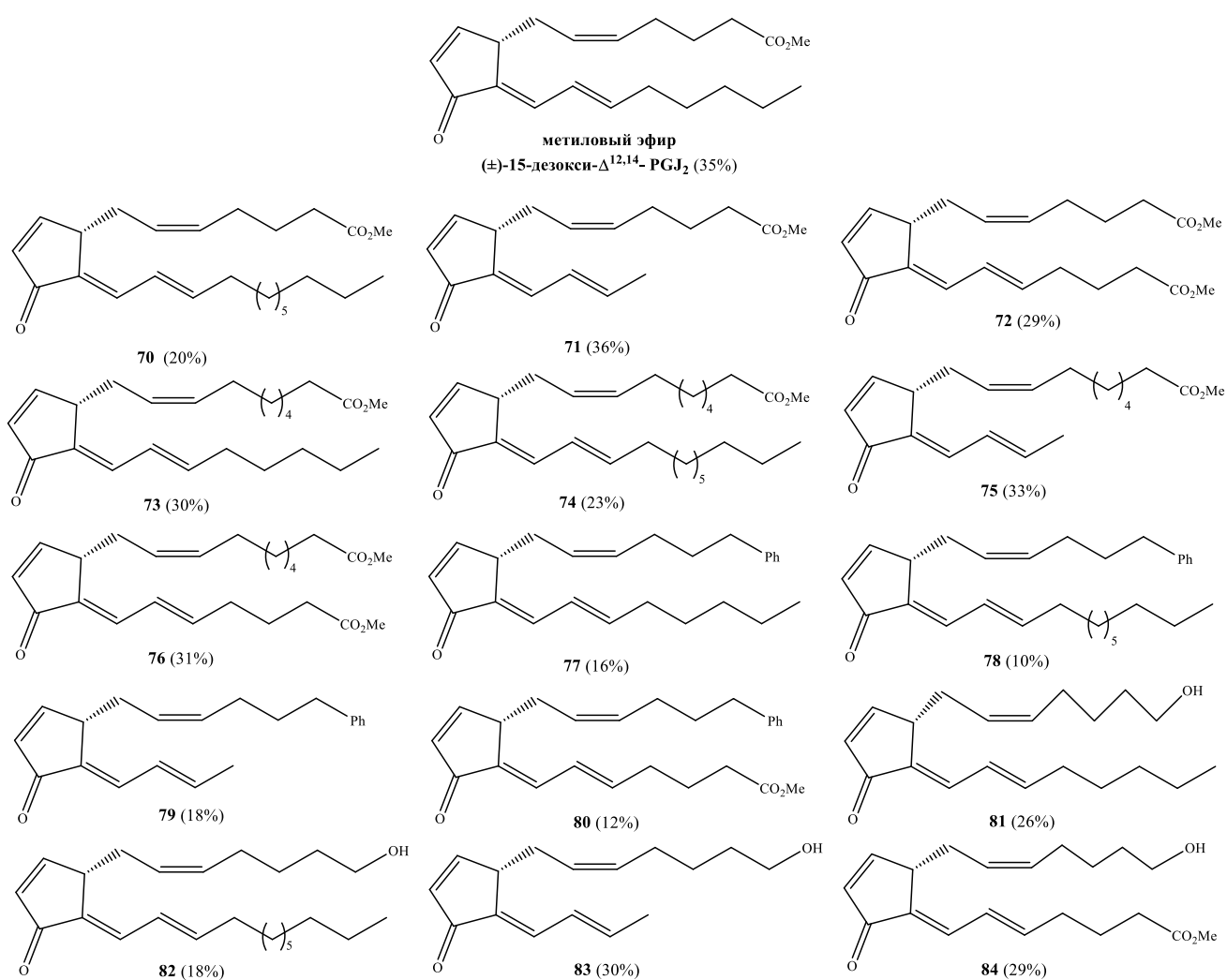
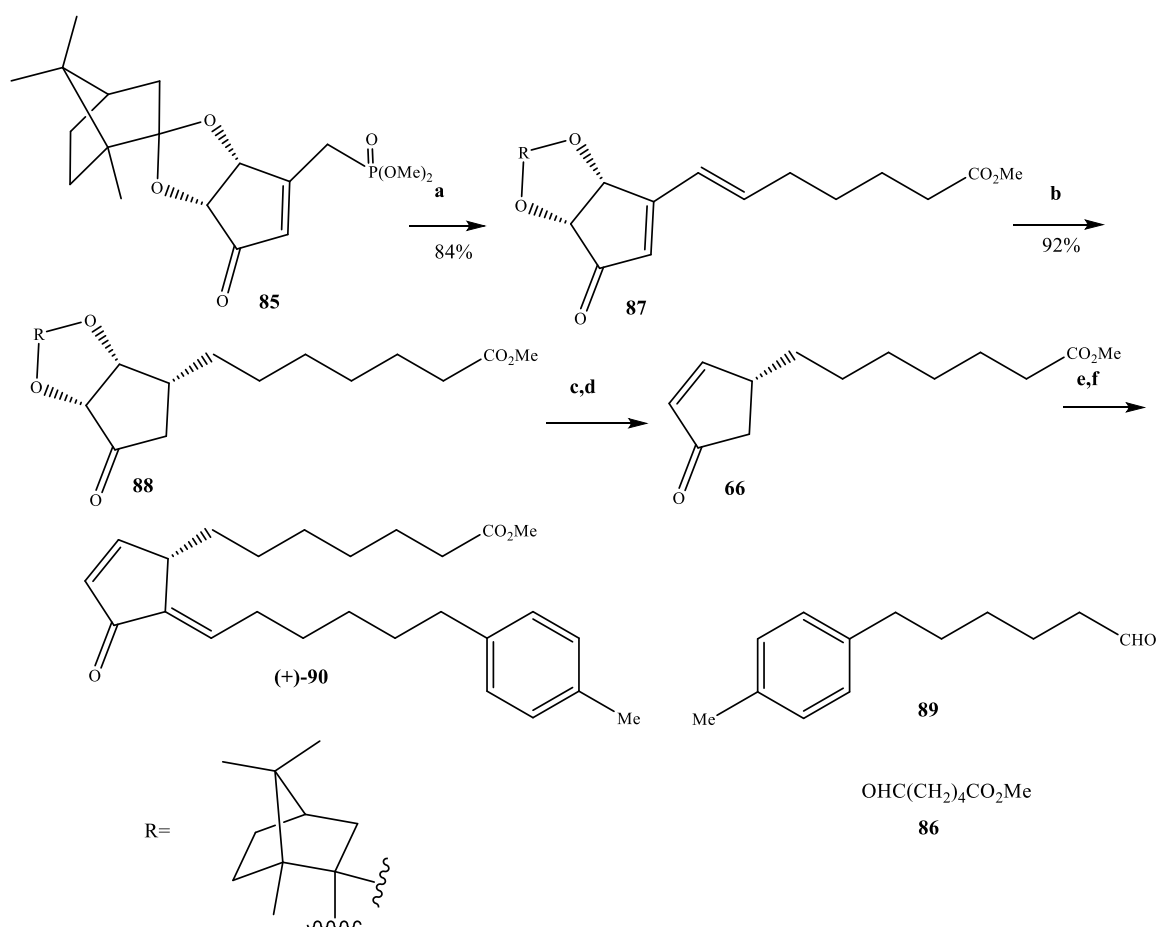


Рисунок 1.9 – Структуры полученных производных 70-84

Средний выход на каждой стадии составлял ~80 %, а суммарный средний выход ~35 %. Обращает на себя внимание общие низкие выходы (~15 %) в ряду α-фенилмодифицированных производных (соединения 77-80), объяснение этому - авторы работы не приводят. Все полученные 16 производных (Рисунок 1.9) были протестированы на способность промотировать рост нейритов в клетках PC12. Было показано, что соединение 79, содержащее «укорочённую» ω-цепь и фенильный фрагмент вместо сложноэфирной группы в С-2 положении, проявило стимулирующую активность роста нейритов, сопоставимую с активностью метилового эфира (±)-15-дезоксид-Δ^{12,14}-PGJ₂.

1.4.7 Синтез ω -арил-модифицированного (+)-15-дезоксидельта¹²-PGJ₁

Об интересном стереоселективном синтезе ω -арилмодифицированного производного 15-дезоксидельта¹²-PGJ₁ **90** сообщается авторами работы [47]. Так, использование хирального диметилфосфонатного производного **85** в реакции олефинирования по Хорнеру-Уодсворту-Эмонсу (HWE-olefination) [48-50] с альдегидом **86** привело к диенону **87**, гидрированием которого получено соединение **88** (Схема 1.24).



Реагенты и условия: **a.** **86**, DBU, LiClO₄, THF; **b.** H₂, Pd/C, EtOH; **c.** Al (Hg), THF; **d.** p-TSA, Et₂O; **e.** LDA, **89**, THF, -78 °C; **f.** MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, затем Al₂O₃, CH₂Cl₂.

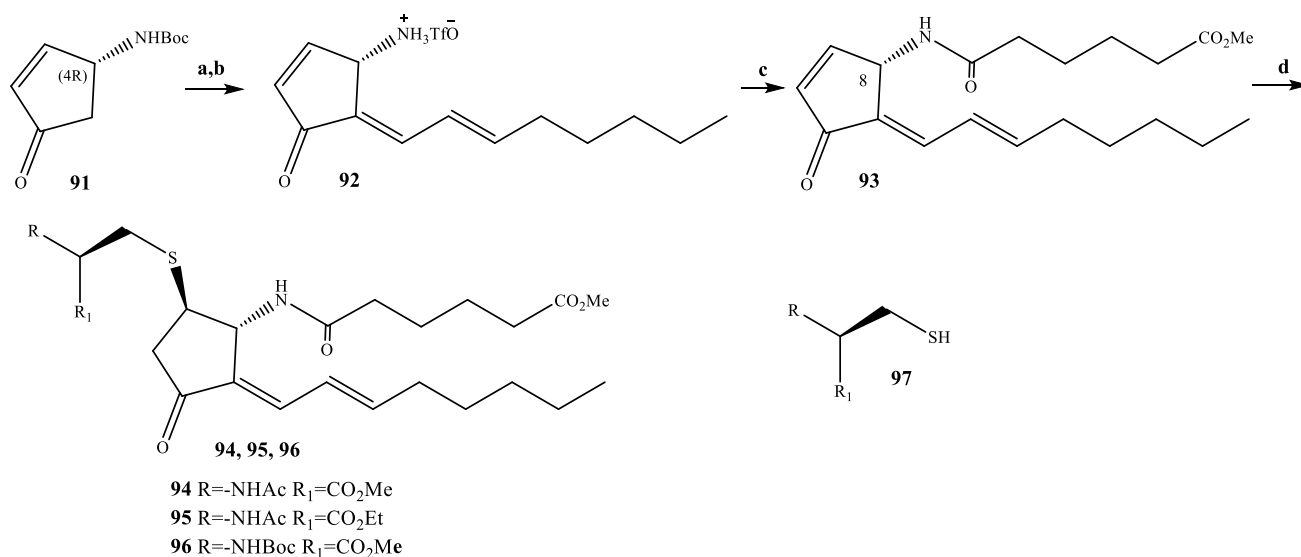
Схема 1.24 – Синтез ω -арил модифицированного 15-дезоксидельта¹²-PGJ₁

Диастереоспецифичность на стадии гидрирования (**87**→**88**) обеспечивается объемистым камфорильным фрагментом. Дальнейшее удаление этой стереовспомогательной навески и дегидратация в присутствии p-TSA (пара-толуолсульфокислота) с хорошими выходами дало енон **66**, который был переведен в (+)-

90. Полученное соединение показало слабую цитотоксичность на ряде раковых клеток в ходе соответствующих исследований.

1.4.8 Синтез 8-аза аналога 15-дезоксиде- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂

С целью проведения структурных модификаций 15-дезоксиде- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ авторами работы [51] на основе хирального блока **91** был получен 8-аза аналог 15-дезоксиде- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ **93** (Схема 1.25).



Реагенты и условия: **a.** транс-2-октеналь, TiCl₄, Ti(iPrO)₄, PPh₃, CH₂Cl₂, затем K₂CO₃; **b.** TFA, CH₂Cl₂, r.t.; **c.** монометиладипинат, EDCI (1.3 экв), Et₃N (3.5 экв), DMAP (kat), CH₂Cl₂, r.t.; **d.** **97** (1.0 экв), Et₃N (1.0 экв), DMSO, r.t.

Схема 1.25 – Синтез 8-аза аналога 15-дезоксиде- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂

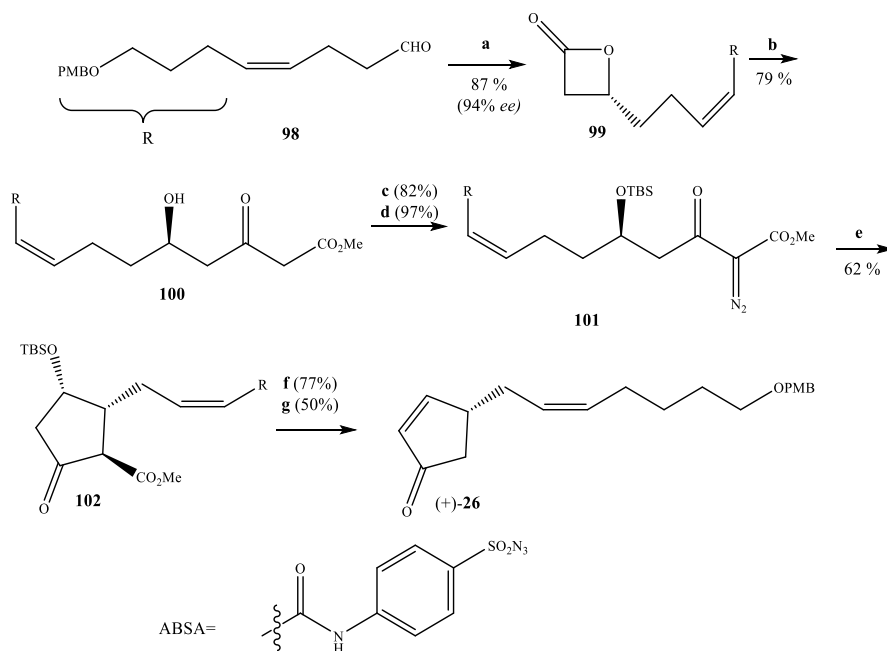
Из полученного аза-аналога **93** были синтезированы тиа-аддукты **94**, **95**, **96** на основе реакции Михаэля. Исследование способности ингибировать фактор транскрипции NF- κ B показало большую активность аза-аналога **93** по сравнению с 15-дезоксиде- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂. Сопоставимую с 15-дезоксиде- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ активность проявил аддукт **96** в то время как **94** и **95** были менее активными (Таблица 1.3).

Таблица 1.3 – Результаты исследования ингибирования NF-kB

Соединение	NF-kB, ED ₅₀
15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ ₂	7 μ M
93	3 μ M
Соединение	NF-kB, ED ₅₀
94	10 μ M
95	12 μ M
96	7.5 μ M

1.4.9 Энантиоселективный синтез (+)-15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ и его дигидроаналогов по Каррейре

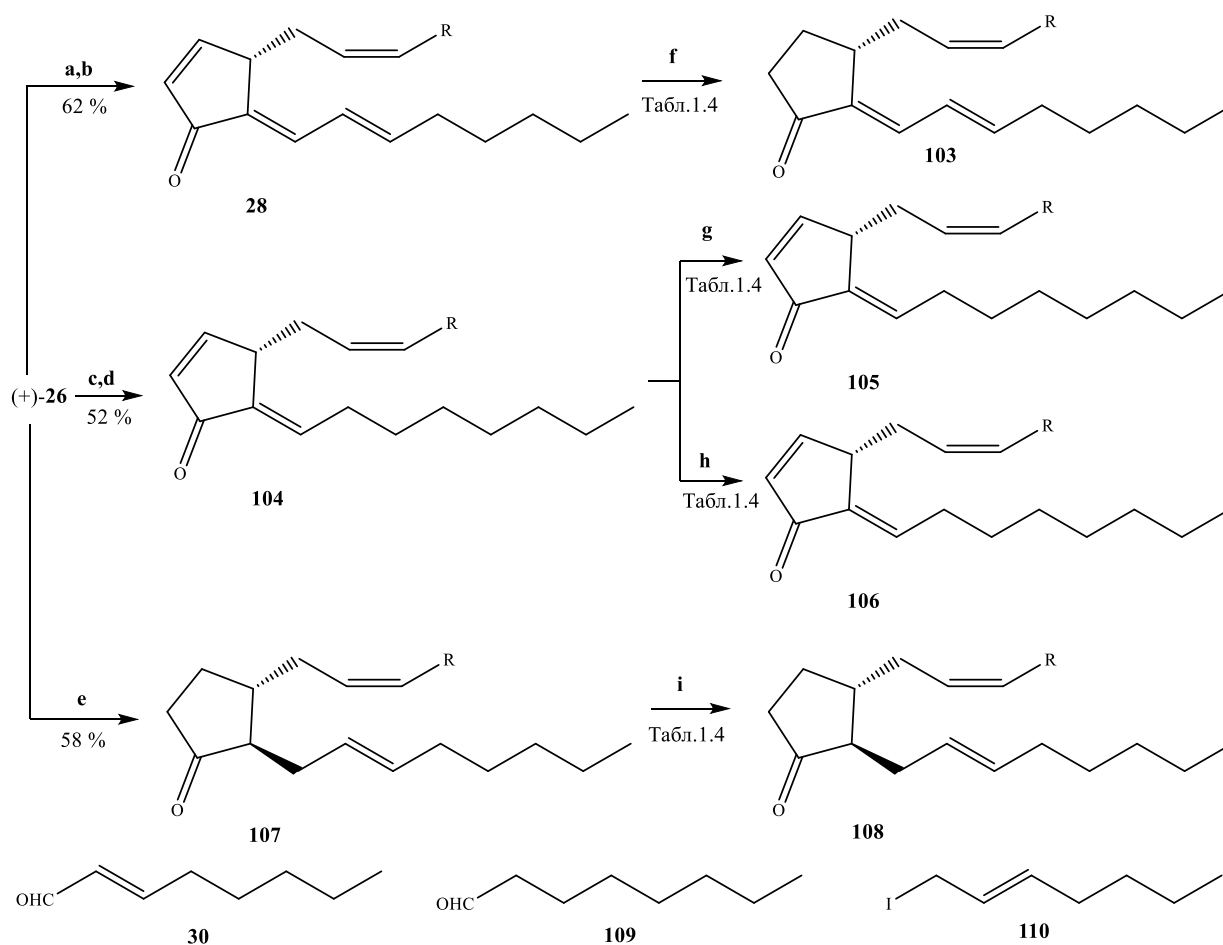
В 2016 году группой Эрика Каррейры [52] сообщалось о синтезе (+)-15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ и семи его дигидропроизводных (Рисунок 1.10). Стартовым соединением в синтезе был альдегид **98**, который в реакции асимметрического [2+2]-циклоприсоединения с *in situ* генерируемым кетеном дал с 87 %-выходом β -лактон **99** (Схема 1.26).



Реагенты и условия: **a.** AcCl, DIPEA, TMS-хинидин; **b.** LDA, AcOMe; **c.** p-ABSA, Et₃N; **d.** TBSCl, ImH, CH₂Cl₂; **e.** Rh₂(esp)₂; **f.** LiOH; **g.** NaCl, 140 °C.

Схема 1.26 – Синтез хирального блока (+)-**26**

Дальнейшее нуклеофильное циклораскрытие енолятом метилацетата привело к **100**, который в условиях перехода **100**→**101**→**102**, включающего образование диазосоединения **101** и Rh-катализирующую циклизацию, привело к циклическому сложному эфиру **102**, гидролиз и декарбоксилирование которого в условиях реакции Крапчо дало **26**. Полученный оптически активный циклопентеноновый блок (+)-**26** в условиях альдольно-кетоновой конденсации (или алкилирования в случае **26** → **107**) образовывал циклопентеноновые производные **28**, **104**, **107** (Схема 1.27).



Реагенты и условия: а. LDA, **30**, THF, -78 °С; б. MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, r.t.; в. LDA, **109**; д. MsCl, Et₃N, затем Al₂O₃; е. LDA, **110**, THF, -78 °С.

Схема 1.27 – Синтез блоков **103**, **105**, **106**, **108**

Как видно из таблицы 1.4, авторами работы продемонстрирована возможность селективного гидрирования кратных связей в циклопентадиеноновой системе в зависимости от количества применяемого [(PPh₃)CuH]₆. На

завершающем этапе синтеза трехстадийной последовательностью превращений (Рисунок 1.10) были получены гидрированные производные **111-117**.

Таблица 1.4 – Условия **f, g, h, i**

Условие	f	g	h	i
экв. $[(PPh_3)CuH]_6$	0.25	0.18	0.4	0.21

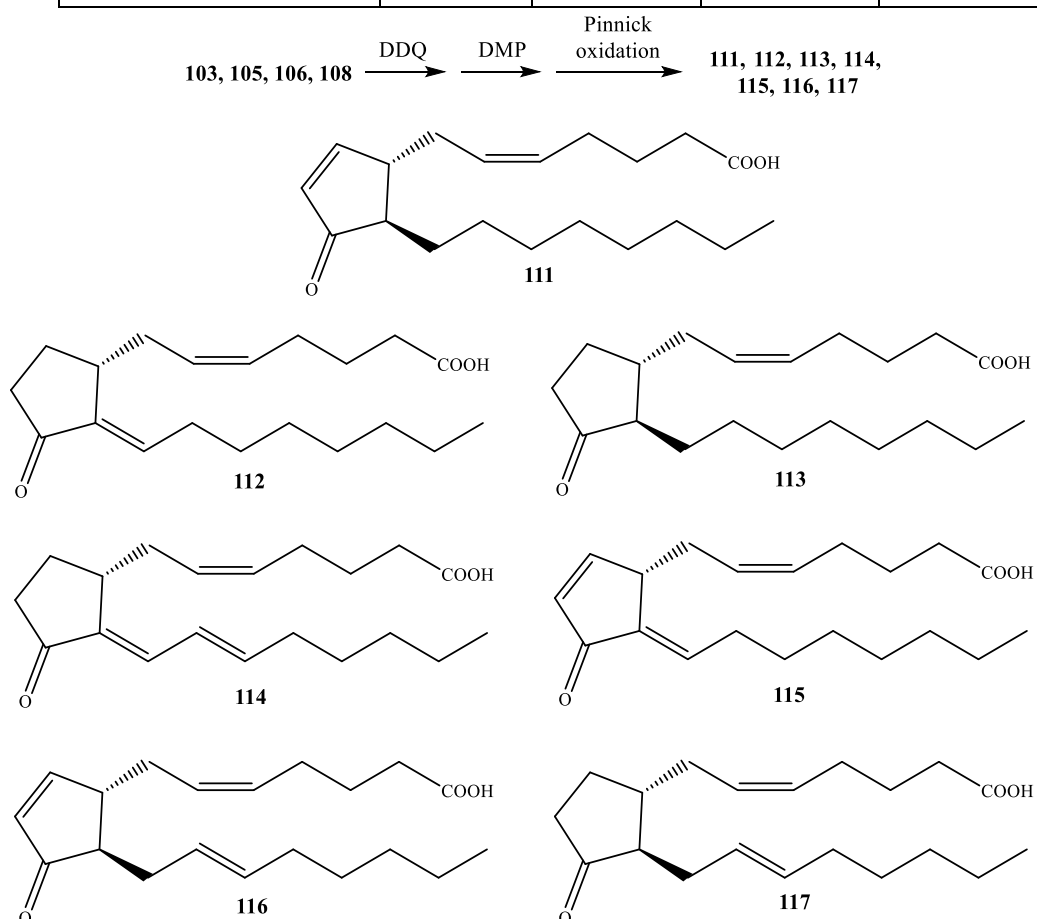


Рисунок 1.10 – Структуры синтезированных -ди-, -тетра и гексагидроаналогов (+)-15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂

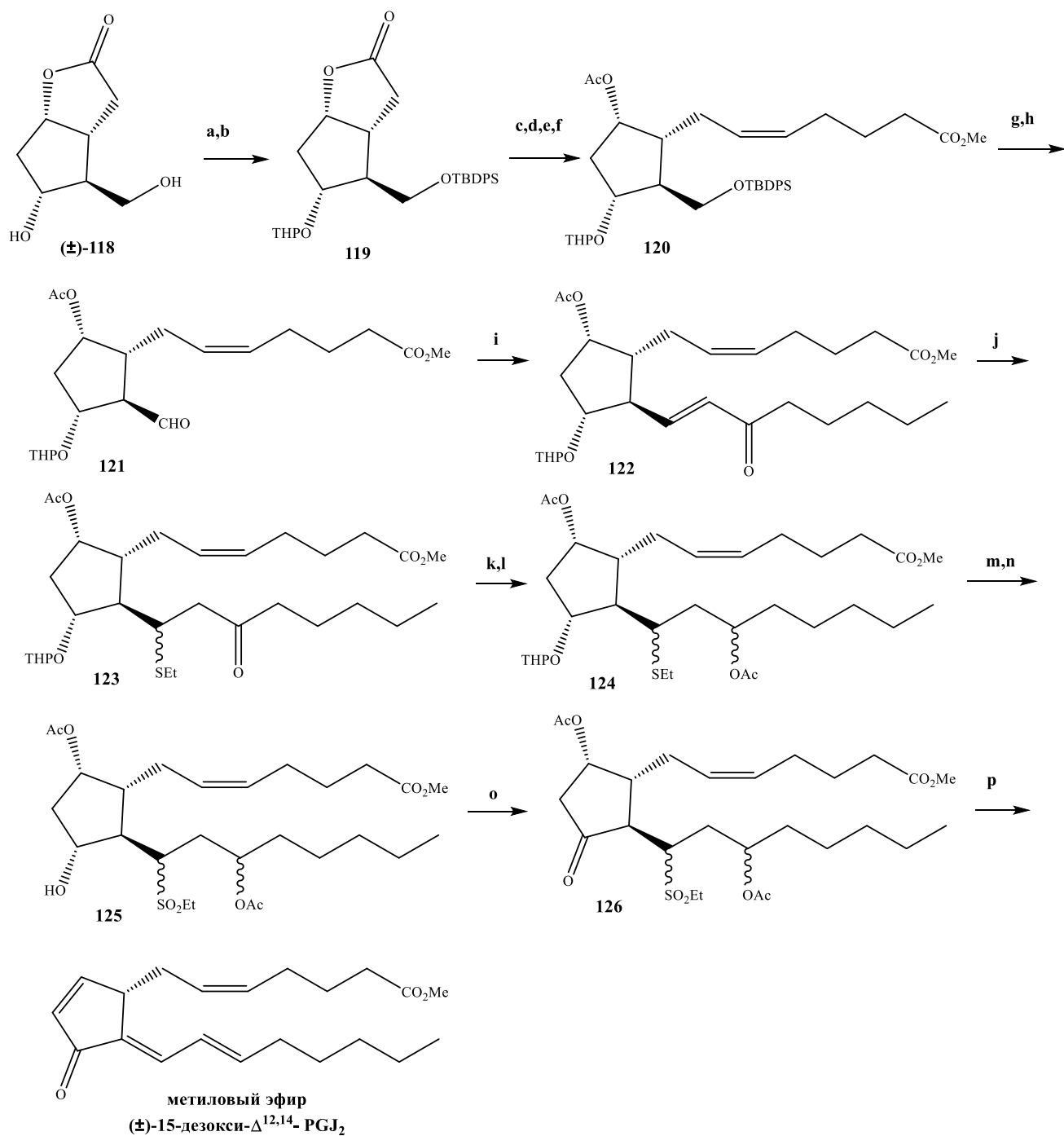
(+)-15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ и его семь дигидроаналогов **111-117** (Рисунок 1.10) были протестированы на способность снижать секрецию IL-6 и IL-12 в дендритных клетках костного мозга. За исключением соединения **115**, все остальные были менее активны, чем (+)-15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂. Факт того, что 1,4-диенон **115** имел большую активность по сравнению с 1,6-диеноном (15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂)

указывает на «дезактивирующее» действие C₁₄-C₁₅ кратной связи на кросс-сопряжённую систему у 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ в рамках указанных биоиспытаний.

1.4.10 Синтез (\pm), (+) и (-)-15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ и его ω -арилокси-модифицированных аналогов

В лаборатории профессора Мифтахова проведен большой цикл исследований по синтезу кросс-сопряженных циклопентеноновых простагландинов, а именно разработаны оригинальные подходы к рацемическому метиловому эфиру 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ [53] и обоим энантиомерам [54]. На основе (\pm)-клопростенола (PGF₂-типа простагландин) получены его Δ^{12} - и $\Delta^{12,14}$ -гибриды J-серии [55, 56]. Далее поэтапно рассмотрим каждый из разработанных подходов к упомянутым соединениям.

Лактондиол Кори - популярное в простагландиновой химии соединение [57]. Так, в работе [53] описан новый подход к синтезу метилового эфира (\pm)-15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ на его основе (Схема 1.28). Первоначально в предложенной авторами схеме, поэтапным блокированием первичной и вторичной гидроксильных групп в **118** был получен лактон **119**, в котором в условиях перехода **119**→**120** была сформирована α -цепь. Селективным снятием силановой защитной группы и окислением по Коллинзу (CrO₃-Py) был получен альдегид **121**, из которого олефинированием по Хорнеру-Уодсворту-Эммонсу (HWE-olefination) выполнено «наращивание» ω -цепи. Реакцией енона **122** с энантиолом в присутствии NaN был получен аддукт **123**, в котором восстановлением кето-функции и ацилированием полученного спирта получен диацетат **124**. Переводом в сульфон, селективным деблокированием в кислых условиях и окислением реагентом Кори (PCC) получен кетон **126**. Реакция последнего с DBU привела с умеренным выходом (32%) к продукту каскадного элиминирования – метиловому эфиру (\pm)-15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂. Общий выход финального соединения в пересчете на 15 стадий составил 4,5 %.



Реагенты и условия: **a.** TBDPSCl (1.2 экв.), ImH, CH₂Cl₂; **b.** DHP, CH₂Cl₂, PPTS (cat); **c.** DIBAL-H, CH₂Cl₂, -70 °C; **d.** Br⁻Ph₃P⁺(CH₂)₄COOH, NaHMDS, THF; **e.** CH₂N₂, Et₂O-H₂O, r.t.; **f.** Ac₂O, Py, CH₂Cl₂, r.t.; **g.** TBAF, THF, 0 °C; **h.** CrO₃-Py, CH₂Cl₂, r.t.; **i.** диметил-2-оксогептил фосфонат, Et₄N⁺Br⁻, NaOH (50% p-p), CH₂Cl₂-H₂O; **j.** EtSH, NaNH, THF; **k.** NaBH₄, MeOH, 0 °C; **l.** Ac₂O, Py, CH₂Cl₂, r.t.; **m.** H₂O₂ (30% p-p), (NH₄)₆Mo₆O₂₄, MeOH, 0 °C; **n.** AcOH (30% p-p), 0 °C; **o.** PCC, CH₂Cl₂, r.t.; **p.** DBU, PhH, 20 °C.

Схема 1.28 – Синтез метилового эфира (±)-15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂

В работе [54] описан синтез метиловых эфиров (\pm), (+), (-)-15-дезоксиде- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂. Выход к хиральным (+) и (-)-метиловым эфирам 15-дезоксиде- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ был осуществлен на базе оптически активных бициклических аллилсилановых блоков **132**, **133**. Способ их получения (Схема 1.29) [58] основан на реакции [2+2]-циклоприсоединения 5-триметилсилилциклопентадиена **127** с *in situ* генерируемым дихлоркетеном **128** и хиральной дериватизацией рацемических дихлораддуктов **129** с использованием (+)-R-фенилэтиламина, приводящее к диастереомерным амидам **130** и **131**, из которых рядом дальнейших превращений были получены соответствующие (+) и (-)-аллилсилановые блоки **132** и **133**, используемые в направленном синтезе (+), (-)-15-дезоксиде- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂.

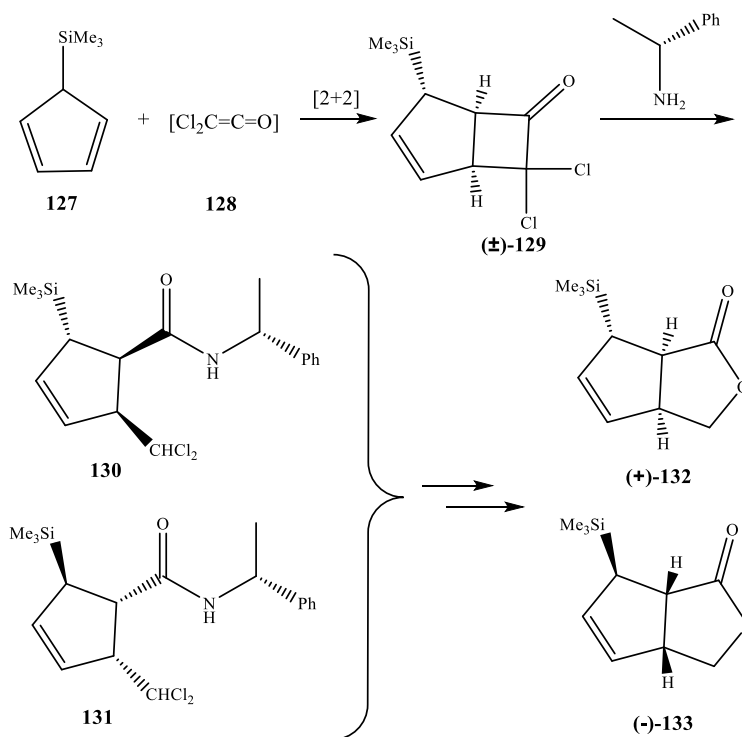
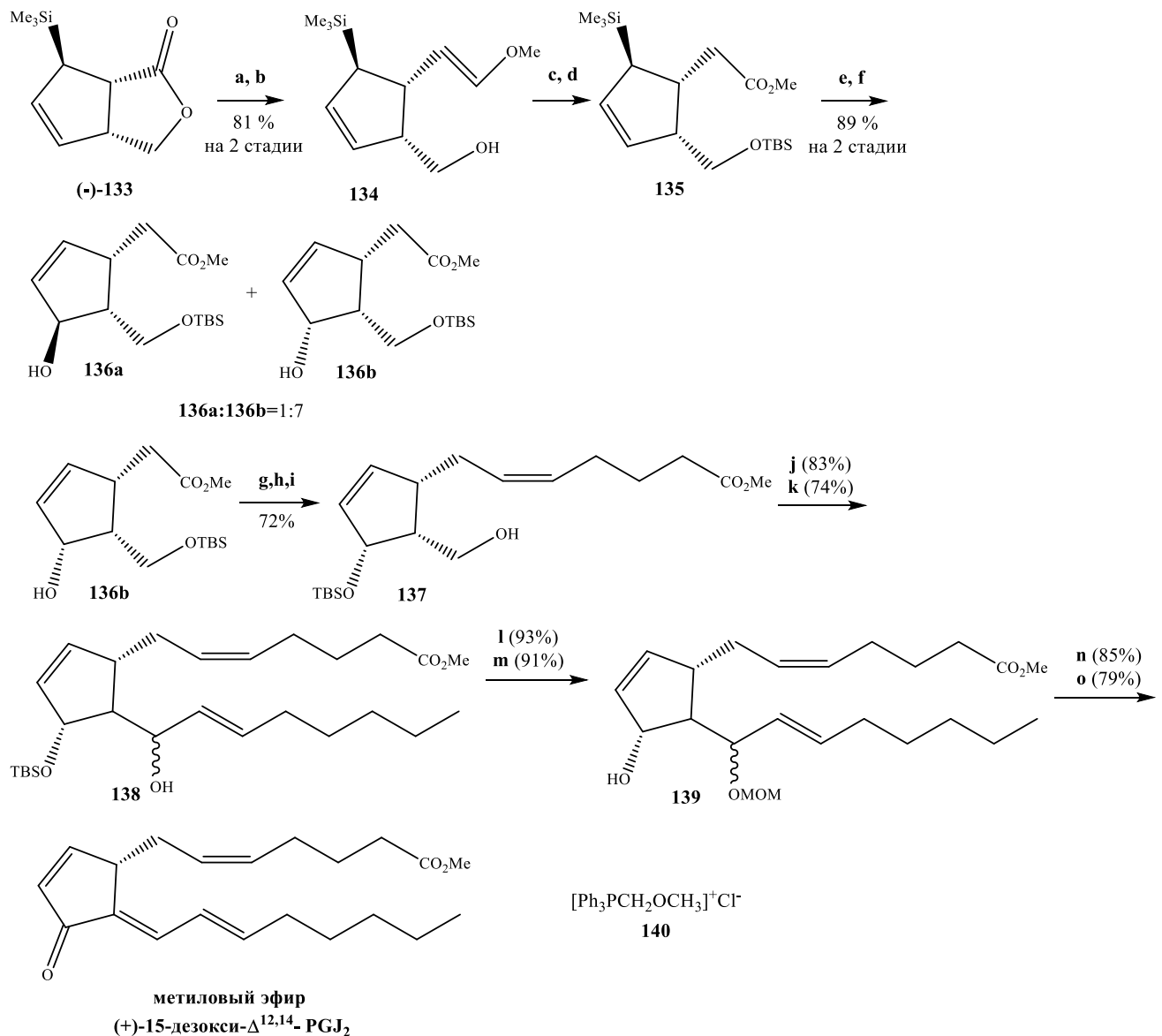


Схема 1.29 – Получение хиральных аллилсилановых блоков (+)-**132** и (-)-**133**

Рассмотрим далее на примере хирального аллилсилана (-)-**133** разработанный подход к метиловому эфиру (+)-15-дезоксиде- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ (Схема 1.30).



Реагенты и условия: **a.** DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C; **b.** [Ph₃P⁺CH₂OCH₃]Cl⁻, NaHMDS, THF, -78 °C; **c.** TBSCl, ImH, CH₂Cl₂, 4 h, r.t.; **d.** PCC, CH₂Cl₂, 4 h, r.t.; **e.** Oxone, NaHCO₃, ацетон-вода, 3 h, 0 °C → r.t.; **f.** AcOH, MeOH, 4 h, r.t.; **g.** DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C; **h.** [Ph₃P⁺(CH₂)₄COOH]Br⁻ (4 экв.), NaHMDS (9 экв.), THF, 1.5 h, -78 °C → r.t.; **i.** CH₂N₂, Et₂O, 0 °C; **j.** (COCl)₂, DMSO, Et₃N, CH₂Cl₂, 1 h, -78 °C; **k.** транс-1-йод гептен n-BuLi, 78 °C 1 h; **l.** MOMCl, DIPEA, CH₂Cl₂, 4 h, r.t.; **m.** TBAF, THF, 16 h; **n.** CrO₃·Py, CH₂Cl₂, 4 h, r.t.; **o.** TFA, CH₂Cl₂, H₂O, r.t.

Схема 1.30 – Направленный синтез метилового эфира (+)-15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂

Восстановление лактонной функции (-)-133 с помощью *i*-Bu₂AlH (DIBAL-H) и реакцией образующегося лактона с илидом, получаемым из трифенилфосфониевой соли 140, приводит с выходом 81% к енолэфиру 134. Защита первичного гидроксила и выдерживание в присутствии PCC дали метилловый эфир 135, который легко трансформируется путем эпоксирирования/фрагментации по

Петерсону [59-61] в легкоразделимые колоночной хроматографией эпимерные аллиловые спирты **136b** и **136a** в соотношении 7:1. Мажорный all-cis-эпимер **136b** в условиях перехода **136b** → **137** переведен в блок содержащий α-простаглиндовую цепь. Стоит отметить, что миграция TBS-группы наблюдалась авторами только в случае all-cis изомера **136b**, что объясняется пространственной близостью заместителей циклопентанового кольца в отличие от **136a**. Далее мягким окислением до альдегида и присоединением виниллитиевого производного было получено **138**, из которого в условиях последовательной постановки и снятия защитных групп был синтезирован прекурсор **139**. Заключительный этап синтеза включал в себя окисление аллилового спирта **139** и выдерживание в системе TFA-H₂O-CH₂Cl₂, что с выходом 82% на 2 стадии, дало метиловый эфир (+)-15-дезоксидельта^{12,14}-PGJ₂.

Авторами двух работ [55, 56] были разработаны эффективные способы межтипового перехода PGF₂ → PGJ₂ на примере (±)-клопростенола **141** (Схема 1.31), используемого в ветеринарии для родостимулирования у самок крупнорогатого скота [8, 62].

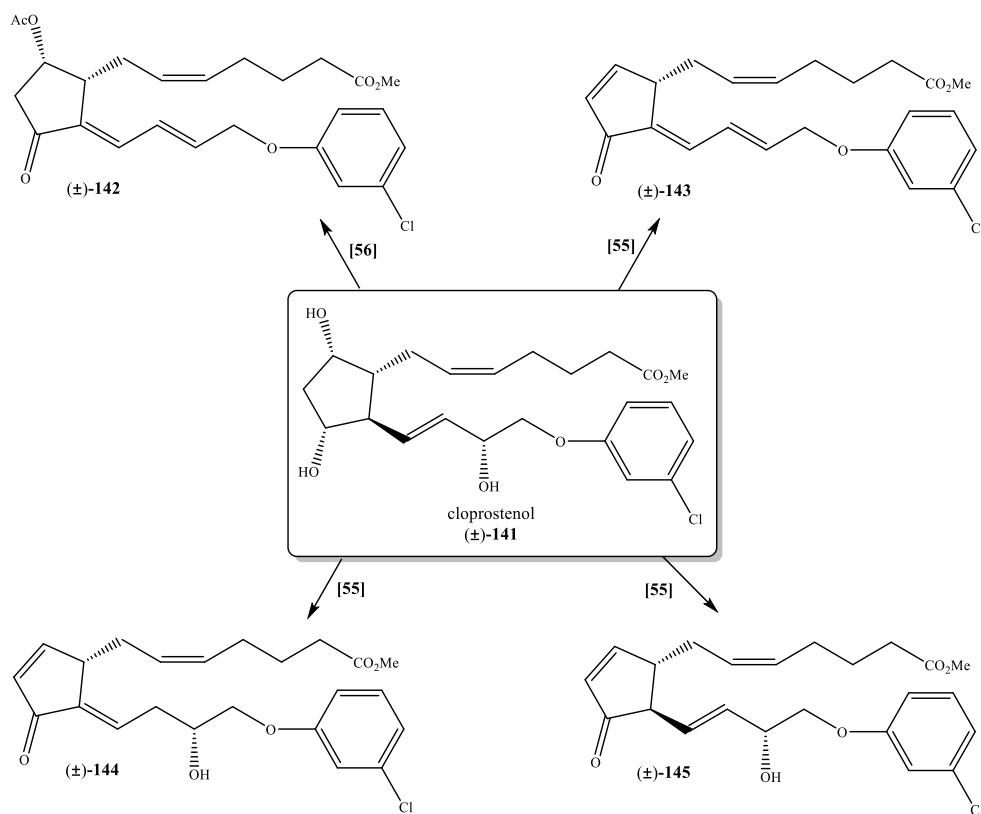
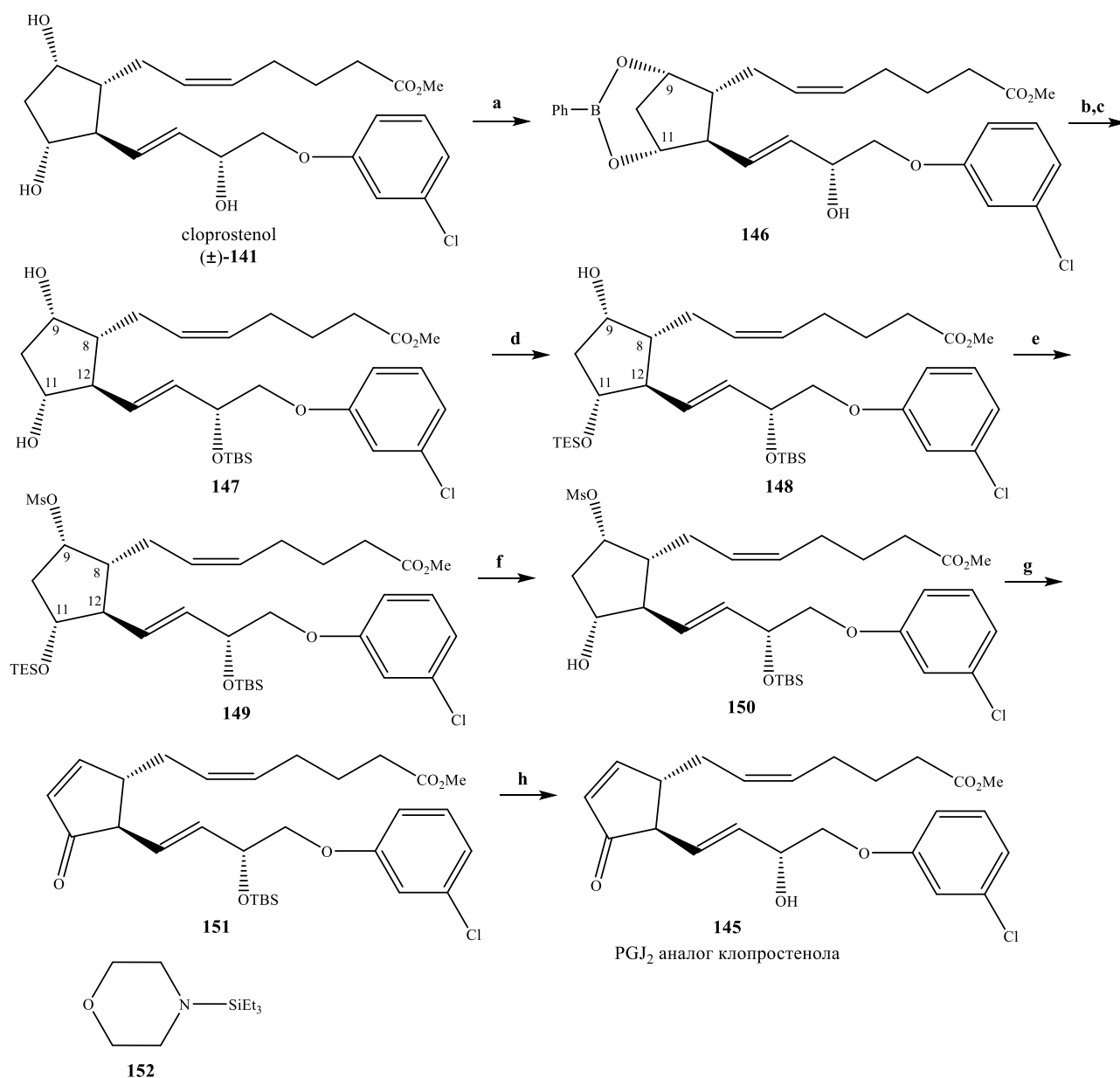


Схема 1.31 – Переходы от (±)-клопростенола к кросс-сопряжённым аналогам

Первоначально авторами работы [55] была решена проблема дифференцирования гидроксильных групп в 9, 11 и 15-положениях клопростенола **141**. Так, реакцией кипячения **141** с фенолборной кислотой в толуоле было получено фенолборонатное производное **146**. Последующее силилирование и селективное деблокирование (**146**→**147**) дало С-15 TBS-защищенный клопростенол **147** (Схема 1.32).



Реагенты и условия: **a.** PhB(OH)₂, толуол, Δ; **b.** TBSCl, ImH, CH₂Cl₂, r.t.; **c.** H₂O₂ (30%-ая), EtOAc, r.t.; **d.** **152**, CH₂Cl₂, 0 °C; **e.** MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C; **f.** K₂CO₃, MeOH, 0 °C; **g.** DMP, CH₂Cl₂, r.t.; **h.** CuSO₄·H₂O, MeOH, r.t.

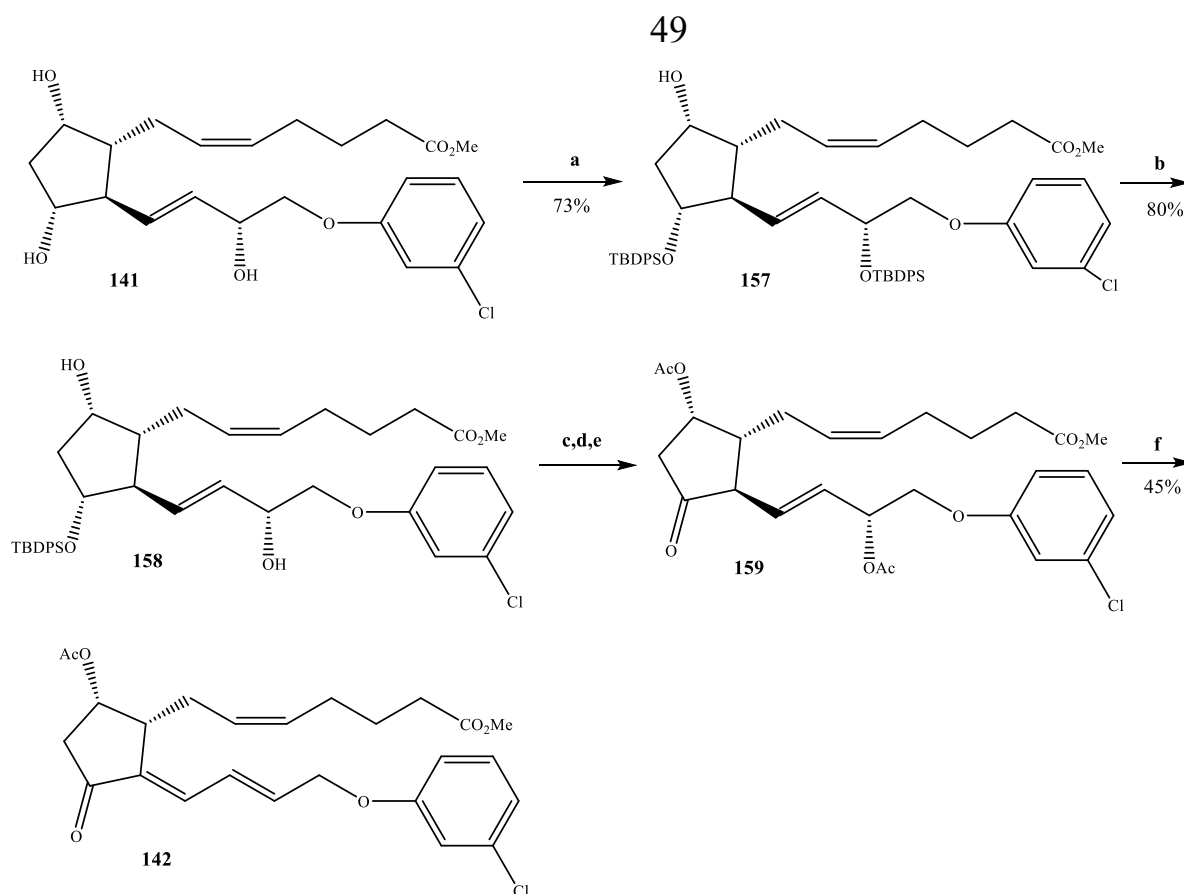
Схема 1.32 – Направленный синтез PGJ₂ аналога клопростенола

Так, «смещение» C₁₃-C₁₄-кратной связи при участии DABCO привело к легко разделенным колоночной хроматографией Δ^{12} -*E* и Δ^{12} -*Z* изомерам **153** и **154** в соотношении 17:20, соответственно, и общим выходом 74%. Деблокирование C₁₅-ОН гидроксифункции в **153** и **154** дало *E*- и *Z*-изомерные производные Δ^{12} -PGJ₂ клопростенола (**144** и **145**). Дегидратацией реагентом Берджесса [63] *E*-изомера **144** был получен **143**, представляющий собой 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ аналог клопростенола. Полученные производные клопростенола (**143**, **144**, **145**, **155**) J-типа были *in vitro* протестированы на цитотоксичность в отношении линии раковых клеток (Таблица 1.5).

Таблица 1.5 – Данные цитотоксичности соединений **143**, **144**, **145**, **155**

Соединение	IC ₅₀ , μ M					
	HEK 293	SH-SY5Y	Hep G2	Jurkat	MCF-7	A-549
145	2.78	4.42	8.39	7.13	6.27	6.81
144	7.17	4.30	6.60	1.74	7.04	3.32
155	13.90	9.29	19.58	3.27	6.20	20.84
143	1.48	0.95	4.41	0.87	2.61	2.41

Авторами другой работы [56] из этой группы сообщалось о получении 9-ацетокси-производного **142**, основанного на сходной с рассмотренной ранее стратегией селективного блокирования гидроксильных групп в молекуле (\pm)-клопростенола (Схема 1.34).



Реагенты и условия: **a.** TBDPSCl (2.5 экв), ImH, 48 h, r.t.; **b.** TBAF (1.0 экв), THF, 48 h, 10 °C; **c.** Ac₂O, Py, DMAP, CH₂Cl₂, 10 h, r.t.; **d.** TBAF, THF, 24 h, 10 °C; **e.** PDC, CH₂Cl₂, 12 h, r.t; **f.** DBU, PhH, 12 h, r.t.

Схема 1.34 – Синтез 9-ацетокси производного **142**

Полученное 9-ацетокси производное **142** позиционируется авторами работы как пролекарство, способное в организме «высвободиться» до более активной формы с эндоциклической кратной связью в кросс-сопряженной системе (Схема 1.35).

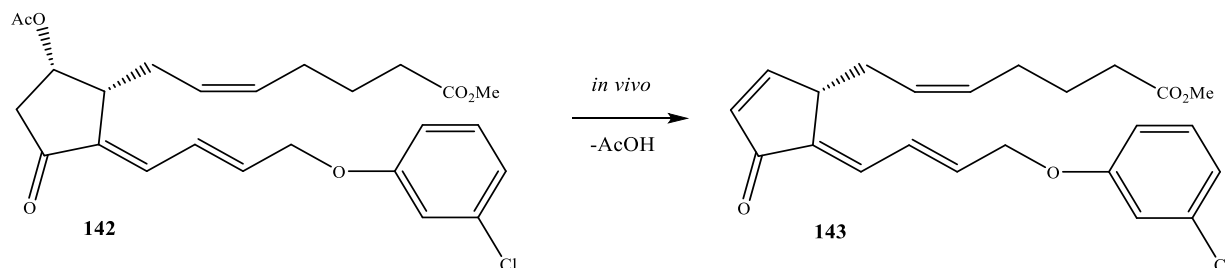


Схема 1.35 – Предположенное поведение молекулы **143** в организме

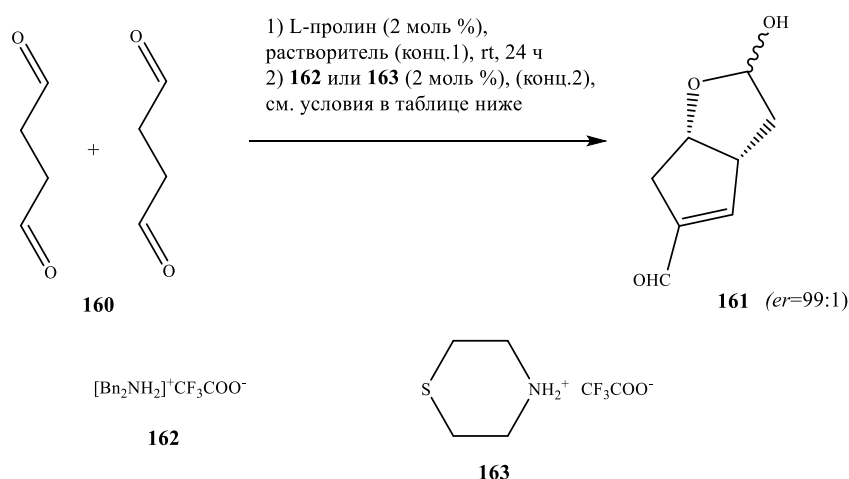
Полученное соединение показало умеренную цитотоксическую активность (Таблица 1.6).

Таблица 1.6 – Цитотоксичность **142**

Соединение	IC ₅₀ , μM		
	HEK 293	Hep G2	Jurkat
142	19,6	26,1	34,4

1.4.11 Синтез (+)-Δ¹²-PGJ₃ по Агарвалу

Органокатализ – это вид катализа, в котором органические молекулы ускоряют химические реакции. Данное направление активно развивается с начала 2000-х годов, став важным инструментом в современном органическом синтезе [64-66], а в 2021 году Бенджамин Лист и Дэвид МакМиллан были удостоены Нобелевской премии, так как ими был выполнен ряд пионерских работ по данному направлению [67-73]. Так, в 2018 году Агарвалом с сотрудниками был предложен [74] стереоселективный метод синтеза (+)-Δ¹²-PGJ₃ – соединения, обладающего высокой активностью и селективностью против хронического миелолейкоза (IC₅₀ = 12 пикомоль/л). Ключевым исходным соединением в синтезе послужил еналь **161**, полученный органокаталитической самоконденсацией диальдегида **160** по методу, разработанному и опубликованному этими же авторами в 2012 году в журнале Nature [75] (Схема 1.36).

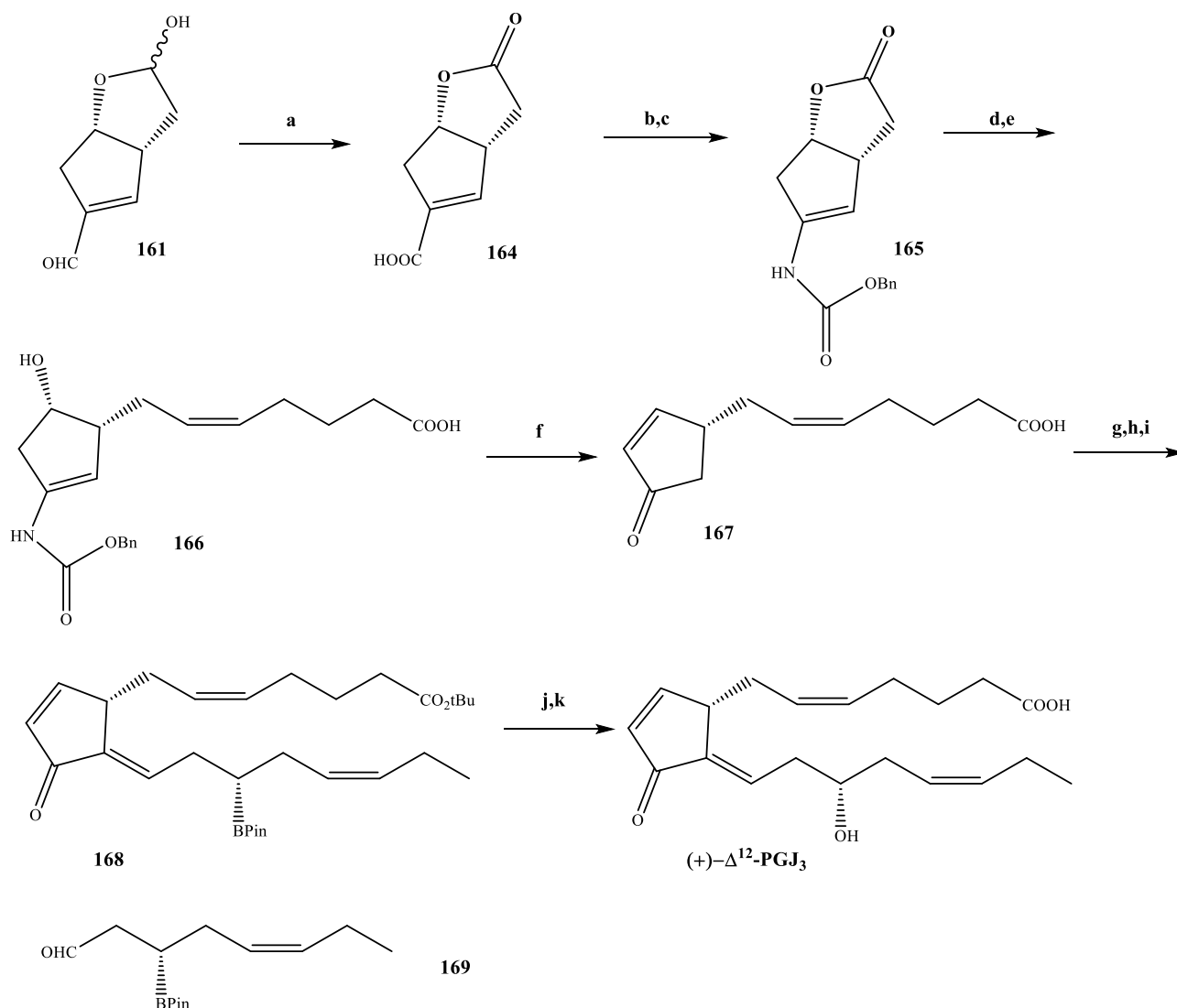
Схема 1.36 – Органокаталическая самоконденсация диальдегида **160**

В этой же работе [74] первоначально была проведена оптимизация предложенного в статье [75] способа получения хирального еналя **161** путём замены катализатора **162** (применяемого ранее) на **163**, а также варьирования растворителя и температуры. В результате авторам удалось увеличить общий выход **161** до 33% с сохранением соотношения энантиомеров ($er = 99\%$).

Таблица 1.7 – Оптимизация условий реакции **160**→**161**

	Растворитель	Катализатор 2-го этапа	T, °C	t, ч	Конц. 1 [M]	Конц. 2 [M]	Выход, %
1	THF	162	rt	14	2.0	1.0	14
2	MeCN	162	rt	20	2.0	1.0	16
3	MeCN	162	rt	24	1.0	1.0	19
4	MeCN	163	rt	24	1.0	1.0	20
5	MeCN	163	65	2	2.0	2.0	23
6	EtOAc	163	65	2	2.0	2.0	21
7	EtOAc	163	65	2	1.0	0.5	28
8	EtOAc	163	65	2	0.75	0.2	33
9	EtOAc	163	65	2	0.75	0.35	32

Далее полученный хиральный блок **161** был вовлечён в следующую последовательность превращений (Схема 1.37).



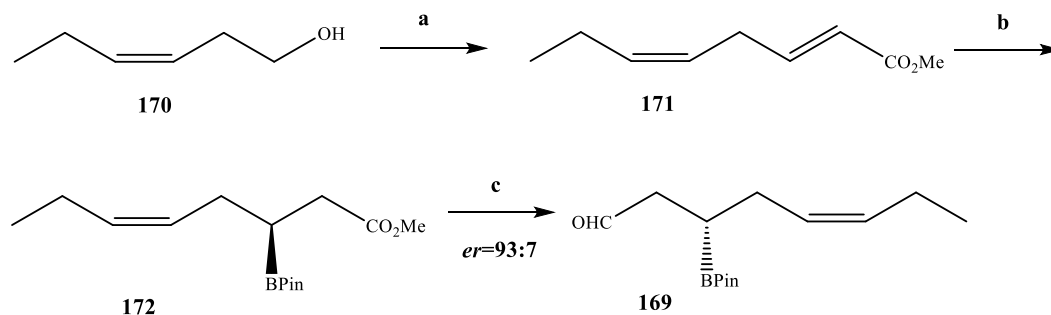
Реагенты и условия: **a.** NaClO₂, NaH₂PO₄, 2-метил-бутен-2, t-BuOH, H₂O, r.t.; **b.** ClCO₂Et, Et₃N, THF, -10 °C, 1.5 h; далее NaN₃, ацетон, 3 h, 20 °C **c.** Toluene, 80 °C, 1.5 h, далее BnOH, 3h, r.t.; **d.** DIBAL-H, CH₂Cl₂, 2 h, -78 °C; **e.** [Ph₃P⁺(CH₂)₄COOH]Br⁻ (4 экв.), t-AmylOK (8 экв.), THF, 1 h, 0 °C; **f.** p-TSA, H₂O, 24 h, r.t.; **g.** t-BuOH, DMAP, Boc₂O, 2 h, 25 °C; **h.** LDA, THF, -78 °C, затем **169**; **i.** MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, -10 °C, 30 min, далее DBU, CH₂Cl₂, 4 h, 0 °C; **j.** NaBO₃·4H₂O, THF-H₂O, 2 h, 15 °C; **k.** HBF₄ (50%-ый p-p), MeCN, 2 h, 10 °C.

Схема 1.37 – Синтез (+)- Δ^{12} -PGJ₃

Окислением по Пиннику еналя **161** был получен лактон **164**, который в условиях перехода **164**→**165**, включающего в себя образование ацилазида и перегруппировку Курциуса, с последующей обработкой изоцианата бензиловым спиртом, дал уретан **165**. Формирование α -цепи проводилось классическим в простагландиновой химии способом (переход **165**→**166**). После выдерживания блока **166** в кислых условиях (p-TSA-H₂O) в течение 24 ч был получен хиральный

енон **167**, альдольно-кетоновой конденсацией которого с оптически активным β -борил альдегидом **169** получили **168**. Окислением вторичного борного эфира в присутствии NaVO_3 и гидролизом метилового эфира получен (+)- Δ^{12} -PGJ₃.

Оптически активный β -борил альдегид **169** был получен из непредельного спирта **170** в 3 стадии (Схема 1.38), включающими в себя «наращивание» цепи стандартным способом (переход **170**→**171**), и энантиоселективное борилирование непредельного сложного эфира **171** и восстановление до альдегида **169**.



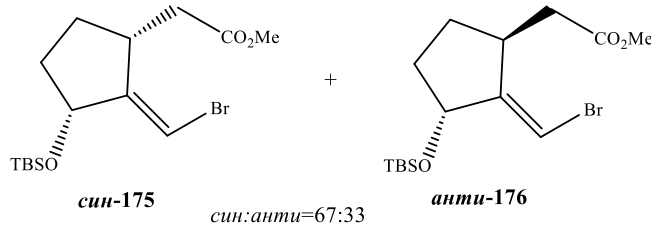
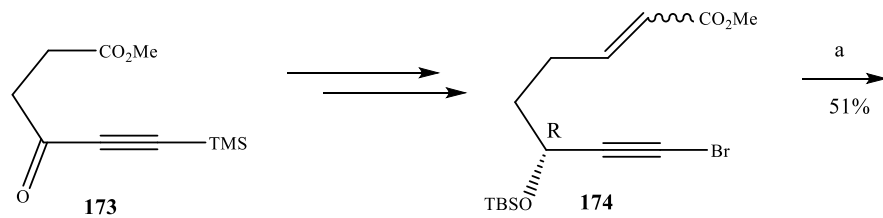
Реагенты и условия: **a.** PIDA-TEMPO, пентан- CH_2Cl_2 , 1 h, r.t., затем $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$, 12 h; **b.** CuCl , (R, S_{Fe})-Josiphos, *t*-BuONa, THF, 30 min, r.t. далее B_2Pin_2 , 10 min, далее **171**, MeOH, 24 h; **c.** DIBAL-H, THF, -78 °C.

Схема 1.38 – Получение **169**

В итоге, общее количество стадий в предложенной авторами схеме составило 13, с учетом получения хирального альдегида **169** (Схема 1.38).

1.4.12 Формальный синтез метилового эфира (+)-15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂

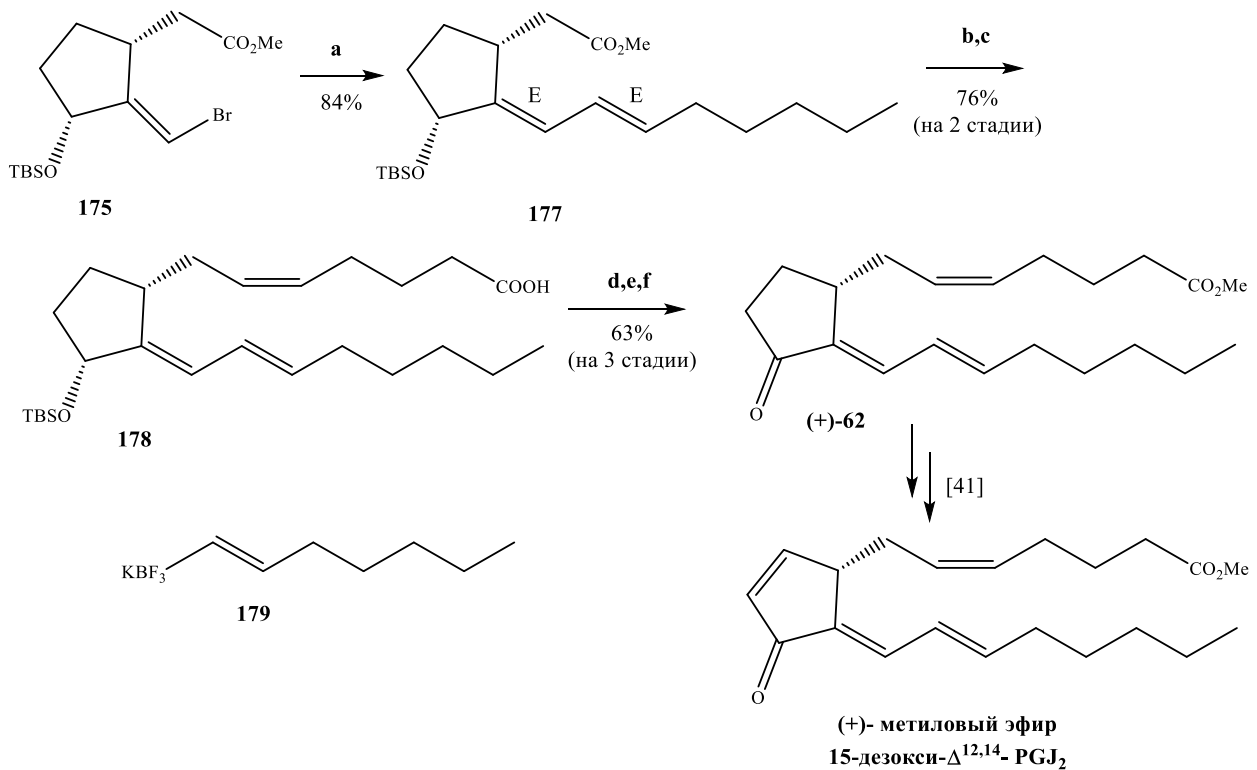
В работе [76] сообщалось о формальном синтезе (+)-15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂. Ключевой стадией являлась Sm-катализируемая радикальная циклизация хирального бромалкина **174**, приводящая к смеси син- и анти-диастереомеров **175** и **176** (Схема 1.39).



Реагенты и условия: а. SmI_2 , НМРА, HFIP, THF, 30 min, 0 °С.

Схема 1.39 – Sm-катализируемая циклизация **174**

Далее выделенный в индивидуальном в виде син-изомер **135** в условиях реакции Сузуки-Мияура (**175**→**177**) давал с хорошим выходом (84%) диен **177** «правильной» *E,E*-стереоконфигурации (Схема 1.40).



Реагенты и условия: а. **179**, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 , толуол- H_2O , Δ , 3h; б. DIBAL-H, CH_2Cl_2 , -78 °С, 30 min; в. $[\text{Ph}_3\text{P}^+(\text{CH}_2)_4\text{COOH}]\text{Br}^-$, NaHMDS, THF, 0 °С, 20 min; д. TMSCHN_2 , CH_2Cl_2 , MeOH, 30 min, r.t.; е. TBAF, THF, 5.5 h, 50 °С; ф. MnO_2 , CHCl_3 , 20h, 50 °С.

Схема 1.40 – Завершение синтеза (+)-метилового эфира 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂

Дальнейшим формированием α -цепи (177→178) и переходом к метиловому эфиру (+)-62 был завершён синтез. Стоит отметить, что полученный (+)-62 может быть переведен в структуру метилового эфира (+)-15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂, например, по методике, описанной в работе [41].

1.4.13 Синтезы кросс-сопряженных суPG по Граббсу

Под руководством Нобелевского лауреата 2005 года Роберта Граббса опубликованы 2 работы [77, 78], в которых выполнены полные синтезы всего «набора» оптически активных кросс-сопряженных суPG (Схема 1.41). Так как в структурах упомянутых простагландинов С-8 хиральный центр является одним из основных, то ключевой идеей при его создании в рассматриваемых работах стала реакция стереоконтролируемого купратного 1,4-сопряженного присоединения аллильного фрагмента к хиральному циклопентеноновому блоку 180. Стереоконтроль реакции обеспечивается присутствием объемного заместителя в псевдо-С-9 положении, который в последующем может быть легко удален. Хиральные блоки получают из соответствующих рацематов способами, которые будут кратко рассмотрены далее.

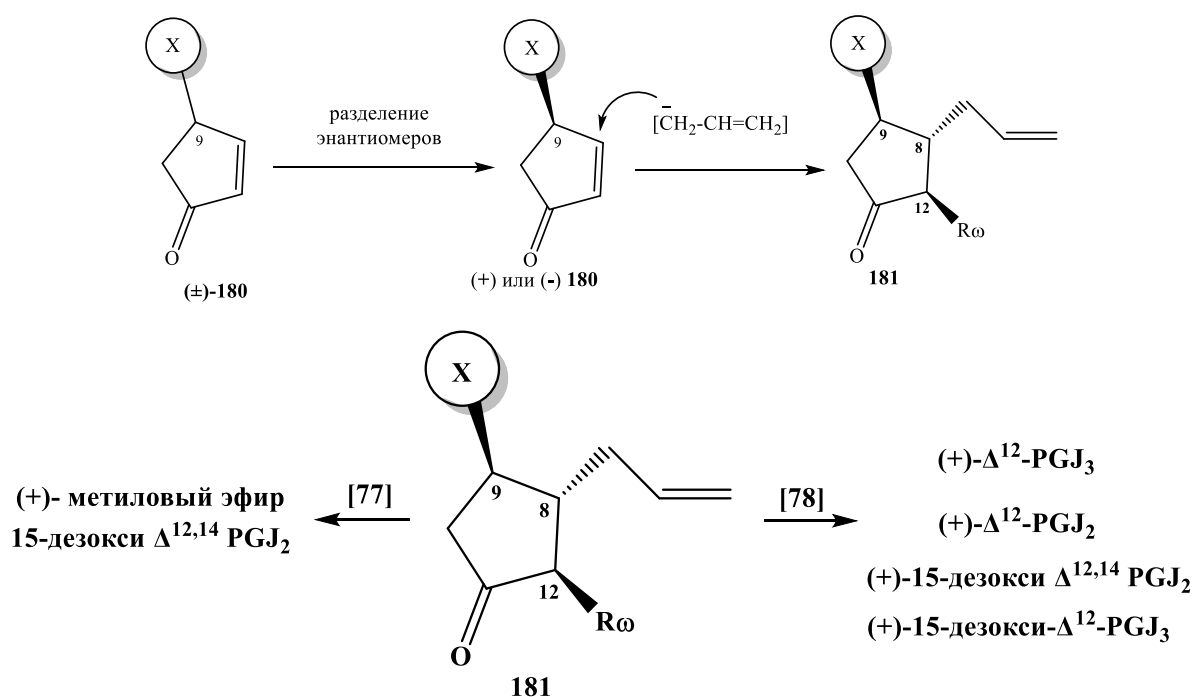
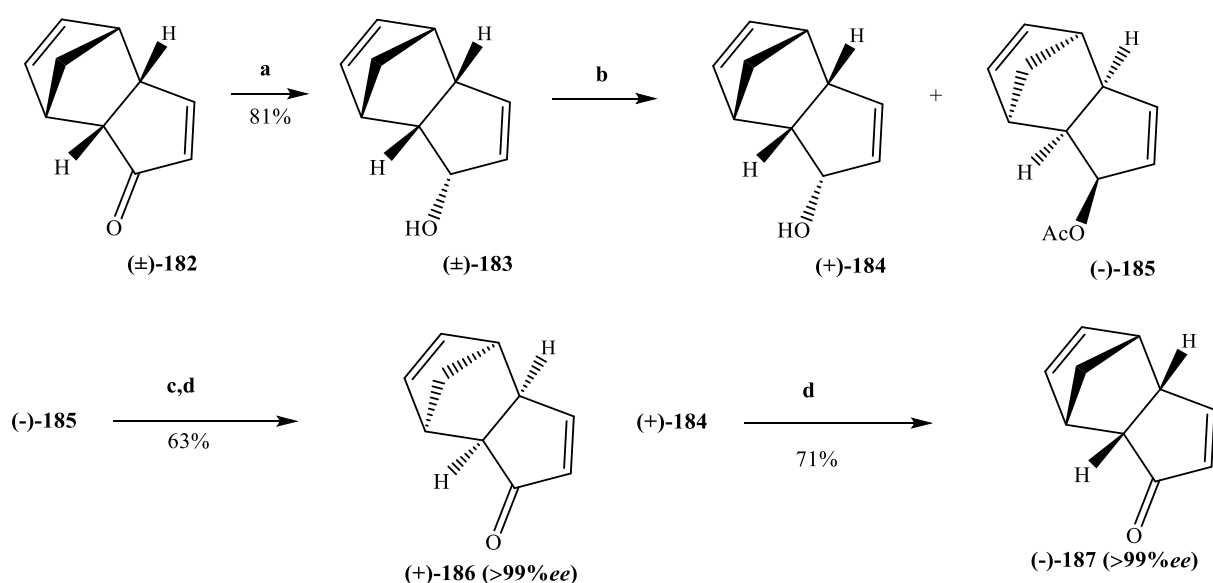


Схема 1.41 – Синтезированные в работах [77, 78] кросс-сопряжённые суPG

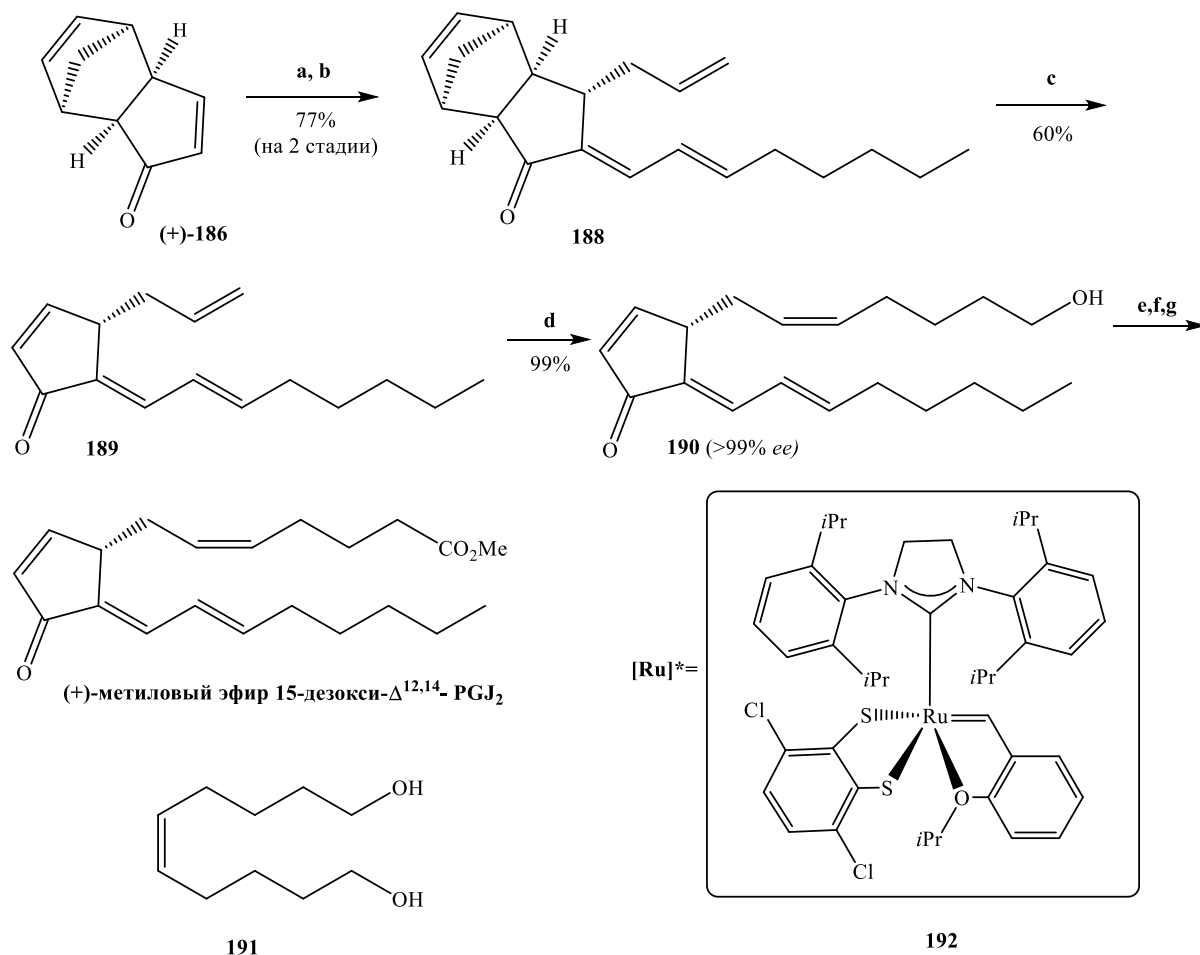
Так, в первой опубликованной работе [77] на основе (\pm)-циклопентенонового блока **182** реакцией с «объёмным» металл-гидридным восстановителем (DIBAL-H) был получен рацемический аллиловый спирт **183**, который кинетическим разделением с помощью ферментативного ацилирования дал хиральный ацетат (-)-**185** и непрореагировавший (+)-**184**. Легко отделимый от (+)-**184** ацетат (-)-**185** переведён в циклопентенон (+)-**186** (переход **185**→**186**). Соответствующий (-)-**187** также может быть получен простым окислением. Авторы отмечают высокие значения энантиомерного избытка при получении обоих хиральных блоков (> 99% ee) (Схема 1.42).



Реагенты и условия: **a.** DIBAL-H, THF; **b.** Lipase PS, vinyl acetate (0.6 экв), MTBE, 48 h, 37 °C; **c.** K₂CO₃, MeOH; **d.** TPAP, NMO, 4Å MS, MeCN-CH₂Cl₂.

Схема 1.42 – Получение хиральных блоков (+)-**186** и (-)-**187**

Далее хиральный блок (+)-**186** был введен в реакцию стереоконтролируемого купратного 1,4-сопряженного присоединения аллилмагнийбромида и алкилирования непредельным альдегидом промежуточного образующегося енолята (Схема 1.43). Как уже было отмечено ранее, высокий стереоконтроль (> 99% ee) на данной стадии обеспечивается объёмистым заместителем.



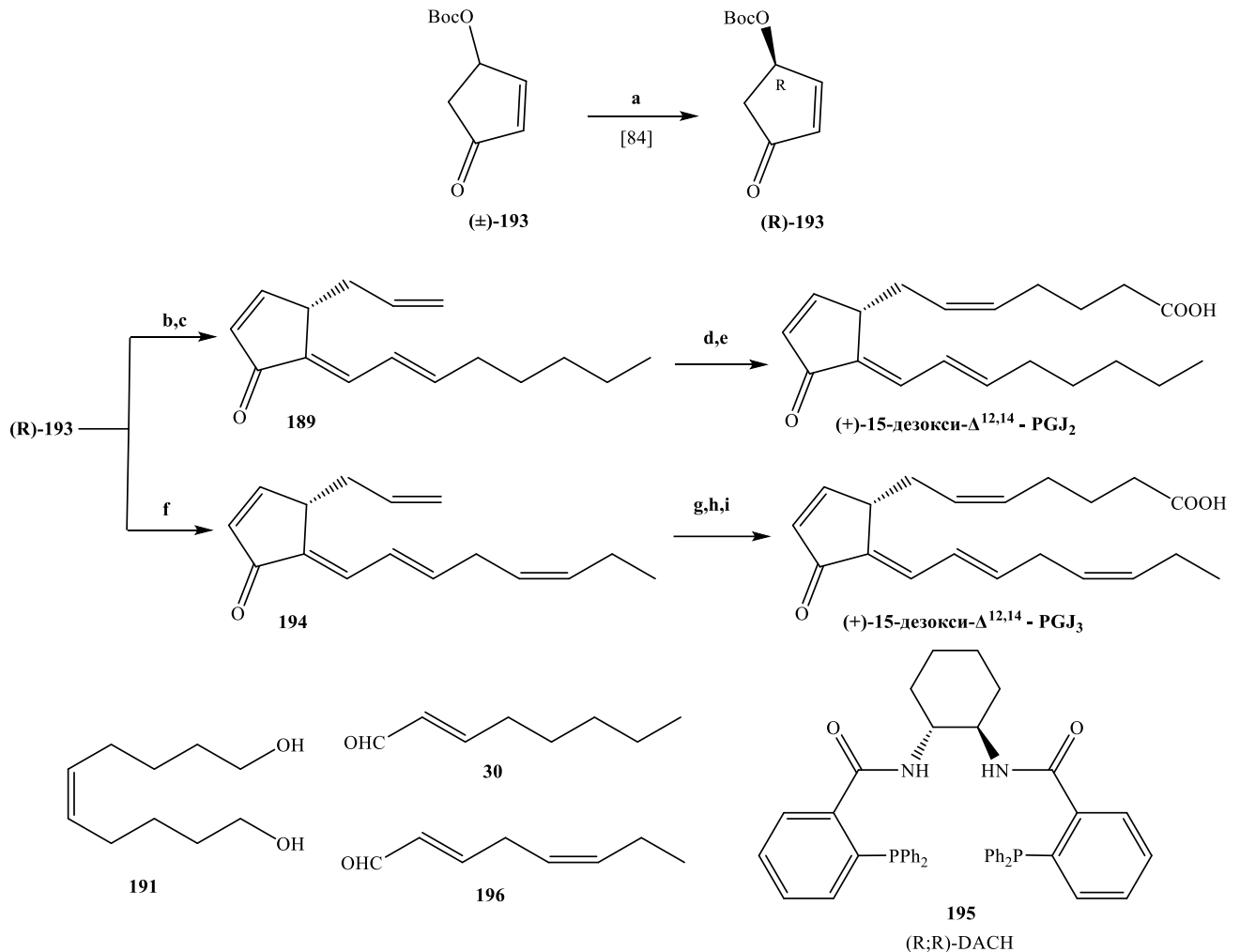
Реагенты и условия: **a.** CuI, Me₂S, CH₂=CH-CH₂MgBr, THF, -78 °C, далее транс-2-октеналь (2.0 экв), THF, -78 °C; **b.** MsCl, DMAP, CH₂Cl₂; **c.** Малениновый ангидрид, EtAlCl₂, DCE, 80 °C; **d.** 191, [Ru]* (192) (5 мол. %), THF, 40 °C; **e.** PCC, CH₂Cl₂, r.t.; **f.** NaClO₂, NaH₂PO₄, 2-метил-2-бутен; **g.** TMSCHN₂.

Схема 1.43 – Синтез (+)-метилового эфира 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂

Дальнейшее снятие стереовспомогательной «навески» проведено в условиях ретро-реакции Дильса-Альдера при катализе кислотой Льюиса (EtAlCl₂) и в присутствии маленинового ангидрида как «перехватчика» высвобождающегося цикlopentadiена. Дальнейший стереоселективный метатезис (189→190) приводит к первичному спирту 190, мягким двухэтапным окислением (PCC, затем окисление по Пиннику) которого была получена кислота, а из нее целевой метилловый эфир (+)-15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂.

По схожей с рассмотренной выше тактикой, в работе [78] был осуществлен синтез «полного» набора хиральных форм кросс-сопряженных суPG. Так, на

основе Вос-защищенного (\pm)-4-гидрокси-2-циклопентенона **193** методу кинетического разделения, разработанному авторами другой работы [79], был получен хиральный блок (*R*)-**193** (Схема 1.44).

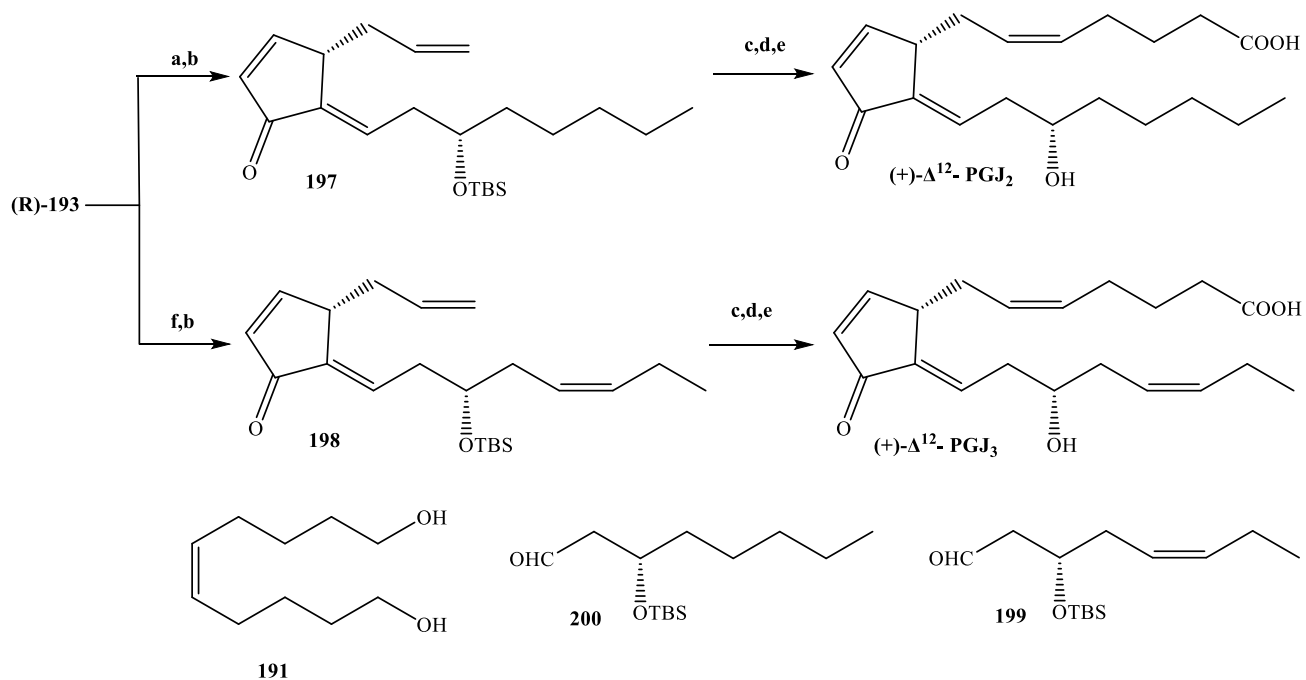


Реагенты и условия: **a.** Pd₂(dba)₂, Cs₂CO₃, (R;R)-DACH (**195**), пара-метоксифенол, CH₂Cl₂; **b.** CuBr, Me₂S, LiCl, CH₂=CH-CH₂MgBr, далее **30**, THF, -78 °C; **c.** MsCl, DMAP, CH₂Cl₂; **d.** [Ru] (катализатор Граббса), **191**, THF, 40 °C; **e.** TPAP, NMO, MeCN; **f.** CuBr, Me₂S, LiCl, CH₂=CH-CH₂MgBr, THF, -78 °C, далее **196**, THF, -78 °C; **g.** [Ru] (катализатор Граббса), **191**, THF, 40 °C; **h.** PCC, CH₂Cl₂, r.t.; **i.** NaClO₂, NaH₂PO₄, 2-метил-2-бутен, t-BuOH-H₂O.

Схема 1.44 – Синтез (+)-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ и (+)-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₃

Стереоконтролируемое купратное 1,4-присоединение к блоку (*R*)-**196** аллилмагнийдбромида и реакция промежуточно образуемого енолята с соответствующим альдегидом (**30** или **196**) приводит к енонам **189** и **194**. Формирование α -цепи проведено реакцией кросс-метатезиса по Граббсу с последующим окислением первичной спиртовой функции до карбоксильной

группы, в результате чего были получены хиральные (+)-15-дезоксидельта^{12,14}-PGJ₂ и (+)-15-дезоксидельта^{12,14}-PGJ₃. 15-Гидроксисодержащие суPG были получены (Схема 1.45) по аналогичной методологии при участии соответствующих оптически активных β-гидроксиальдегидов **199** и **200**, синтез которых описан авторами в рассматриваемой статье.



Реагенты и условия: **a.** CuBr, Me₂S, LiCl, CH₂=CH-CH₂MgBr, THF, -78 °C, далее **200**, THF, -78 °C; **b.** MsCl, DMAP, CH₂Cl₂, r.t.; **c.** [Ru] (катализатор Граббса), **191**, THF, 40 °C; **d.** TPAP, NMO, MeCN; **e.** HF, MeCN; **f.** CuBr, Me₂S, LiCl, CH₂=CH-CH₂MgBr, THF, -78 °C, далее **199**, THF, -78 °C.

Схема 1.45 – Синтез (+)- Δ^{12} -PGJ₂ и (+)- Δ^{12} -PGJ₃

1.4.14 Синтезы кросс-сопряжённых суPG и их модифицированных производных, выполненных в группе Николау

Δ^{12} -PGJ₃ известен своей сильной активностью и селективностью в отношении хронического миелолейкоза (IC₅₀ = 12 пикомоль/л). Так, в группе профессора Николау выполнено уникальное по своей масштабности исследование по получению [80] оптически активного Δ^{12} -PGJ₃ и синтезу на основе разработанной методологии 40 производных Δ^{12} -PGJ₃, среди которых, согласно данным биоиспытаний, была выявлена зависимость «структура-активность» [81].

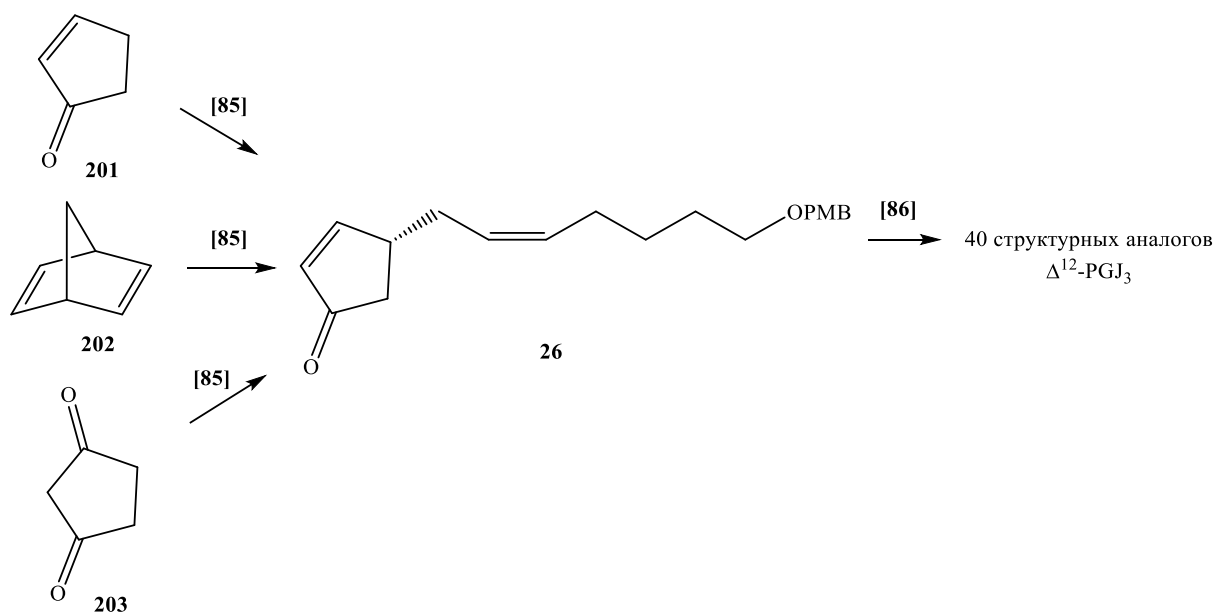
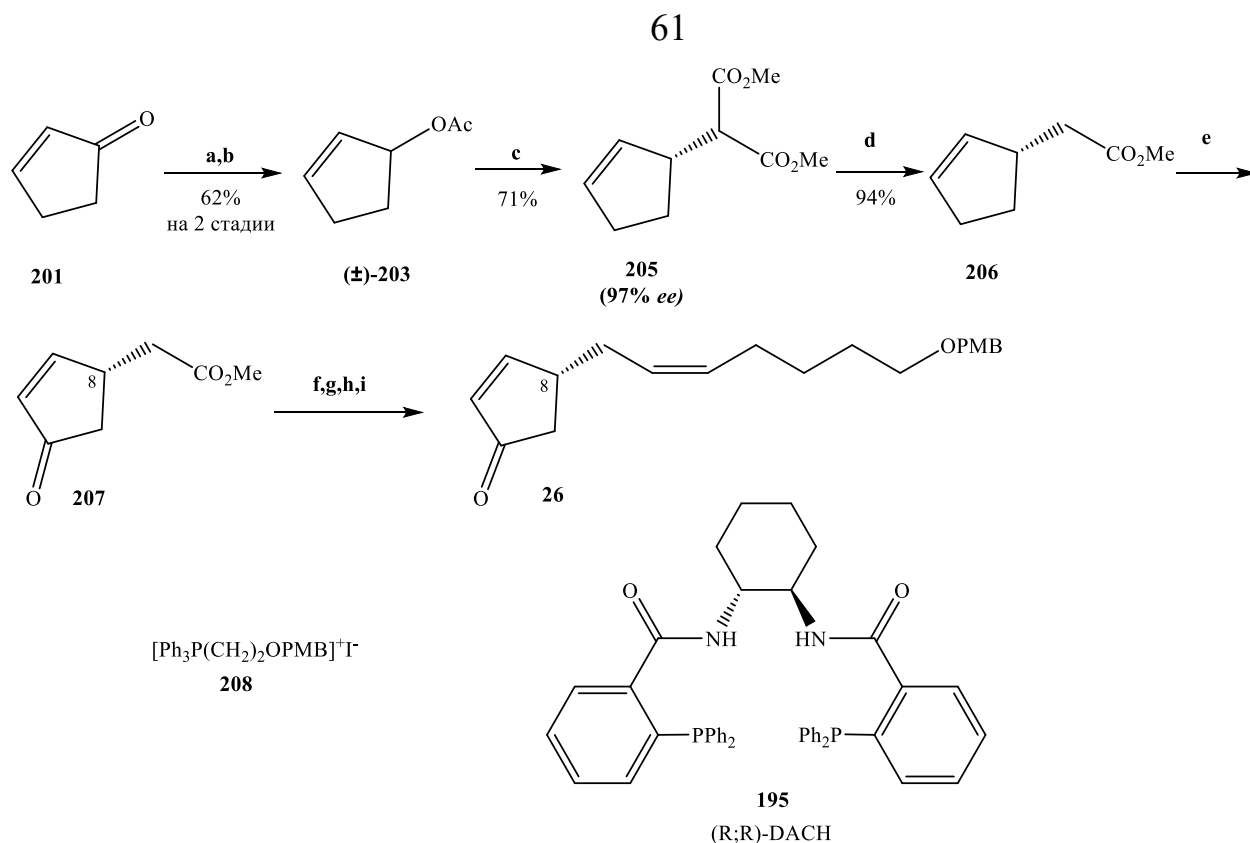


Рисунок 1.11 – Подход к 40 структурным аналогам Δ^{12} -PGJ₃

Так, в работе [80] на основе легкодоступных исходных соединений (**201**, **202**, **203**) предложено 3 способа синтеза хирального блока **26** со сформированной α -цепью (Рисунок 1.11). Далее поэтапно рассмотрим каждую из разработанных методологий.

В первом способе получаемый из циклопентенона **201**, рацемический ацетат **204** был асимметрическим вариантом реакции Тсуджи-Троста преобразован в оптически активное производное диметилмалоната **205** (97% ee), которое в условиях реакции декарбоксилирования (**205**→**206**) и последующего свободно радикального аллильного окисления в системе $t\text{-BuOOH}$ -[Rh₂(cap)₄] (кат.) был переведен в метиловый эфир **207** (Схема 1.46).

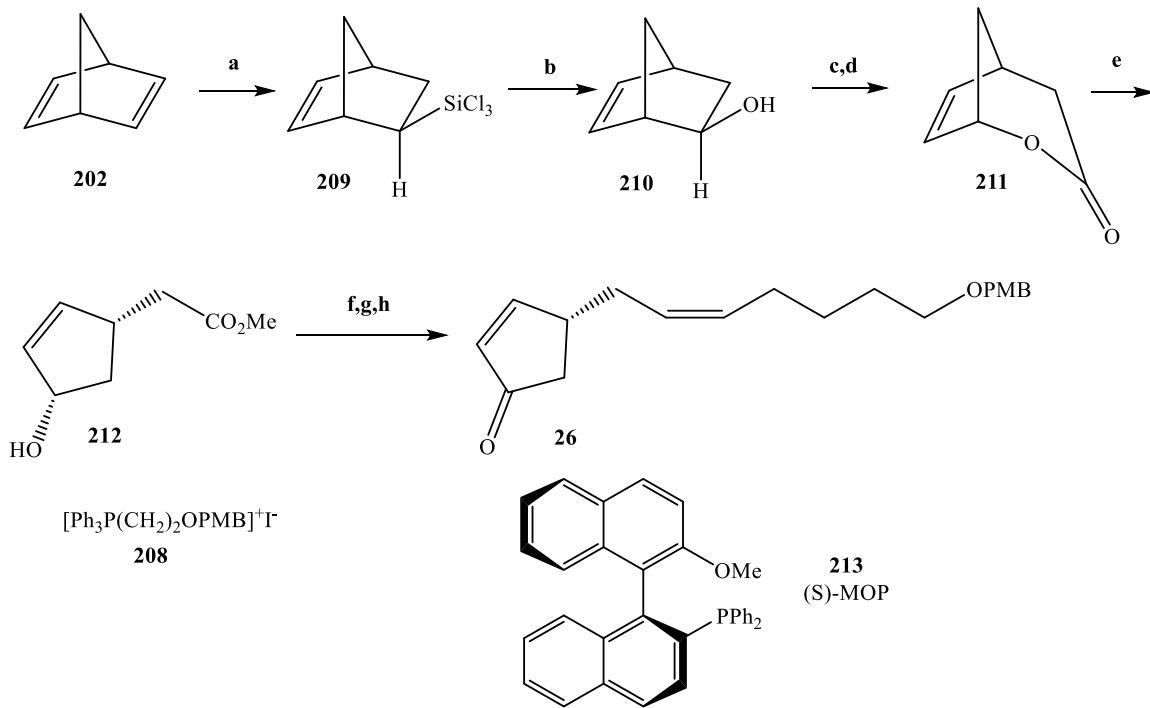


Реагенты и условия: **a.** DIBAL-H, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$; **b.** Ac_2O , Py, CH_2Cl_2 , r.t.; **c.** $[(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)_2\text{PdCl}]_2$ (kat), **195** (kat), $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Me})_2$; **d.** KI, DMI, $130\text{ }^\circ\text{C}$; **e.** $[\text{Rh}_2(\text{cap})_4]$ (kat), $t\text{-BuOOH}$, K_2CO_3 , CH_2Cl_2 ; **f.** NaBH_4 , CeCl_3 , MeOH, $0\text{ }^\circ\text{C}$; **g.** DIBAL-H, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$; **h.** $[\text{Ph}_3\text{P}(\text{CH}_2)_5\text{OPMB}]^+\text{I}^-$ (**208**), NaNMDS , THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$; **i.** PCC, CH_2Cl_2 , r.t.

Схема 1.46 – Синтез блока **26** из цикла пентенона **201**

Боргидридным восстановлением по Luche [83] циклопентенона **207**, формированием в стандартных условиях α -цепи (см. усл. **g, h**) и мягким окислением с помощью PCC был получен хиральный блок **26**.

Во втором способе получения хирального **26** была использована и модифицирована разработанная другими авторами [84] методика энантиоселективного гидросилилирования норборнадиена **202** (Схема 1.47).

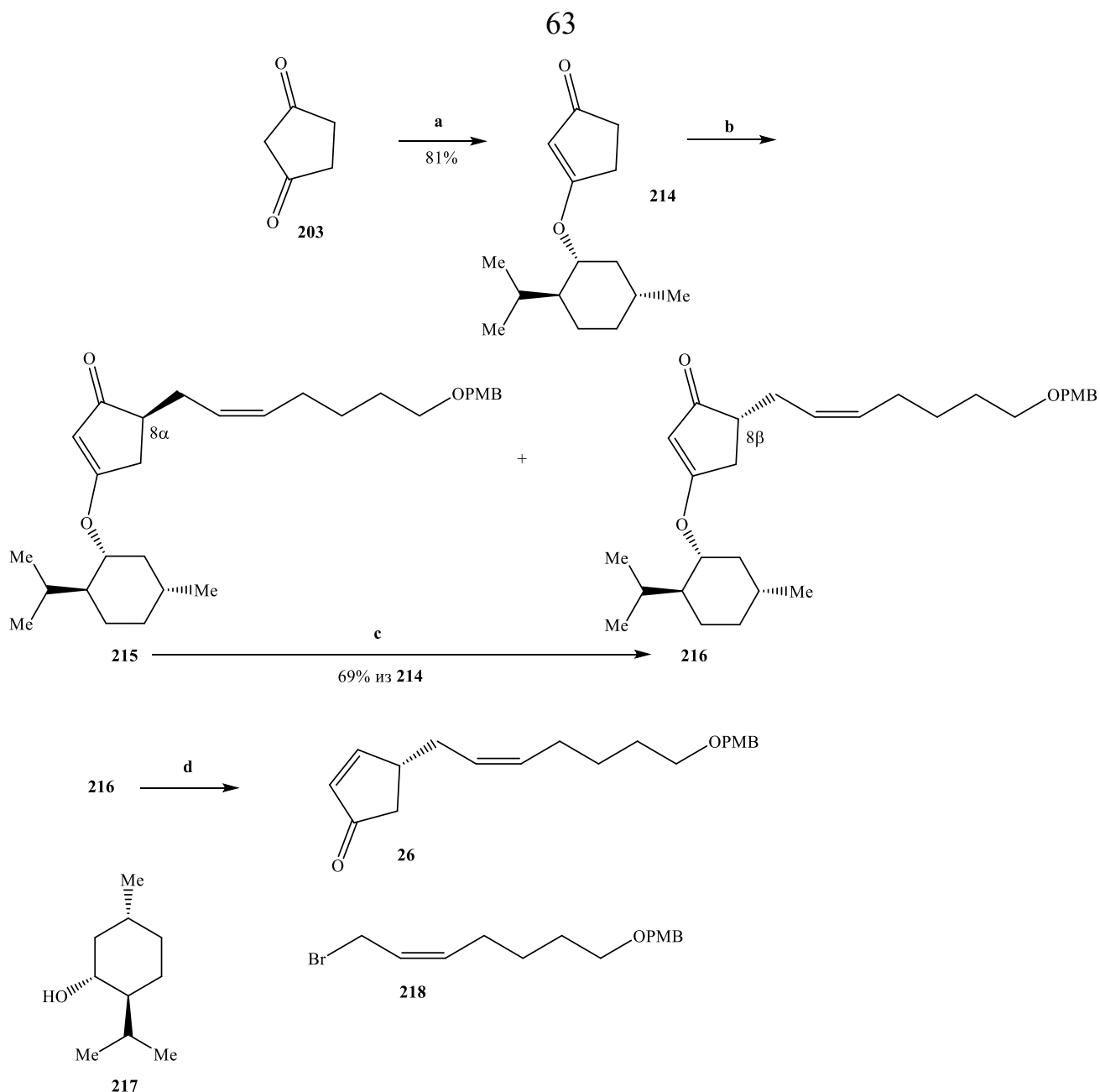


Реагенты и условия: **a.** HSiCl_3 , $[(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)_2\text{PdCl}]_2$ (кат), (S)-MOP (**213**), $-10\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$, 24h; **b.** KF , KHCO_3 , H_2O_2 , THF-MeOH (1:1), 12 h, $20\text{ }^\circ\text{C}$; **c.** $(\text{COCl})_2$, DMSO , CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min, Et_3N , $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow -20\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h; **d.** Ph_3COH (1.3 экв), $n\text{-BuLi}$ (1.2 экв), 6h, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; **e.** MeONa (2.0 экв), 4h, $0\text{ }^\circ\text{C}$; **f.** DIBAL-H , CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$; **g.** $[\text{Ph}_3\text{P}(\text{CH}_2)_5\text{OPMB}]^+\text{I}^-$ (**208**), NaHMDS , THF , $0\text{ }^\circ\text{C}$; **h.** PCC , CH_2Cl_2 , r.t.

Схема 1.47 – Синтез блока **26** из норборнадиена **202**

Полученный в условиях перехода **202** \rightarrow **209** норборнилтрихлорсилан **209** последовательными реакциями окисления по Тамао-Флемингу [85], окислением по Сверну и по Байеру-Виллигеру был переведен в хиральный лактон **211**, нуклеофильное циклораскрытие которого дало спирт аллилового типа **212**. Дальнейший переход к целевому **26** выполнен в типовых условиях.

Третий предложенный авторами работы [80] подход к оптически активному **26** основан на диастереоселективном алкилировании хирального енолэфира **214** (Схема 1.48).



Реагенты и условия: **a.** *p*-TSA, (0.1 экв), **217** (1.2 экв), PhH, 8h, 80 °C, 24h; **b.** LDA (1.1 экв), DMI (1.2 экв), THF, -78 °C, 45 min, затем **218**, -40 °C, 8 h; **c.** *t*-BuOK (0.5 экв), *t*-BuOH-THF, 2h, 0 °C; **d.** DIBAL-H (1.5 экв), Et₂O, 0 °C, 30 min.

Схема 1.48 – Синтез блока **26** из **203**

Полученная смесь диастереомеров **215+216** (dr = 1:2.2) была успешно разделена колоночной хроматографией. Эпимер **215** действием основания (*t*-BuOK) переведён в **216** с «корректной» конфигурацией C-8 стереоцентра. Таким образом был увеличен общий выход необходимого **216**. В завершении, действием DIBAL-H на **216** был получен хиральный блок **26**.

В работе [81] разработанный авторами подход к **26** был применён для получения Δ^{12} -PGJ₃ и большого набора его структурных аналогов, как правило, с изменённым строением ω -цепи. Также были получены 10-галоген-замещённые производные, некоторые 1,15- лактоны и C-1-сложные эфиры и амиды (Схема 1.49 и Рисунок 1.12).

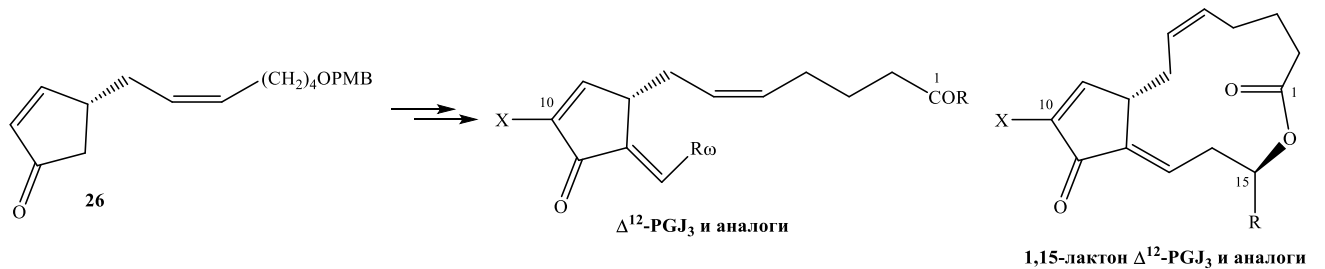


Схема 1.49 – Схематический переход к оптически активным аналогам Δ^{12} -PGJ₃

Данные биоиспытания всех полученных (свыше 40) соединений позволили определить соединения – лидеры, структуры которых и данные по цитотоксичности приведены ниже (Рисунок 1.12 и Таблица 1.8).

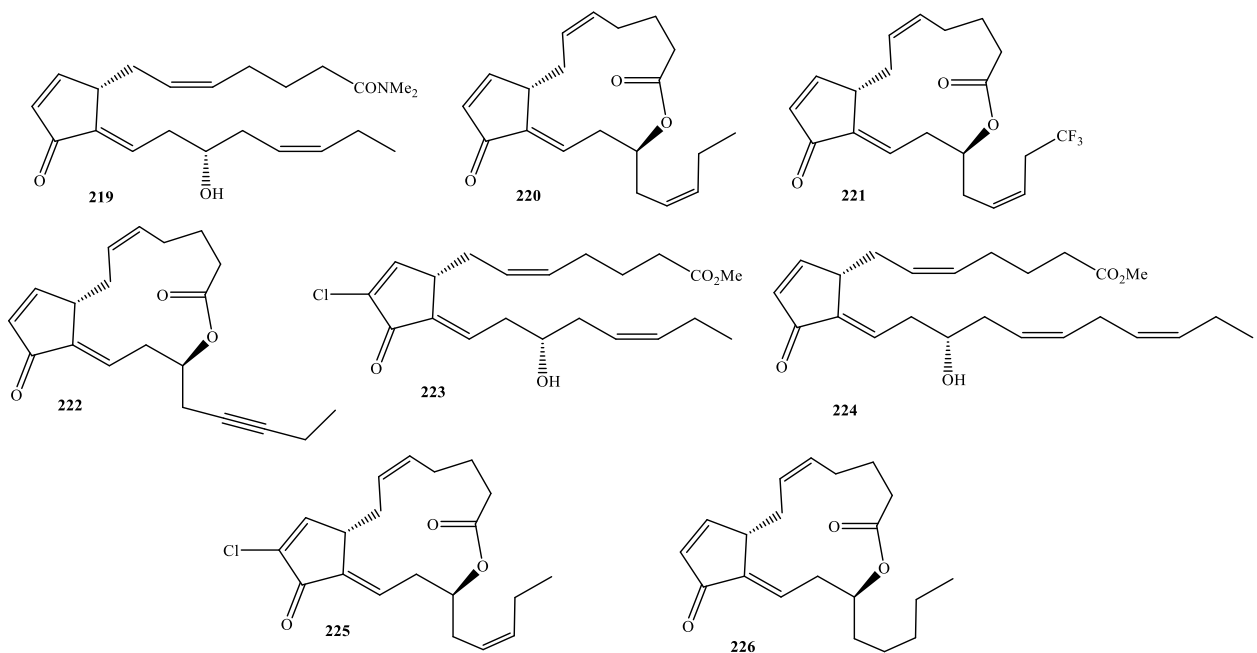


Рисунок 1.12 – Соединения лидеры согласно результатам исследований
ЦИТОТОКСИЧНОСТИ

Таблица 1.8 – Данные по цитотоксичности соединений – лидеров 219-226 (GI_{50} , μM)

	219	220	221	222	223	224	225	226
Лейкемия	0,376	0,309	0,267	0,275	0,0893	0,281	0,0753	0,106
Легкое	1,33	0,415	0,257	0,663	0,271	1,03	0,156	0,090
Кишечник	0,440	0,201	0,299	0,430	0,275	0,494	0,099	0,091
Мозг	1,32	0,773	0,401	0,706	0,339	1,45	0,214	0,116
Меланома	0,356	0,219	0,208	0,559	0,258	0,210	0,159	0,084
Яичник	0,471	0,343	0,423	0,568	0,347	0,774	0,143	0,149
Почка	0,504	0,206	0,298	0,730	0,378	1,55	0,300	0,090
Молочная железа	0,368	0,387	0,292	0,203	0,185	0,329	0,084	0,165
Простата	1,78	1,42	0,574	1,35	0,539	2,53	0,346	0,088

Полученные данные позволили авторам статьи выявить зависимость «структура-активность» в ряду полученных производных Δ^{12} -PGJ₃ (Рисунок 1.13).

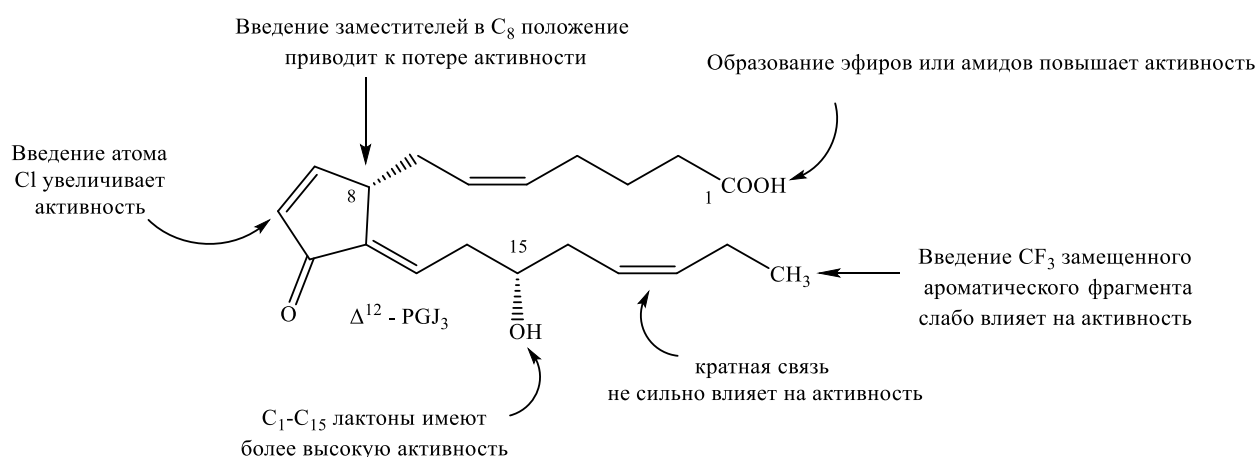
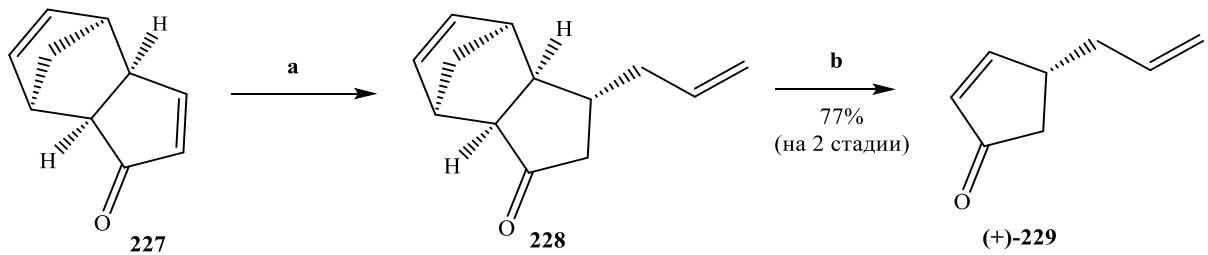


Рисунок 1.13 – “Структура-активность” на примере Δ^{12} -PGJ₃

В работе [82], также опубликованной Николау с сотрудниками в 2019 году в Journal of Organic Chemistry, в энантиомерно чистом виде были синтезированы: Δ^{12} -PGJ₂ и его аналоги, а также макроциклические производные на их основе. Ключевой идеей подхода стала реакция диастереоселективного купратного 1,4-

сопряженного присоединения аллилмагниий бромида к хиральному блоку **227**. Полученное производное **228** при нагревании претерпевало ретро-реакцию Дильса-Альдера, приводящую к аллил-циклопентенону (+)-**229** (Схема 1.50).



Реагенты и условия: а. CuI, LiCl, CH₂=CH-CH₂MgBr, TMSCl; б. нагревание.

Схема 1.50 – Синтез (+)-**229**

Далее на примере полученного блока (+)-**229**, общая стратегия синтеза включала в себя: а) формирование α-цепи реакцией кросс-метатезиса; б) построение ω-цепи альдольно-кетоновой конденсацией с соответствующим альдегидом; в) галогенирование в С-10 положение (в случае 10-галоидпроизводных); г) получение соответствующих производных 1,15-лактонов-Δ¹²-PGJ₂ или ди-, три- и тетрамерных форм реакцией макроциклизации (Схема 1.51 и Рисунок 1.14).

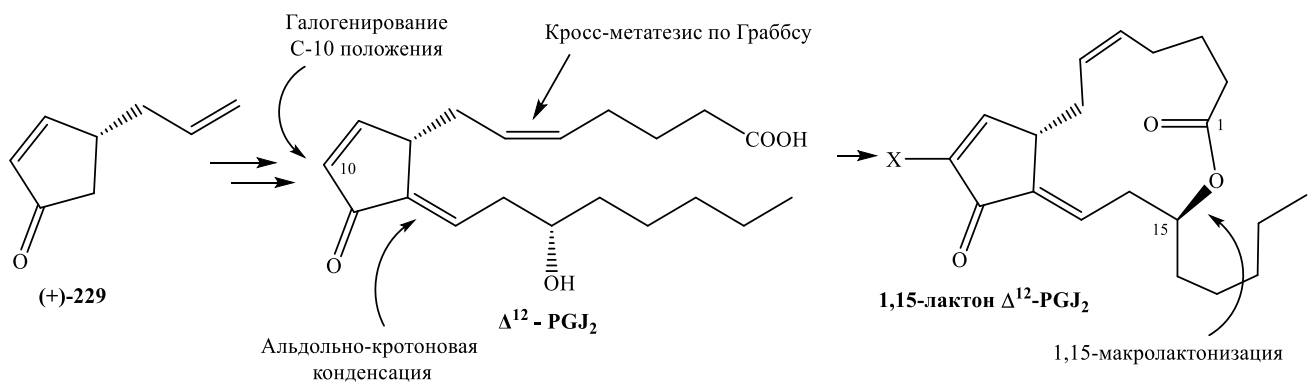


Схема 1.51 – Общая стратегия получения Δ¹²-PGJ₂ и его 1,15-лактона

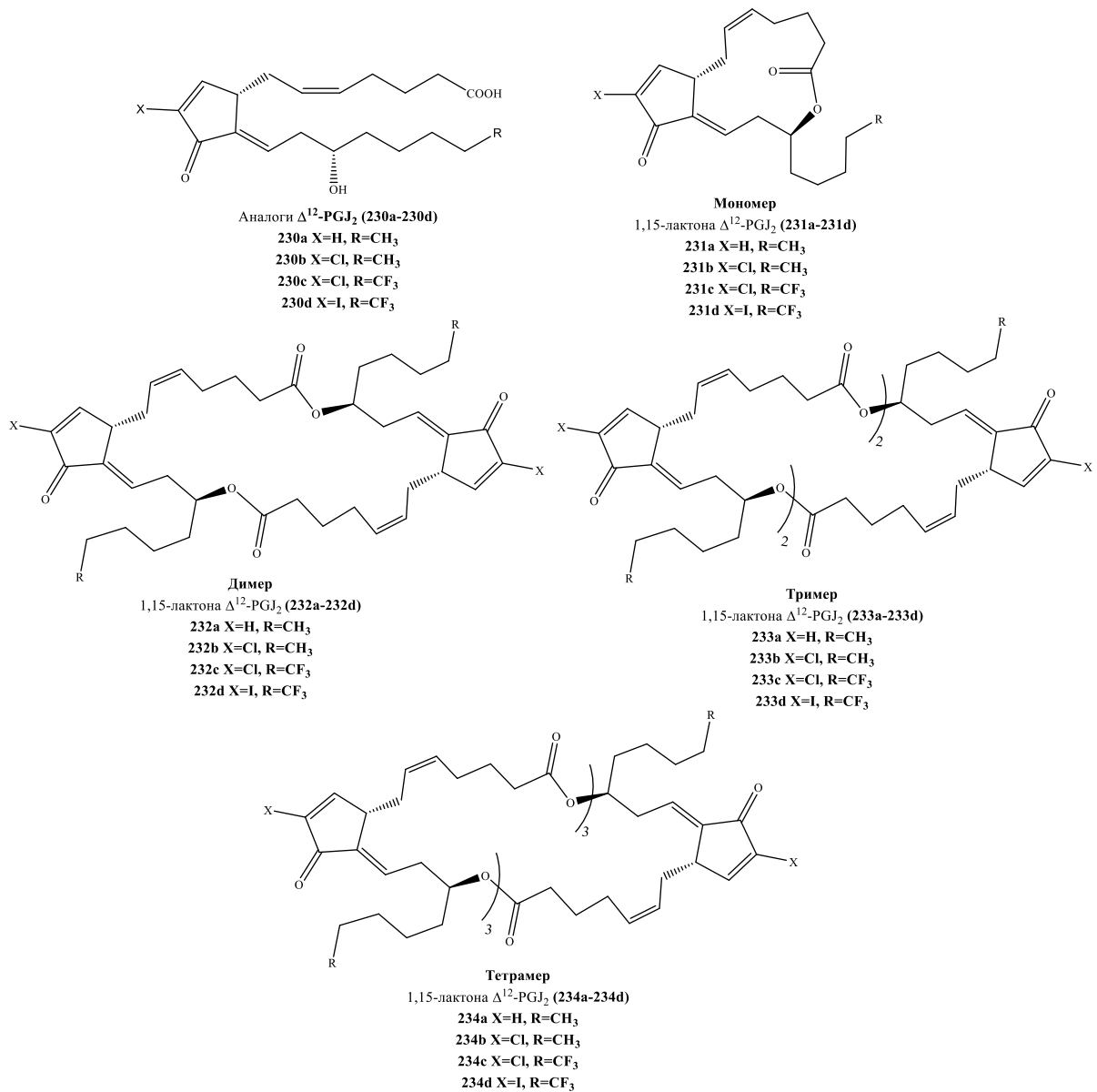


Рисунок 1.14 – Структуры полученных производных

Полученные циклические производные **231-234** были протестированы на цитотоксичность в отношении клеток саркомы матки (MES SA), клеток саркомы матки с выраженной множественной лекарственной устойчивостью (MES SA DX) и линии раковых клеток эмбриональной почки человека (НЕК 293Т) (Таблица 1.9).

Таблица 1.9 – Цитотоксичность (IC₅₀, ηM) макроциклов **231-234**

Соединение	MES SA	MES SA DX	НЕК 293Т
231a	340	350	317
232a	325	1140	207

Соединение	MES SA	MES SA DX	HEK 293T
233a	>10000	>10000	>5000
234a	>10000	>10000	>1000
231b	306	244	275
232b	262	973	141
233b	>10000	>10000	>10000
234b	>10000	>10000	>10000
231c	634	463	312
232c	69	1590	103
233c	>5000	>10000	>10000
234c	>10000	>10000	>10000
231d	>1000	639	573
232d	537	>1000	201
233d	>1000	>1000	>1000
234d	>1000	>1000	>1000

Выявление зависимости «структура-активность» на основании данных цитотоксичности привело авторов работы [82] к следующим выводам:

1. тетрамеры **234** и тримеры **233** показывали несопоставимо слабую цитотоксичность по сравнению с мономерными **231** и димерными **232** производными;
2. 10-хлор производные моно- и димеров (**231b** и **232b**) имели более высокую активность по сравнению с 10-йод производными (**231d** и **232d**);
3. присутствие в С-20 положении CF₃-группы в случае 10-хлор производных не оказало существенного эффекта.

1.5 Заключение по литературному обзору

В литературном обзоре рассмотрены работы, опубликованные за последние 25 лет, посвящённые синтезу и изучению биологической активности кросс-сопряжённых суPG и их некоторых аналогов. В первых подглавах обзора рассмотрена общая информация по простагландинам, кросс-сопряжённым простагландинам (суPG), а также их биосинтез, далее рассмотрены методы синтеза суPG. Приведённый в литературном обзоре материал может быть полезен при планировании и реализации проектов полного синтеза перекрёстно сопряжённых суPG, а также поиска в их ряду высокоактивных аналогов. Следующая глава в рамках диссертации, будет посвящена разработанному оригинальному способу получения метилового эфира (\pm)-15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландина J₂, а также упрощённой структуры аналогов представленных в виде α,ω -динов производных некоторых упомянутых суPG, на основе коммерчески доступного лактондиола Кори. Для α,ω -динов аналогов исследована цитотоксичность в отношении условно нормальных и раковых клеток.

ГЛАВА 2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В ряду простагландинов (PG) – кросс-сопряженные циклопентеноновые простагландины (суPG) привлекают внимание не только разнообразием структуры (Рисунок 2.1), но и отличающимся от классических PG профилем проявляемой ими биоактивности [10]. Из числа кросс-сопряженных суPG наиболее изучен и востребован 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландин J₂ (15-d-PGJ₂), известный лиганд–агонист ядерных PPAR_γ-рецепторов, ответственных за транскрипцию генов, запуск апоптоза, репликацию вирусов, модуляцию воспалительных процессов и др. [13,14]. Высокоэлектрофильный суPG - 15-d-PGJ₂, как мощный акцептор Михаэля реагирует с SH-группами протеинов ядра, нарушая тем самым их биохимические функции, что в итоге и является фактором, определяющим проявление биоактивности [86]. Отметим, что в отличие от большинства провоспалительных простагландинов, 15-d-PGJ₂ проявляет противовоспалительные свойства [87]. Целью данной работы является разработка метода получения и синтез метилового эфира (±)-15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландина J₂ (**1**) и этаноламида PGB₂, а также синтез низкомолекулярных аналогов суPG с последующим *in vitro* исследованием их цитотоксических свойств на примере раковых клеток.

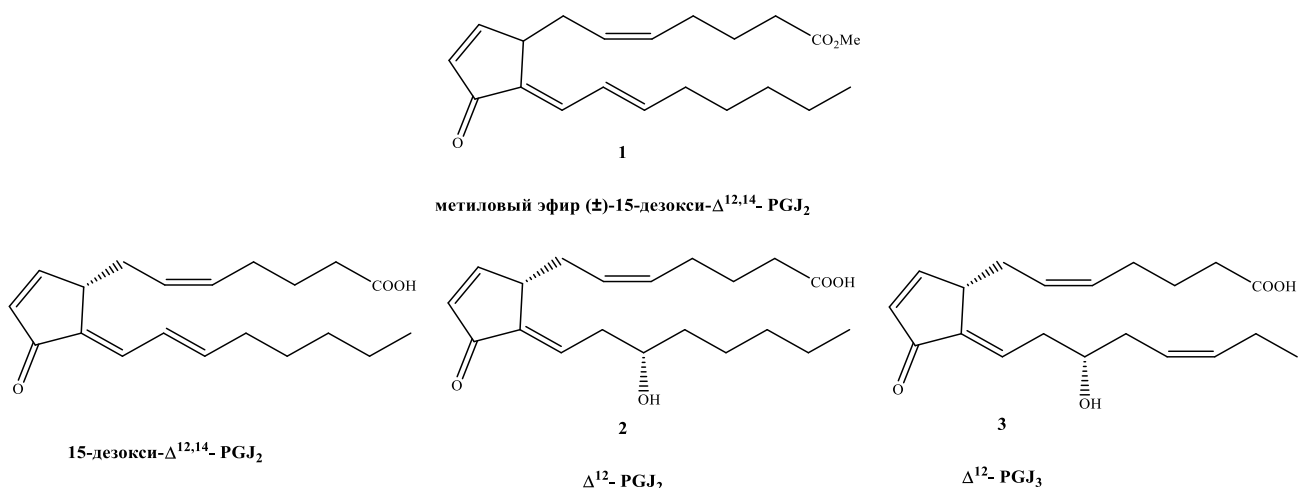
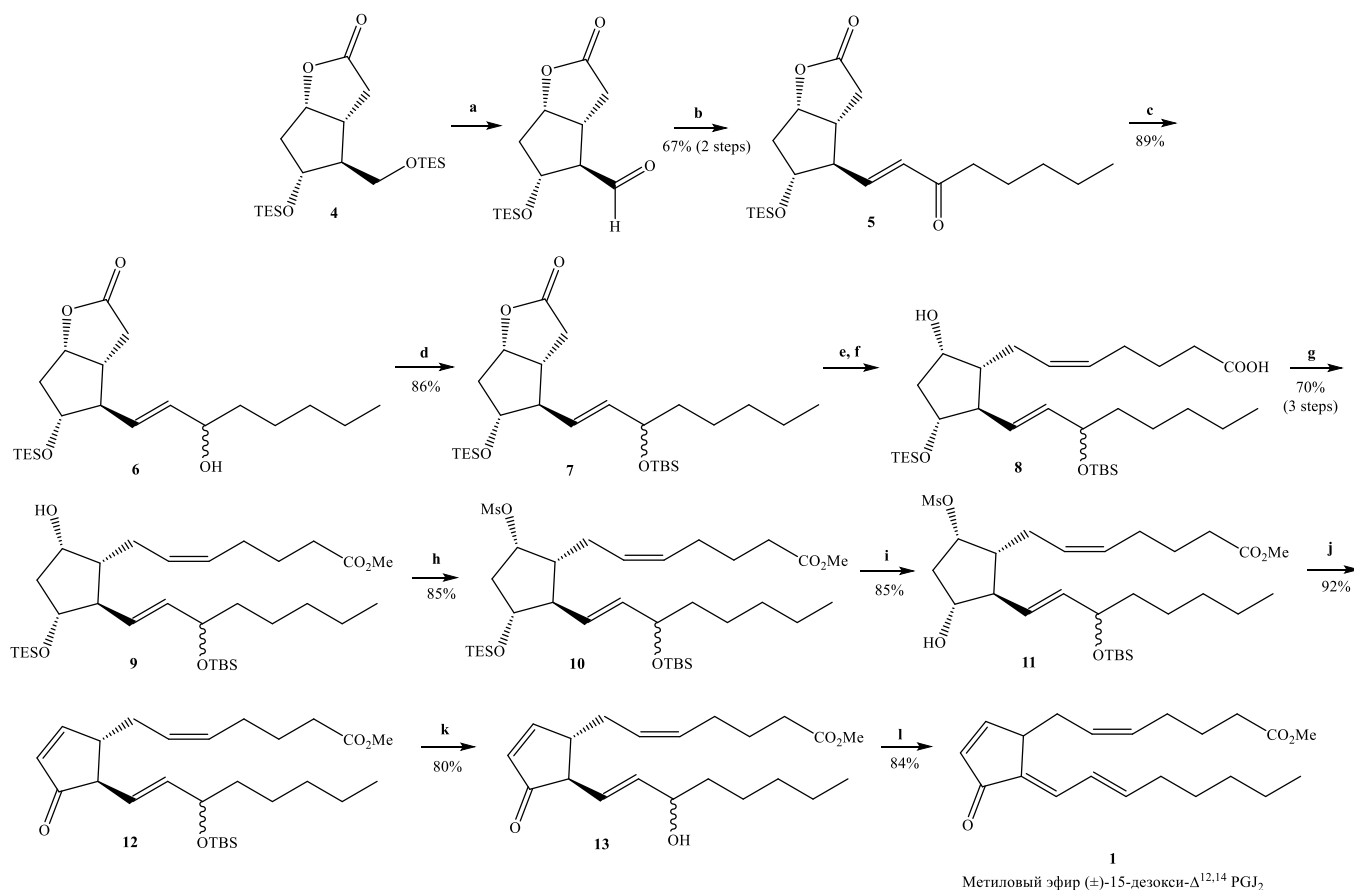


Рисунок 2.1 – Структуры некоторых кросс-сопряженных простагландинов J-типа

2.1 Полный синтез метилового эфира (\pm)-15-дезоксидеокси- $\Delta^{12,14}$ -простагландина J₂

В предлагаемой схеме [100, 102] вначале бис-ТЭС-эфир **4** ввели в ранее разработанную в лаборатории [88] последовательность реакций селективного окисления реагентом Сверна и олефинирования по Хорнеру-Водсворту-Эммонсу с диметил-2-оксогептилфосфонатом, приводящих к получению енона **5** (Схема 2.1).



Реагенты и условия: **a.** Окисление по Сверну; **b.** диметил-2-оксогептил фосфонат, NaH, THF; **c.** NaBH₄/ CeCl₃*7H₂O, MeOH, 0°C; **d.** TBSCl, ImH, CH₂Cl₂; **e.** *i*-Bu₂AlH, CH₂Cl₂, -78°C; **f.** Br[Ph₃P⁺-(CH₂)₄COOH]; NaHMDS, THF, -30 °C; **g.** CH₂N₂, Et₂O; **h.** MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C; **i.** Лимонная кислота, THF-H₂O; **j.** PIDA, TEMPO, CH₂Cl₂; **k.** 40%-aq HF, MeCN; **l.** *p*-TSA, CH₂Cl₂.

Схема 2.1 – Синтез метилового эфира (\pm)-15-дезоксидеокси- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂

Последующие стадии цератного (NaBH₄-CeCl₃) восстановления кето-группы енона **5** и защиты алилового гидроксила **6** в виде TBS-эфира привели к лактону **7**. При построении α -цепи PG лактон **7** восстановили *i*-Bu₂AlH до лактола, который олефинированием илидом, полученным из трифенил-фосфониевой соли 5-бромпентановой кислоты, превратили в соответствующую кислоту **8** и далее в

метилловый эфир **9**. После мезилирования C_9 -ОН группы **9**, селективного гидролиза TES- защитной группы **10** при C_{11} дальнейшим окислением C_{11} -ОН функции в **11** системой $PhI(AcO)_2$ -TEMPO, получили производное PGJ_2 **12**. На завершающем этапе после гидролиза силильной защитной группы в **12** образовался метилловый эфир PGJ_2 **13**, который в среде p -TSA- CH_2Cl_2 гладко трансформировался в **1**. Следует отметить, что наблюдаемая на этапе генерирования (переход **13**→**1**) диеноновой системы диастереомерная чистота объясняется, вероятно протеканием реакции через плоский гомоаллильный карбокатион **A** (Схема 2.2), что нивелирует возможное влияние изомерии в гидроксинесущем центре, и образуется термодинамически выгодный *E,E*-изомер **1**.

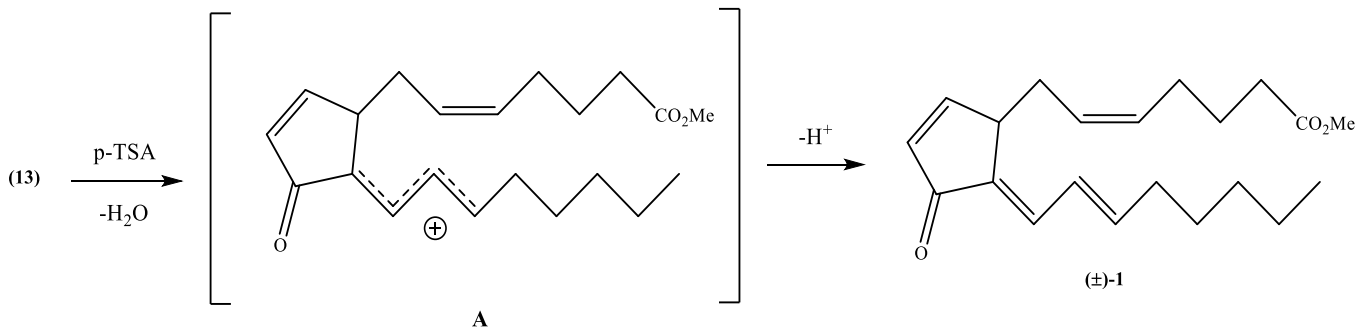


Схема 2.2 – Предполагаемое образование гомоаллильного карбокатиона **A** в переходе **13** → **1**

Сtereoхимия сформированной кросс-сопряженной диеноновой системы в полученном **1** была установлена на основе детального изучения спектров ЯМР 1H .

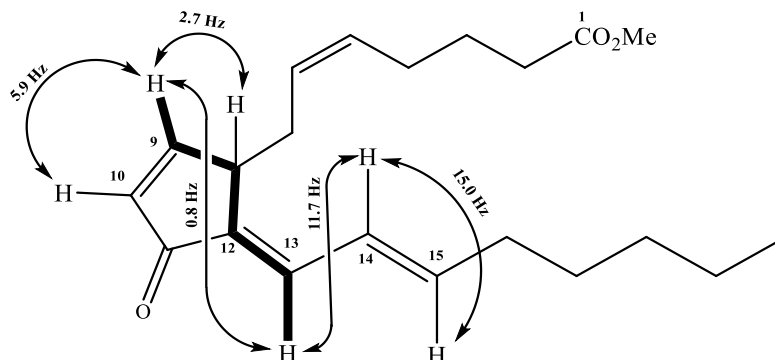


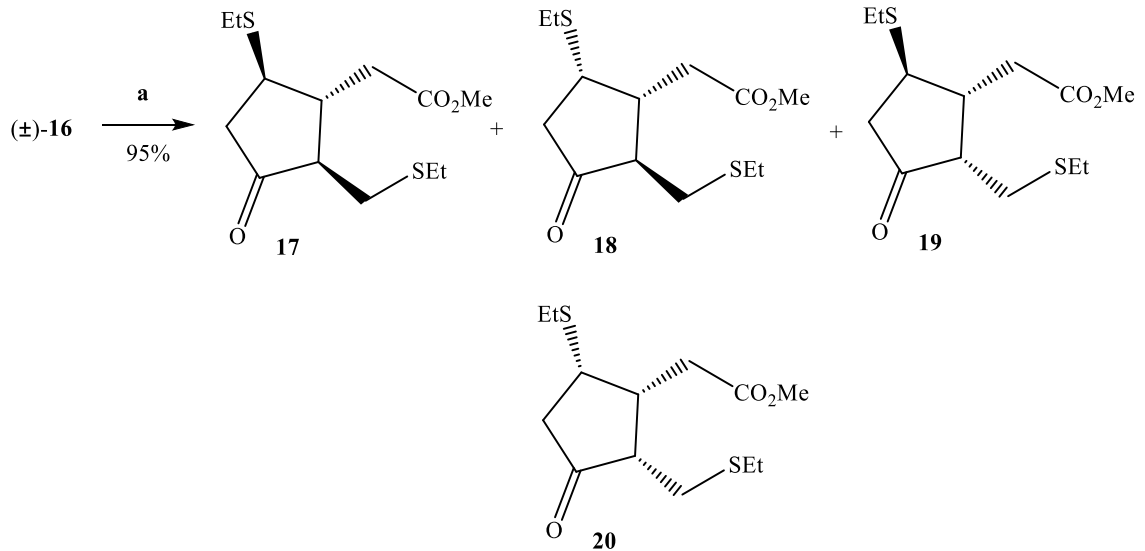
Рисунок 2.2 – Некоторые значения спин-спиновых взаимодействий в **1**

Так, при анализе тонкого расщепления сигналов ЯМР 1H (Рисунок 2.2) было выявлено наличие дальнедействующего спин-спинового взаимодействия ($^5J_{H9-}$

$J_{H_{13}}=0.8$ Гц) между атомами водорода в положениях 9 и 13, которое возможно только при условии «зигзагообразного» расположения цепочки химических связей ($H_9-C_9-C_8-C_{12}-C_{13}-H_{13}$), что однозначно указывает на E-конфигурацию $C_{12}-C_{13}$ кратной связи. Атом H-14 резонирует в виде хорошо разрешенного дублета-дублета-триплетов при $\delta=6.51$ м.д., где вицинальная константа $^3J_{H_{14}-H_{13}}=11.7$ Гц свидетельствует о s-трансoidной конфигурации связи при $C_{13}-C_{14}$, кроме того, имеется «обратное» спин-спиновое взаимодействие ($^3J_{H_{13}-H_{14}}=11.7$ Гц) атома H-13, резонирующего при $\delta=6.83$ м.д. в виде дублета дублетов. Вторая вицинальная константа атома H-14, равная 15.0 Гц ($^3J_{H_{14}-H_{15}}$), указывает на E-конфигурацию двойной связи $C_{14}-C_{15}$.

В целом, разработанный подход к синтезу метилового эфира (\pm)-15-дезоксид $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ (**1**) базируется на использовании традиционных в простагландиновой химии методов и реагентов. Здесь заслуживает внимания переход **4**→**5** с использованием предложенного авторами [88] метода селективного окисления TMS- и TES- эфиров, позволившего существенно сократить число стадий из лактондиола Кори к енону **5**, а также метод селективного гидролиза TES- эфира при C_{11} в присутствии TBS- группы при C_{15} соединения **10**. Найдены условия диастереоспецифичного генерирования диеноновой системы в переходе **13**→**1**. Предлагаемая схема синтеза проста проста и пригодна для масштабирования и наработки хиральных и α - и ω - модифицированных аналогов. Несмотря на высокие противоопухолевые свойства, присущие кросс-сопряженным суPG (Рисунок 2.1), умеренная химическая стабильность создает определенные трудности при разработке на их основе клинически приемлемых препаратов. В связи с этим поиск более доступных и стабильных аналогов вышеупомянутых суPG является актуальной задачей, частичному решению которой посвящены все последующие подглавы данной работы.

в растворе CH_2Cl_2 с избытком EtSH в присутствии Et_3N приводит к преимущественному образованию термодинамически более выгодного **17** (Схема 2.4), а также минорных диастереомеров **18** и **19** в соотношении 5:1:0.8 (согласно ЯМР ^1H , по интегральной интенсивности сигналов $-\text{OMe}$). Аддукт **20**, являющийся *all-cis* изомером обнаружен не был.



Реагенты и условия: а. EtSH (избыток), Et_3N , CH_2Cl_2 , 20°C .

Схема 2.4 – Синтез бисульфидов **17-20**

Установлено [96], что для соединения **17** константы спин-спинового взаимодействия между протонами цикла составили $^3J_{1-5} = 10.3$ и $^3J_{1-2} = 10.9$ Гц, что указывает на *транс*-ориентацию протонов при С-5, С-1 и С-2 относительно друг друга. Псевдоаксиальное расположение протона Н-5 подтверждает и величина vicинальной КССВ с одним из протонов при С-4, равная 10.6 Гц. Таким образом, соединение **17** имеет *транс*-, *транс*-конфигурацию с псевдоэкваториальной ориентацией заместителей.

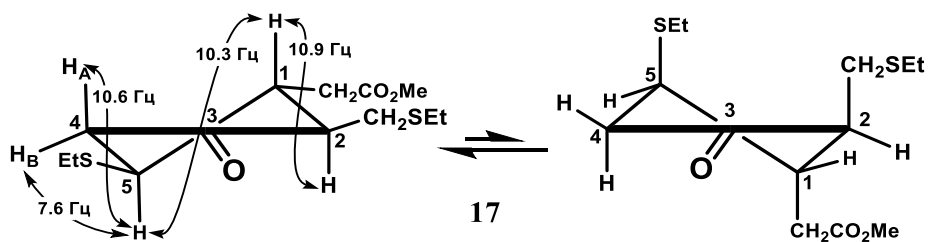


Рисунок 2.4 – Конформационное равновесие диастереомера **17**

Для соединения **18** значение КССВ ${}^3J_{1-2} = 11.1$ Гц указывает на *транс*-диаксиальное расположение протонов Н-1 и Н-2. Величина же КССВ протонов Н-1 и Н-5 ${}^3J_{1-5} = 5.6$ Гц свидетельствует о *цис*-расположении. С учетом этих данных, стереоизомеру приписана структура **18** с *транс*-, *цис*-конfigurацией заместителей. Псевдоэкваториальное расположение протона Н-5 подтверждают малые величины КССВ этого протона с протонами при С-4 углеродном атоме, равные 5.6 и 2.8 Гц.

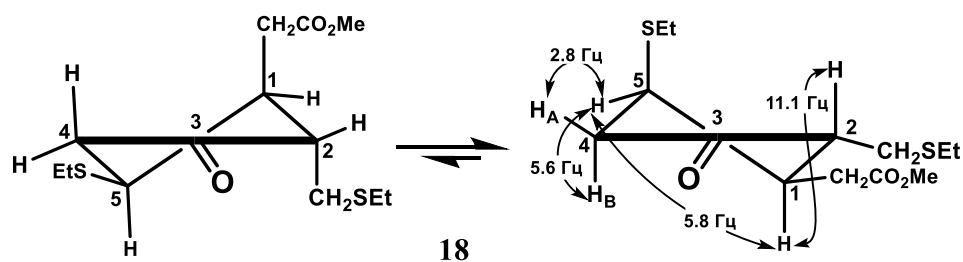


Рисунок 2.5 – Конформационное равновесие диастереомера **18**

Для соединения **19** были установлены величины КССВ протонов цикла ${}^3J_{1-2} = 8.1$, ${}^3J_{1-5} = 3.6$, ${}^3J_{5-4B} = 8.1$ и ${}^3J_{5-4A} = 3.6$ Гц. Значения величин КССВ указывают на *цис*-, *транс*-расположение заместителей при С-2, С-1 и С-5 со сдвигом конформационного равновесия в сторону формы полукресла с псевдоаксиальным протоном при С-2 и псевдоэкваториальным расположением протонов при С-5 и С-1 углеродных атомах.

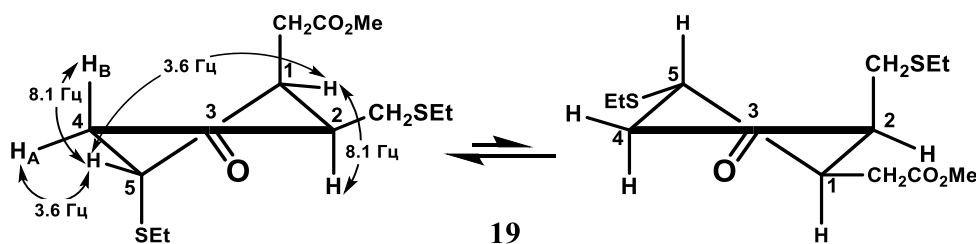


Рисунок 2.6 – Конформационное равновесие диастереомера **19**

Химические сдвиги углеродных атомов в цикле в спектре ЯМР ${}^{13}\text{C}$ (Таблица 2.1) подтверждают найденное расположение заместителей, по данным спектров ЯМР ${}^1\text{H}$. Так, для *транс*-дизамещенного соединения **17** в сравнении с **18** и **19** все сигналы углеродных атомов при заместителях находятся в слабом поле: 53.99 (С-2), 43.08 (С-5) м.д. Для соединения **18** заместитель при С-2 атоме в *транс*-

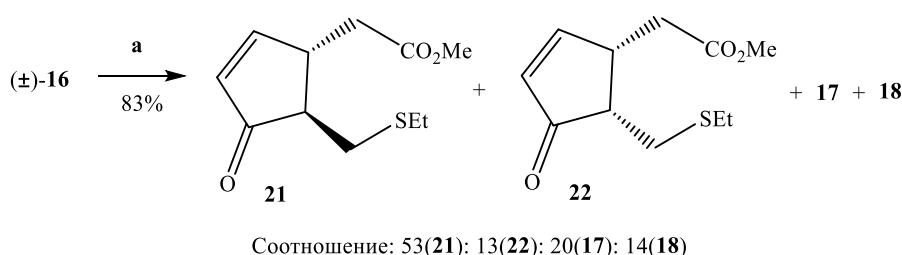
расположении к заместителю при С-1 также имеет химический сдвиг в слабом поле при 51.19 м.д. Для соединения **19** с *цис*-расположением заместителей при С-2 и С-1 углеродных атомах наблюдаются сдвиги в сильное поле при 48.92 (С-2) и 40.68 (С-1) м.д.

Таблица 2.1 – Данные спектров ЯМР ^1H и ^{13}C (м.д.) в CDCl_3 для стереоизомерных соединений **17-19**

Соед.	С-1	С-2	С-3	С-4	С-5	Н-1	Н-2	Н-4	Н-5
17	43.08	53.99	214.40	46.55	43.08	2.48	2.41	2.28; 2.83	3.12
18	41.09	51.19	215.41	46.57	42.93	2.93	2.33	2.57; 2.61	3.76
19	40.68	48.92	215.35	42.98	41.78	2.89	3.11	2.27; 2.68	3.35

Таким образом, на основании анализа величин вицинальных констант спин-спинового взаимодействия кольцевых протонов установлена относительная конфигурация в диастереомерных тризамещенных бис-тиааддуктах Михаэля (**17-19**), полученных в реакции (\pm)-метил (5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил) ацетата **16** с этилмеркаптаном.

При проведении этой реакции с 1,1 экв. EtSH в THF, содержащем NEt_3 , получены два типа аддуктов **17, 18** и **21, 22** где диастереомерные моноаддукты по эндоциклической двойной связи (**21** и **22**) были основными.

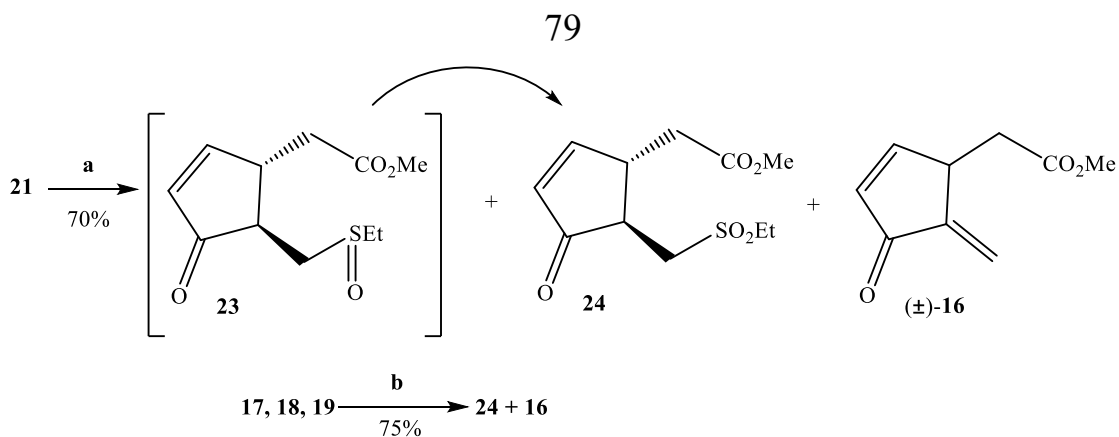


Реагенты и условия: а. EtSH (1.1 экв.), Et_3N , CH_2Cl_2 , 20°C .

Схема 2.5 – Синтез моносульфидов **21, 22** и дисульфидов **17, 18**

Группы соединений **21, 22** и **17, 18** существенно различаются по полярности и поэтому были разделены колоночной хроматографией на SiO_2 . Моноаддукты **21** и **22** представляют собой смесь транс- (**21**) и цис- (**22**) изомеров в соотношении 4:1

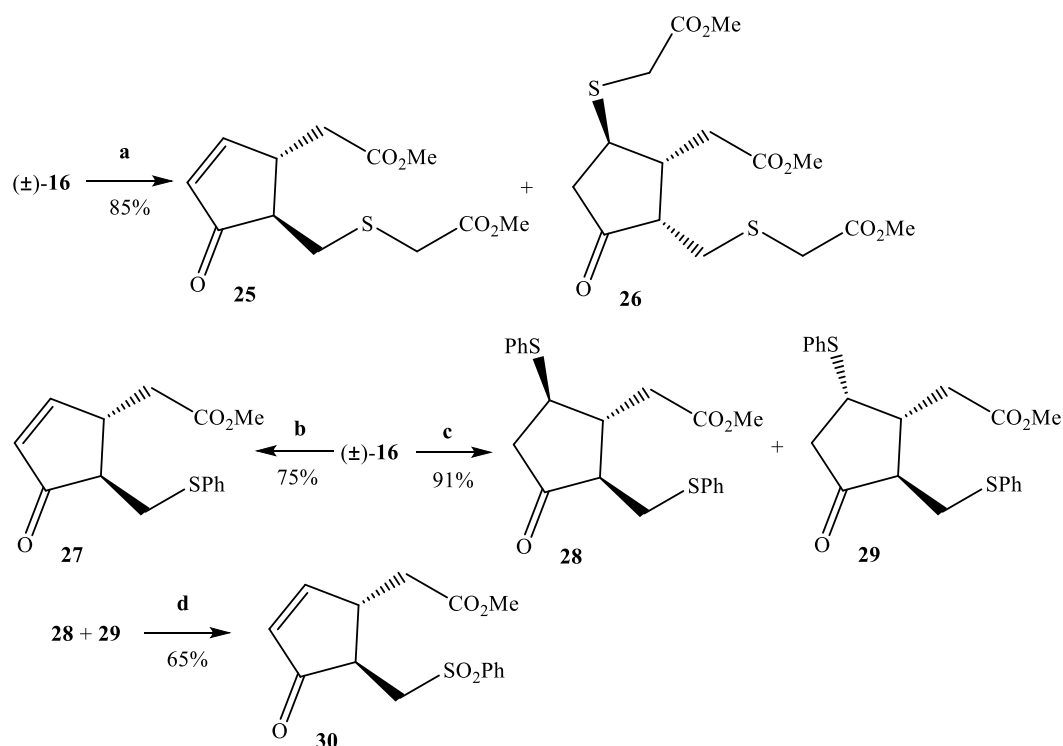
(ЯМР ^1H). Из них **21** выделен в индивидуальном виде, а изомер **22** не может быть разделен на SiO_2 и охарактеризован в смеси **21+22**. Стереохимические отнесения в **21** и **22** основаны на данных ЯМР ^{13}C . В цис-изомере **22** сигналы соседних атомов C_1 и C_5 смещены в сильное поле (**22**: $\delta\text{C}_1 = 40.50$ и $\delta\text{C}_5 = 47.56$; **21**: $\delta\text{C}_1 = 43.59$ и $\delta\text{C}_5 = 50.62$). По-видимому, незамещенная экзометилиденная двойная связь в (\pm)-**16**, более реакционноспособна как акцептор Михаэля благодаря пространственной доступности. Группа соединений **17** и **18** с более высокой подвижностью на SiO_2 представляет собой смесь двух диастереоизомеров в соотношении 6:4, выделенных в индивидуальном виде. Выход **17+18** в пересчете на исходный (\pm)-**16** не превышал 20%. Полученные сульфиды **21**, **22** и **17**, **18** представляют интерес как стабилизированные производные реакционноспособного циклопентадиенон **16**, поскольку они удобны для хранения. Например, эти сульфиды могут быть использованы в биомедицинских исследованиях путем превращения в соответствующие сульфоксиды (или сульфоны), что должно обеспечить быструю доставку ксенобиотика к мишени *in vivo* и его прохождение через клеточный барьер. В зонах воспаления и пролиферации с более высоким «зарядным потенциалом» сульфоксиды (или сульфоны) могут претерпевать обратную реакцию Михаэля с регенерацией **16**. Для проверки вышеизложенных соображений нами было изучено окисление соединения **21** 3 экв. *m*-CPBA в растворе CH_2Cl_2 при -30°C (Схема 2.6). После расходования исходного соединения (ТСХ) реакционную смесь обрабатывали и фильтровали через слой SiO_2 . В результате был получен продукт, содержащий сульфоксид **23**, сульфон **24** и циклопентадиенон **16** в соотношении 0.7:1:1 (по данным ЯМР ^1H неочищенной реакционной смеси). Из этой смеси были выделены чистые сульфон **24** и диенон **16** с общим выходом около 70%. Сульфоксид **23** оказался нестабильным и претерпевал изменения в процессе выделения и очистки, поэтому он был обнаружен в смеси с **24** и **16**. В аналогичных условиях окисление диастереомерной смеси бис-аддуктов **17-19** с применением *m*-CPBA дало сульфон **24** и циклопентадиенон **16** (Схема 2.6).



Реагенты и условия: **a.** *m*-CPBA (1.0 экв.), CH₂Cl₂, -30°C; **b.** *m*-CPBA (3.0 экв.), CH₂Cl₂, -30°C→20°C.

Схема 2.6 – Синтез сульфона **24** и циклопентадиенона **16**

Для расширения спектра меркаптанов были проведены реакции **(±)-16** с тиофенолом и метилтиоацетатом (Схема 2.7). Реакции проводили в CH₂Cl₂ при комнатной температуре с использованием 3 и 1.1 эквивалентов меркаптана и NEt₃. Реакции протекали довольно медленно (~12 ч). Реакция с метилтиоацетатом дала моноаддукт **25** и бис-аддукт **26** в соотношении ~ 2:3. При использовании 1.1 эквивалентов тиофенола (**16**→**27**) диенон **(±)-16** реагировал исключительно диастереоспецифично с образованием моноаддукта **27**. В форсированных условиях реакция с PhSH и NEt₃ (по 20 экв. каждого) в растворе ТГФ под УФ-облучением быстро (1–2 мин) привела к образованию смеси бис-аддуктов **28** и **29** в соотношении ~ 3 : 1 (ЯМР ¹H) с хорошим выходом.



Реагенты и условия: **a.** $\text{HSCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ (3 экв.), Et_3N , CH_2Cl_2 , 20°C , 12 ч.; **b.** PhSH (1.1 экв.), Et_3N , CH_2Cl_2 , 20°C ; **c.** PhSH (20 экв.), Et_3N (20 экв.), THF, $h\nu$, 20°C ; **d.** *m*-CPBA (5.0 экв.), CH_2Cl_2 , 20°C .

Схема 2.7 – Синтез сульфидов 25–29 и сульфона 30

Изомеры 28 и 29 не проявляли заметных признаков разделения на SiO_2 , поэтому на следующей стадии окисления при участии *m*-CPBA была использована смесь 28+29, которая дала единственный продукт - сульфон 30.

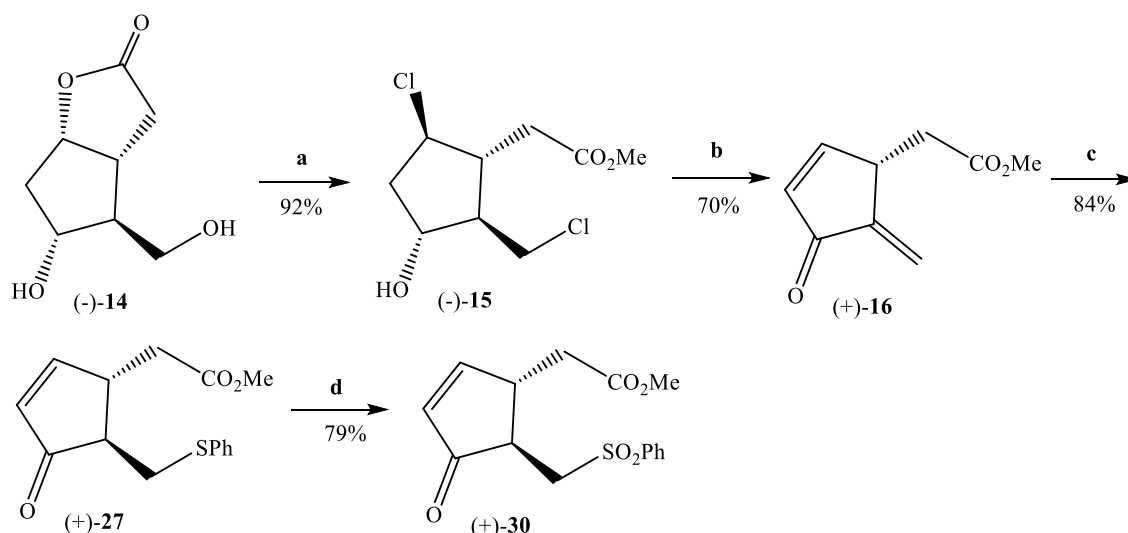
Цитотоксические свойства нескольких синтезированных соединений ((±)-16, 17, 21+22, 24, 25, 27) были оценены на 3 линиях раковых клеток и на условно нормальных клетках HEK293. Показано (Таблица 2.2), что все исследованные соединения проявляют более высокую активность как в отношении клеток нейробластомы SH-SY5Y, так и эмбриональной почки человека (HEK293) по сравнению с клетками карциномы лёгкого A549. Соединения (±)-16, 24, 27 также проявляют значительный цитотоксический потенциал в отношении клеток аденокарциномы молочной железы (MCF-7). Среди соединений рассматриваемого ряда наиболее активны енон (±)-16, сульфон 24 и моноаддукт 27, тогда как сульфиды 17 и, особенно, диастереомерная смесь 21+22 обладают меньшей способностью подавлять жизнеспособность соответствующих клеток. Последнее,

по-видимому, объясняется тем, что в случае сульфида **17**, в отличие от сульфона **24**, затруднено образование кросс-конъюгированной циклопентеновой системы, ответственной за цитотоксичность (EtS - слабая уходящая группа).

Таблица 2.2 – Цитотоксичность соединений ((±)-**16**, **17**, **21+22**, **24**, **25**, **27** (0,1% ДМСО, 37°C, 48 часов)

Соединение	IC ₅₀ , μM			
	HEK293	A549	MCF-7	SH-SY5Y
(±)- 16	6.17±1.63	58.77±3.32	2.95±0.93	2.44±0.20
17	31.90±8.34	>100	>100	5.58±1.97
21+22	46.23±16.22	>100	35.25±1.29	17.49±1.00
24	7.07±2.38	43.90±5.54	6.21±1.13	2.10±0.45
25	7.60±1.95	78.87±10.97	48.98±4.02	2.57±0.88
27	3.55±1.0	62.31±4.58	10.97±1.82	2.76±0.34

Синтез хирального экзометилиденциклопентенона (+)-**16** со стереоконфигурацией соответствующей природной конфигурации C-8 стереоцентра суPG вели по аналогичным для (±)-**16** методикам [98] (Схема 2.8). Вначале выдерживанием диола (-)-**14** в метанольном HCl был получен дихлорид (-)-**15**, который окислением по Джонсу с последующей обработкой сырого остатка NEt₃ был превращен в целевое соединение (+)-**16**. Общий выход (+)-**16** в расчете на взятый хиральный диол (-)-**14** составил более 60%. Далее, диастереоспецифичной тиа-реакцией Михаэля ((+)-**16**→(+)-**27**) синтезирован монофенилсульфид (+)-**27**, который был переведен в соответствующий хиральный сульфон (+)-**30**.



Реагенты и условия: **a.** SOCl_2 , MeOH , 0°C ; **b.** Реагент Джонса, 1.5 ч, затем Et_3N ; **c.** PhSH (1.1 экв.), Et_3N , CH_2Cl_2 , 20°C ; **d.** *m*-CPBA (5.0 экв.), CH_2Cl_2 , 20°C .

Схема 2.8 – Синтез (+)-16, (+)-27, (+)-30

Ниже в Таблице 2.3 приведены данные по цитотоксичности соединений (+)-16, (+)-27, (+)-30 и их рацемических (\pm)-16, этилтио (\pm)-21 и этилсульфонил (\pm)-24 производных на 3 линиях раковых клеток. Как видно из данных таблицы 2.3, в ряду рацемических экзометилиденциклопентенона (\pm)-16, его этилтиопроизводного (\pm)-21 и этилсульфонилпроизводного (\pm)-24 наиболее активен базисный блок (\pm)-16, менее активен сульфид (\pm)-21, а сульфон (\pm)-24 по активности приближается к (\pm)-16. Это свидетельствует о том, что в условиях биотестирования сульфон (\pm)-24, видимо элиминирует этансульфиновую кислоту ($-\text{EtSO}_2\text{H}$), превращаясь в более активный (\pm)-16. В то же время сульфид (\pm)-21 менее активен, поскольку это соединение более устойчиво, чем сульфон (\pm)-24 (EtSH -плохая уходящая группа). Однако, в отличие от пары (\pm)-21 и (\pm)-24, не наблюдается явных различий в цитотоксичности хиральных сульфона (+)-30 и сульфида (+)-27. Это объясняется большей химической стабильностью фенилсульфона 30 в сравнении с этилсульфоном (\pm)-24. Отметим, сравнение данных цитотоксичности рацемического (\pm)-16 и (+)-16, которое показывает, что хиральный (+)-16 в 2-7 раз более активен, чем рацемическое соединение (\pm)-16. Также стоит отметить, что экзометилиденциклопентенон (+)-16 с конфигурацией стереогенного центра идентичной конфигурации C-8 положения у нативных суPG, проявляет

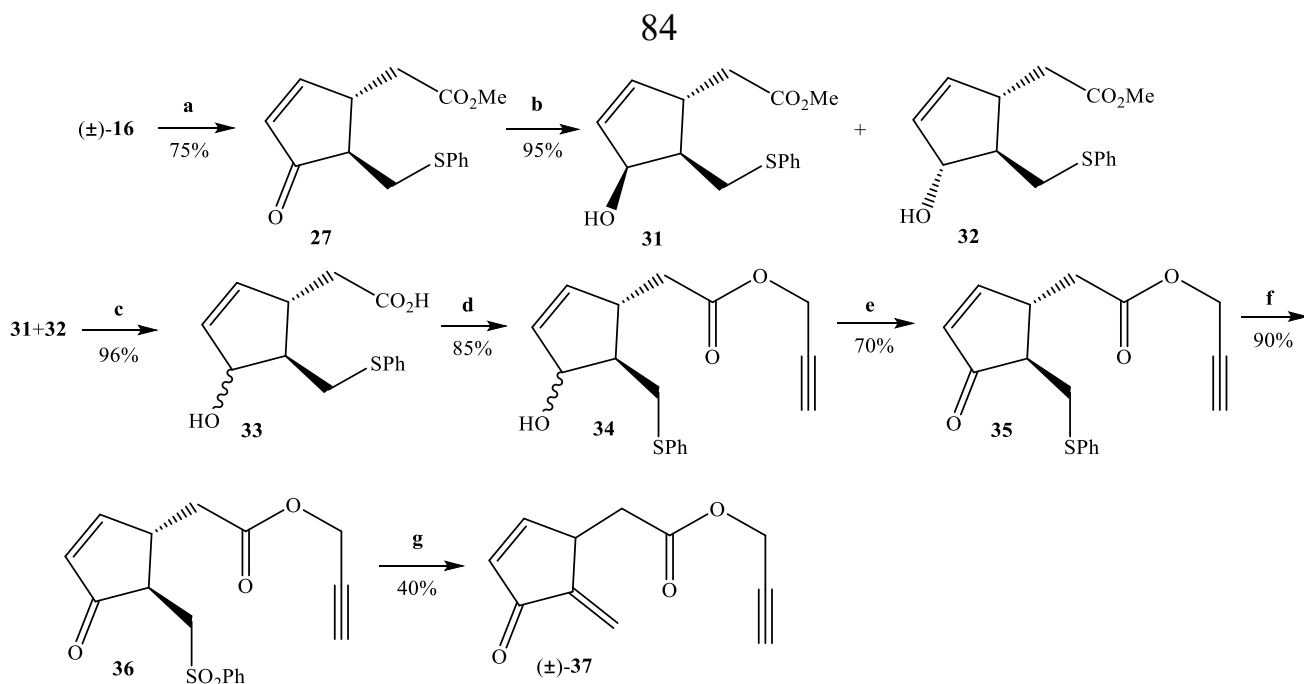
сопоставимую с нативным метиловым эфиром Δ^{12} -PGJ₃ цитотоксичность в тесте с НЕК293 (Таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Цитотоксичность соединений (+)-16, (±)-16, (+)-30, (+)-27, (±)-21, (±)-24, Δ^{12} -PGJ₃ и его метилового эфира

Номер соединения	IC ₅₀ , μM			
	НЕК293	A549	MCF	SH-SY5Y
(+)-16	0,83±0,24	19,63±2,16	1,45±0,19	0,76±0,04
(±)-16	6,17±1,63	58,77±3,32	2,95±0,93	2,44±0,20
(+)-30	4,19±1,08	17,03±1,18	3,41±1,04	1,61±0,18
(+)-27	1,80±0,30	17,14±2,03	3,09±0,15	1,25±0,14
(±)-21	46.23±16.22	>100	35.25±1.29	17.49±1.00
(±)-24	7.07±2.38	43.90±5.54	6.21±1.13	2.10±0.45
метиловый эфир Δ^{12}-PGJ₃	0,583	-	-	-
Δ^{12}-PGJ₃	> 5	-	-	-

2.3 Синтез пропаргилового эфира (±)-(5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил) уксусной кислоты

С целью поиска более активных аналогов ранее полученного (±)-16 [89] был синтезирован [99] соответствующий ему пропаргиловый эфир (±)-37 (Схема 2.9). Выбор 37 в качестве целевой структуры обусловлен тем, что в пропаргиловых эфирах кислот зачастую наблюдается усиление цитотоксичности или в случае отсутствия этих свойств в родоначальных кислотах появление антираковых свойств в их пропаргиловых эфирах [90, 91].



Реагенты и условия: a. PhSH (1.05 экв), Et₃N, CH₂Cl₂, 25 °С, 3 ч ; b. NaBH₄, CeCl₃·7H₂O, MeOH, 0°С, 3 мин ; c. LiOH (3 экв) ТГФ-Н₂O (1:1, объемное соотношение), 25 °С, 12 ч; d. BrCH₂C≡CH, DIPEA, MeCN, 25 С⁰, 24 ч; e. Десс-Мартина периодиан, CH₂Cl₂, 25 С⁰; f. H₂O₂ (30%-водн), (NH₄)₆Mo₇O₂₄, MeOH, 0 С⁰, 3 ч; g. DBU, PhH, 25 С⁰, 1 ч.

Схема 2.9 – Направленный переход метилового эфира диенона (±)-16 в его пропаргиловый эфир (±)-37

На пути к **37** попытки прямой транс-этерификации (±)-16, а также использование более мягких вариантов гидролиза сложноэфирной группы не увенчались успехом. Поэтому, решено было принять обходной путь, превратив диеноновую систему (±)-16 в удобную для работы более стабильную циклопентенольную. Для этого полученное из (±)-16 фенилтиопроизводное **27** было восстановлено [92] путем обработки NaBH₄/CeCl₃·7H₂O что дало смесь эпимерных спиртов **31+32**, которые далее щелочным гидролизом переведены в гидроксикислоту **33**. На стадии восстановления кетона **27** образуется два эпимерных спирта **31** и **32** в соотношении 2:1 (ЯМР ¹H по интенсивности сигналов H-4). Наблюдаемая стереоселективность восстановления в пользу α-эпимера **31** связана с тем, что атака ВН₄⁻-аниона контролируется СН₂SPh - заместителем и осуществляется с противоположной от него стороны. Заданный на этой стадии стереохимический состав (α:β=2:1) практически сохраняется в диастереомерах **33** и **34**. В спектре ЯМР¹³C изомера **31** сигналы C-4 и C-5 более сильнопольны из-за

стерических факторов. Далее селективным алкилированием **33** пропаргилбромидом по кислотной части, с выходом, близким к количественному, был получен пропаргиловый сложный эфир **34**. Спирт **34** мягким окислением реагентом Десс-Мартина трансформирован в енон **35**. Селективное окисление последнего 30%-ым H_2O_2 при катализе солями молибдена, привело к кетосульфону **36** с выходом 90%. В конце, элиминированием из **36** $PhSO_2H$ действием DBU получен целевой блок (\pm) -**37**. Полученное пропаргильное производное (\pm) -**37** показало умеренную цитотоксичность в отношении некоторых линий раковых клеток (Таблица 2.4). В случае пропаргилового эфира (\pm) -**37** обращает на себя внимание резкое усиление цитотоксичности ($IC_{50}=3.52\pm 0.08$ mM) по сравнению с (\pm) -**16** ($IC_{50}=58.77\pm 3.32$ mM) в отношении человеческой карциномы легкого (клеточная линия A549).

Таблица 2.4 – Цитотоксичность пропаргилового эфира (\pm) -**37** и метилового эфира (\pm) -**16**

	HEK293	SH-SY5Y	MCF-7	A549
(\pm) - 37	8.89 ± 0.54	1.73 ± 0.02	8.62 ± 0.29	3.52 ± 0.88
(\pm) - 16	6.17 ± 1.69	$2.44 \pm 0,20$	$2.95 \pm 0,93$	$58,77 \pm 3.32$

2.4 Синтез этаноламида (\pm) -5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил уксусной кислоты

Этаноламид 15-дезоксиде $\Delta^{12,14}$ простагландина J_2 **38** привлекает внимание как селективно действующий против раковых кератиноцитов и меланоцитов суPG, не затрагивающий при этом здоровые кератиноциты и меланоциты [93, 94]. Интерес представляет легкодоступный блок **39** более простого строения, содержащий ответственные за биоактивность фрагменты **38**: систему кросс-сопряженного диенона в кольцевой части и С-1 этаноламидную функцию, поэтому этаноламид **39** и аналоги могут оказаться полезными в поиске лекарственных средств для лечения рака кожи [101].

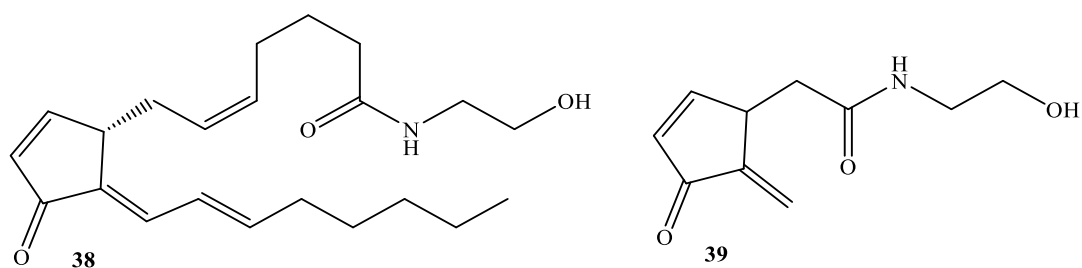
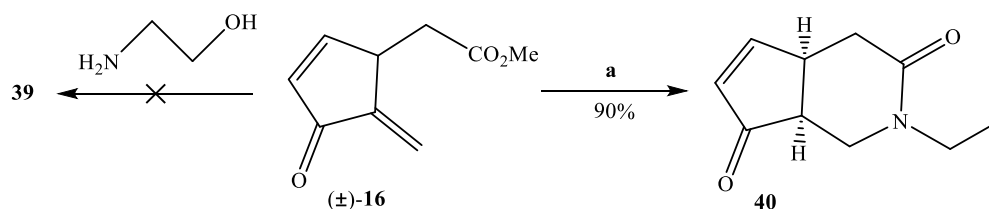


Рисунок 2.7 – Структуры этаноламида 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ **38** и биоизоостерного аналога **39**

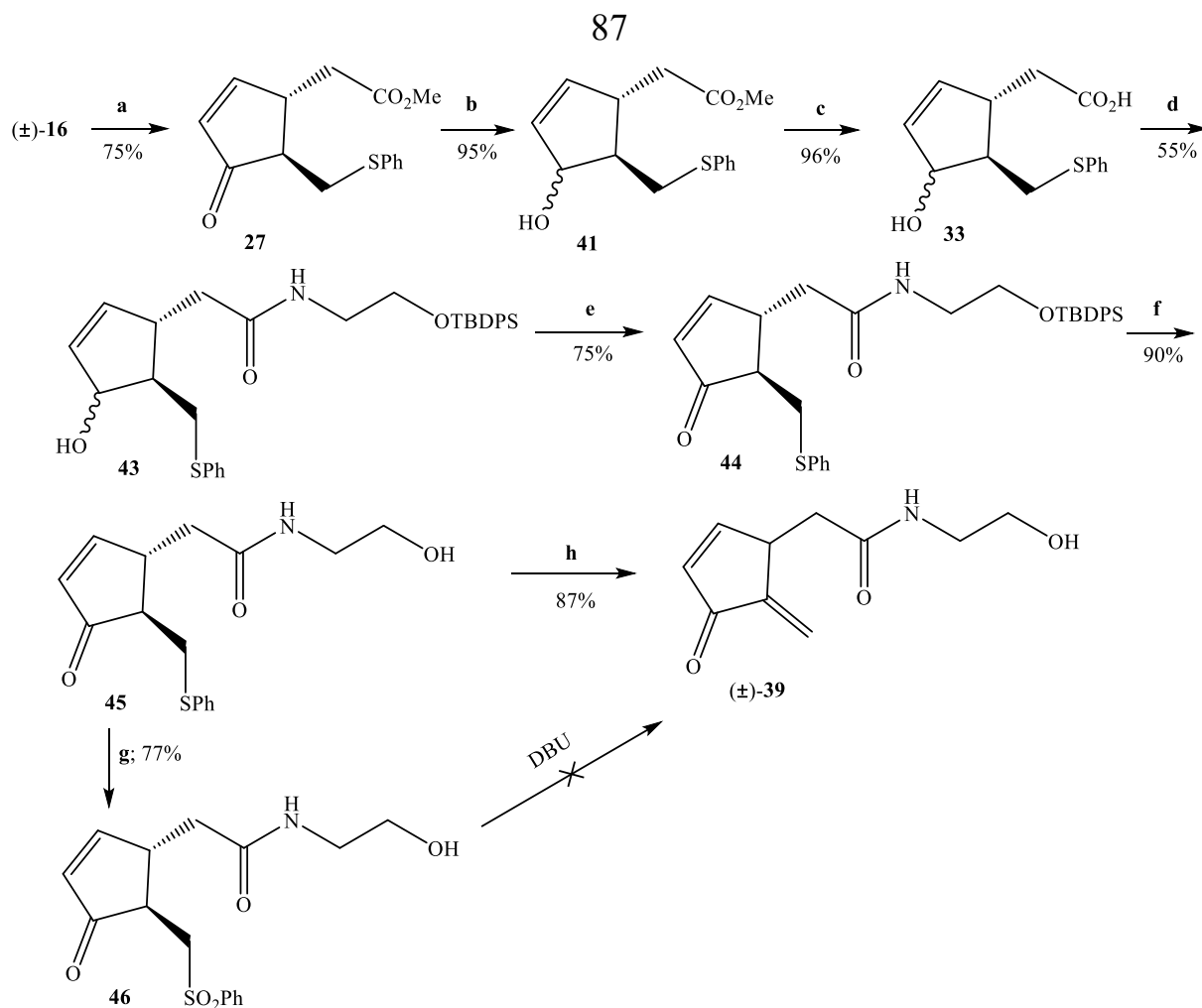
Запланированный вначале синтез **39** амидированием эфира (\pm)-**16** с этаноламином в водной среде не привел к получению **39**, хотя подобная реакция с водным этиламином протекала гладко с образованием циклического амида **40** (Схема 2.10).



Реагенты и условия: а. EtNH₂ (70%-водн.), 25 °С, 12 ч.

Схема 2.10 – Реакции (\pm)-**16** с некоторыми аминами

Разработанный далее «обходной» вариант получения **39** показан на схеме 2.11. По уже рассмотренной в предыдущей главе схеме диенон (\pm)-**16** переведен в циклопентенол **41** с целью обеспечения химической стабильности на последующих стадиях щелочного гидролиза (переход **41**→**33**), а также конденсации с образованием амида **43**.



Реагенты и условия **a.** PhSH (1.05 экв.), Et₃N, CH₂Cl₂, 25°C, 3 ч, 75 %; **b.** NaBH₄, CeCl₃·7H₂O; MeOH, 0°C, 3 мин, 95%; **c.** LiOH (3 экв), THF-H₂O (1:1.3 v/v), 25 °C, 12 ч, 96%; **d.** TBDDPSO(CH₂)₂NH₂ (**42**), EDCI, DIPEA, CH₂Cl₂, 25 °C, 12 ч, 55%; **e.** DMP, CH₂Cl₂, 25 °C, 6 ч, 75%; **f.** HF (40%-водн.), MeCN, 0°C to 25°C, 2 ч, 90%; **g.** *m*-CPBA (2.2 экв.), CH₂Cl₂, -78°C to 25°C, 5ч, 55%; **h.** 1,1-гем-дигидропероксид циклогексанона, PhH, 25 °C, 30 ч.

Схема 2.11 – Направленный синтез (±)-39

Перевод **33** в амид **43** выполнен с участием блокированного по гидроксифункции этаноламина **42** в условиях карбодиимидной активации кислотной функции в **33**. На завершающем этапе окислением спирта **43** реагентом Десс-Мартина, F-инициируемым гидролизом силиановой защитной группы в **44** и окислением сульфида **45** *m*-CPBA получили сульфен **46**. Попытки отщепления фенилсульфиновой кислоты (-PhSO₂H) из сульфена **46** действием DBU не привели к получению ощутимых количеств **39**. В то же время при окислении **45** 1,1-гем-дипероксидом циклогексанона [95] с высоким выходом образуется целевой экзометиленциклопентенон (±)-**39**. Полученный этаноламид (±)-**39** не проявил

цитотоксичности в отношении НЕК-293, НТС-116 и МСF. Возможная этому причина в подобной для 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PMJ₂ (**38**) селективности действия против линий рака кожи, при которой другие линии не затрагиваются.

2.5 Полный синтез этаноламида простагландина В₂. Подходы к 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простаמידу J₂

Простаמידы *in vivo* образуются из этаноламида арахидоновой кислоты (анандамид) по сходной с простагландинами циклооксигеназной схеме окисления. На Схеме 2.12. приведены структуры Δ^{12} -простамида J₂ (Δ^{12} -PMJ₂) и 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PMJ₂ (15-d-PMJ₂). Эти соединения, как и Δ^{12} -PGJ₂ и 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂, цитотоксичны, но более активны и стабильны в кровотоке и, главное, они селективно индуцируют апоптоз и гибель раковых клеток в кераноцитах А 431 и В-16F10 меланомы в сравнении с нераковыми HaCat кераноцитами и Melan-A меланоцитами. В целом, упомянутые простаמידы имеют хорошие перспективы как потенциальные агенты для лечения рака кожи.

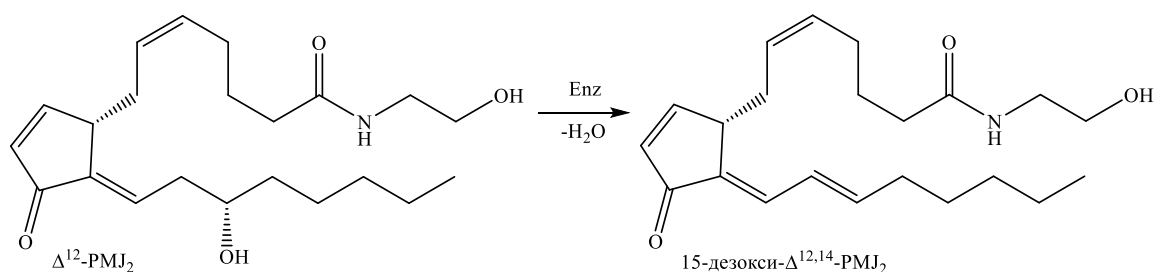
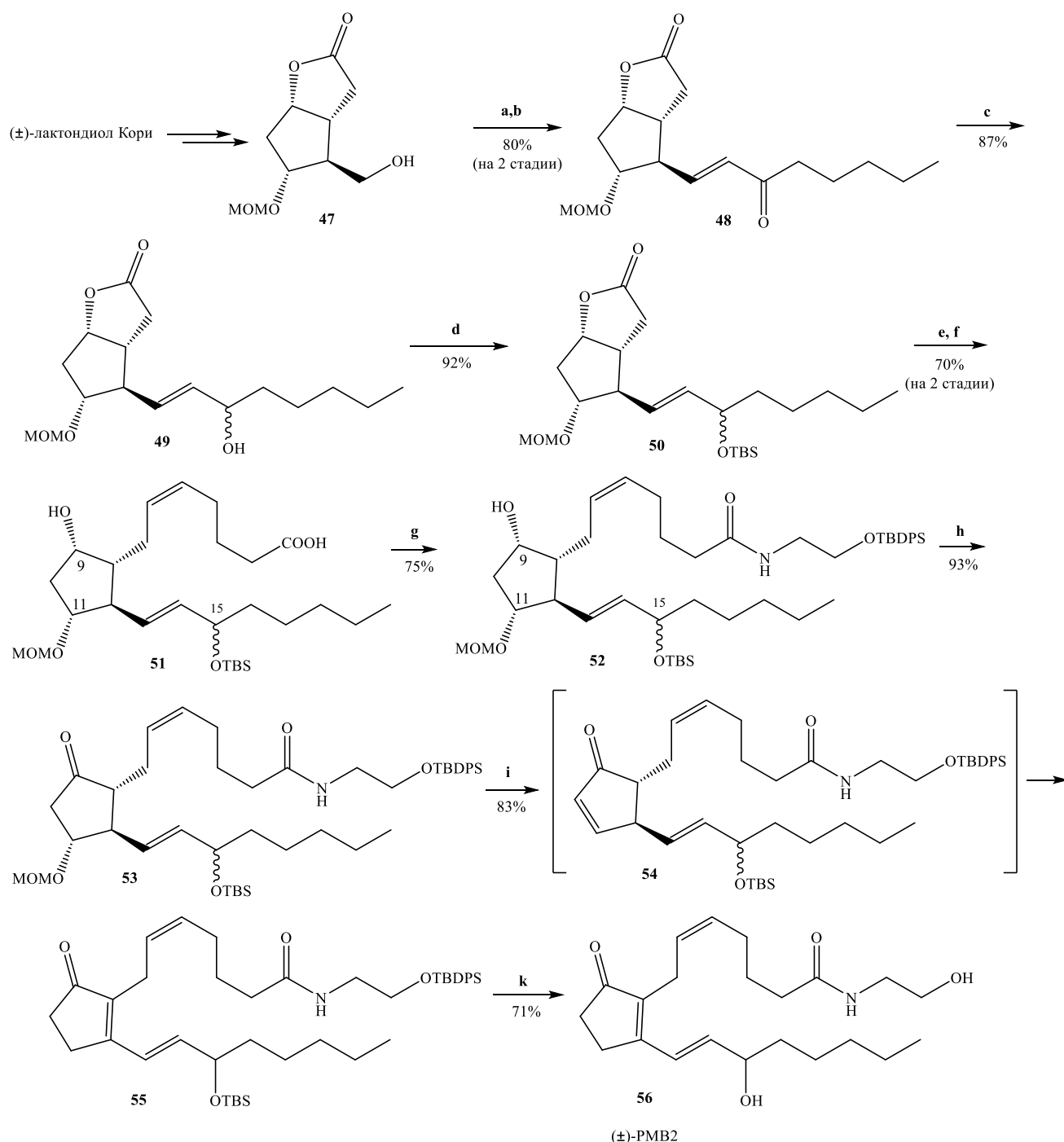


Схема 2.12 – Структуры Δ^{12} -PMJ₂ и 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PMJ₂

Вначале на основе полученного из лактондиола Кори блока **47** по принятой в лаборатории последовательности было синтезировано производное PMF_{2α} **52** (Схема 2.13). На пути из **52** к первоначально запланированному 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PMJ₂ необходимо было осуществить окисление при С-11, однако несмотря на апробации многих методов, деблокировать MOM-защиту не удалось. Проблема была решена окислением С-9 гидроксила в **52** с получением кетона **53**, что облегчило бы удаление MOM-ОН β-элиминированием при катализе основанием.



Реагенты и условия: **a.** Окисление по Сверну; **b.** диметил-2-оксогептил фосфонат, NaH, THF; **c.** NaBH₄, CeCl₃·7H₂O; MeOH, 0 °C; **d.** TBSCl, ImH, CH₂Cl₂; **e.** DIBAL-H, CH₂Cl₂, 0°C; **f.** [Ph₃P(CH₂)₄COOH]Br, NaHMDS, THF, -30°C; **g.** TBDPSO(CH₂)₂NH₂ (**42**), DCC, DMAP, CH₂Cl₂; **h.** DMP, CH₂Cl₂; **i.** DBU, PhH; **k.** p-TSA, CH₂Cl₂.

Схема 2.13 – Синтез этаноламида простагландина В₂ (PMB₂)

В испытанных условиях β-элиминирования MOM-ОН в **53**, произошел неконтролируемый сдвиг двойных связей (PGA→PGB) с образованием **55**, который после деблокирования Si-защитных групп гладко перешел в простагмид **56**,

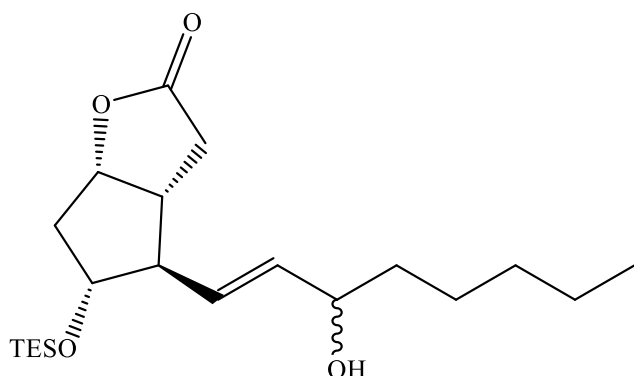
представляющий собой этаноламид простагландина В₂, имеющий самостоятельное значение в плане изучения биологической активности. Осуществить переход к 15-дезоксиде- $\Delta^{12,14}$ -РМЖ₂ представляется вполне осуществимым, что будет реализовано в будущем.

ГЛАВА 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ УФИЦ РАН. ИК спектры получены на спектрофотометре «IR Prestige-21 Shimadzu» (Япония) в пленке или вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре «Bruker AVANCE-500» (Германия) [500.13 (^1H) и 125.77 МГц (^{13}C)] и «Bruker AM-300» [75.47 МГц (^{13}C)] для растворов веществ в CDCl_3 , $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$. В спектрах ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C за внутренний стандарт принято значение сигналов CDCl_3 , $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ (δ_{H} 7.27 и 2.09 м.д.) и (δ_{C} 77.00 и 28.83 м.д.) соответственно. Масс-спектры ионизации электрораспылением (ИЭР, ESI) и химической ионизации при атмосферном давлении (ХИАД, APCI) были получены на квадрупольном жидкостном хромато-масс-спектрометре LCMS-2010 EV (Shimadzu, шприцевой ввод образца, элюент – ацетонитрил/вода в соотношении 95/5, скорость потока 0.1 мл/мин) в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов при потенциале капилляра 4.5 и -3.5 кВ. Температура интерфейса ХИАД 250 °С. Температура нагревателя 200 °С, температура испарителя 230 °С. Скорость потока небулирующего (распыляющего) газа (азот) 1.5 и 2.5 л/мин для ИЭР и ХИАД, соответственно. Ход реакции контролировали методом ТСХ на пластинках Sorbfil (Россия) с обнаружением веществ смачиванием пластинок раствором анисового альдегида в этаноле с последующим нагреванием при 120 - 150 °С. Для колоночной хроматографии применяли SiO_2 марки «Lancaster» (England). Оптическое вращение измерено на поляриметре «Perkin-Elmer 341 М» (США). Очистка растворителей осуществлена по стандартным методикам.

Описание экспериментов к разделу 2.1

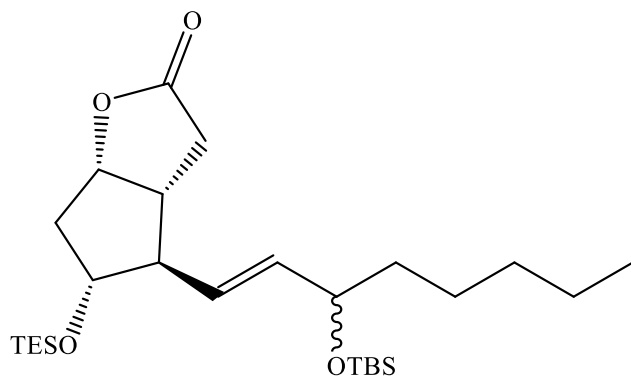
(3aR*,4R*,5R*,6aS*)-4-((E)-3-гидроксиокт-1-ен-1-ил)-5-((триэтилсилил)окси) гексагидро-2H-циклопента[b]фуран-2-он (6).



К раствору 3 г (7,89 ммоль) **5** в MeOH при 0 С⁰ добавили 2,94 г (7,89 ммоль) CeCl₃*7H₂O, затем постепенно добавляли 0,298 г NaBH₄ (7,89 ммоль), ход реакции контролировали методом ТСХ. По окончании реакции, после

стандартной обработки и очистки на SiO₂ получили 2,62 г желтого маслообразного соединения **6**, выход 87 %. R_f=0.35 (гексан-этилацетат=1:1). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, Ацетон-d₆, 2:1 смесь двух C-3' эпимеров, по интенсивности дублетных сигналов OH- групп при 3.58 и 3.62 м.д.) δ: 5.55-5.65 (м, 2H, CH=CH), 4.94 (м, 1H, H-6a, J=6.9, 2.3 Гц), 4.07 (м, 1H, H-5), 4.03 (м, 1H, H-3'), 3.63 (д, 0,5 H, -OH, J_{CH-OH} =4.5 Гц), 3.58 (д, 1H, -OH, J_{CH-OH} =4.7 Гц), 2.78 (дд, 2H, H-3_a, смесь эпимеров, J=15.5, 7.5 Гц), 2.36 (дд, 2H, H-3_b, смесь эпимеров, J=15.5, 7.3 Гц), 1.80 (м, 1H, H-4), 1.53-1.23 (м, 11H), 0.95 (т, 9H, (CH₃CH₂)₃Si-, мажорный изомер, J=6.3 Гц), 0.87 (м, 3H, (CH₃CH₂)₃Si-, минорный изомер, J=6.9 Гц), 0.60 и 0.68 (перекрывающиеся квартеты, 6H, ((CH₃CH₂)₃Si-), J=6.4Гц). Спектр ЯМР¹³C (125 МГц, Ацетон-d₆, *-обозначение минорного изомера) δ: 176.07 (C_q, -CO₂-, lactone), 136.42* (C-2', CH=CH), 136.03 (C-2', CH=CH), 129.23* (C-1', CH=CH), 128.83 (C-1', CH=CH), 82.61 (C-6a), 82.54* (C-6a), 77.74 (C-5), 77.64* (C-5), 71.56* (C-3'), 71.38 (C-3'), 56.88* (C-4), 56.75 (C-4), 42.12* (C-3a), 42.04 (C-3a), 40.82 (C-6), 37.65 (C-4'), 25.09 (C-5'), 24.97* (C-5'), 22.44 (C-7'), 13.43 (C-8'), 6.20 ((CH₃CH₂)₃Si-), 4.46 ((CH₃CH₂)₃Si-. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3440, 2956, 2934, 1765, 1428, 1173, 1089, 1009, 745. Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 497 [M+H+4H₂O+MeCN]⁺ (100%), 383 [M+H]⁺ (85%), 365 [M+H-H₂O]⁺ (50%).

(3aR*,4R*,5R*,6aS*)-4-((E)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окт-1-ен-1-ил)-5-((триэтилсили)окси) гексагидро-2H-циклопента[b]фуран-2-он (7)

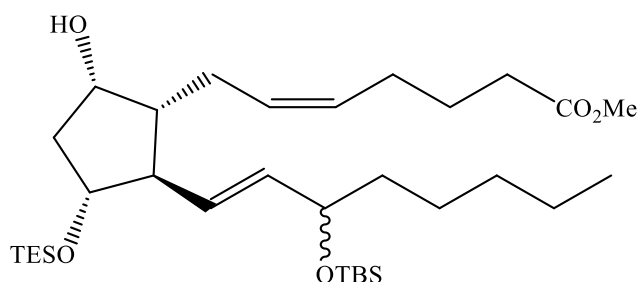


К перемешиваемому раствору **6** 1,5 г (3,92 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 добавили 534 мг (7,85 ммоль) имидазола, затем в один прием добавили 647 мг (4,312 ммоль) TBSCl. По окончании реакции (ТСХ) реакционную массу промыли водой, органический слой сушили над Na_2SO_4 ,

отфильтровали, упарили. После очистки на SiO_2 получили 1,54 г маслообразного соединения **7**. выход 92 %. $R_f=0.5$ (гексан-этилацетат=1:1).

Спектр ЯМР¹H (500 МГц, Ацетон-d₆) δ : 5.65-5.53 (м, 2H, CH=CH), 4.94 (м, 1H, H-6a), 4.16 (м, 1H, H-5), 4.08 (м, 1H, H-3'), 2.45-2.32 (м, 3H, H-3, H-4), 1.82 (м, 1H, H-3a), 1.53-1.43 (м, 2H, H-6), 1.40-1.23 (м, 8H, H-4', H-5', H-6', H-7'), 0.96 (т, 9H, $J=7.9$ Гц, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{Si-}$), 0.88 (с, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.60 (м, 6H, $((\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{Si-})$), 0.08 (с, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si-}$), 0.05 (с, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si-}$). Спектр ЯМР¹³C (125 МГц, Ацетон-d₆, * - обозначение минорного изомера) δ : 176.03 (C_q , $-\text{CO}_2^-$, lactone), 135.52 (C-2', CH=CH), 129.26 (C-1', CH=CH), 82.65 (C-6a), 82.38* (C-6a), 77.77 (C-5), 77.46* (C-5), 73.27* (C-3'), 72.95 (C-3'), 56.77 (C-4), 56.55* (C-4), 42.15 (C-3a), 41.95* (C-3a), 40.97* (C-6), 40.84 (C-6), 38.30 (C-4'), 38.19* (C-4'), 34.22 (C-3), 34.10* (C-3), 31.65 (C-6') 25.38 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi-}$), 24.79 (C-5'), 24.62* (C-5'), 22.40 (C-7'), 17.84 (C_q , $(\text{CH}_3)_3\text{C-}$), 13.39 (C-8'), 6.21 ($((\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{Si-})$), 4.50 ($((\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{Si-})$), -4.83 ($((\text{CH}_3)_2\text{Si-})$), -5.44 ($((\text{CH}_3)_2\text{Si-})$). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2968, 2930, 1779, 1462, 1249, 1090, 835. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 497 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100%), 479 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ (40%), 365 $[\text{M}+\text{H}-\text{Et}_3\text{SiOH}]^+$ (40%).

(Z)-метил-7-((1R*,2R*,3R*,5S*)-2-((E)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси) окт-1-ен-1-ил) -5-гидрокси-3-((триэтилсилил)окси) циклопентил) гепт-5-еноат (9).



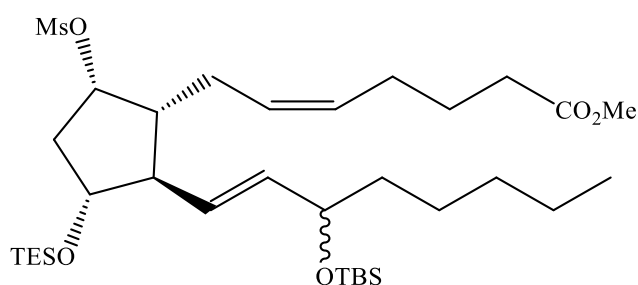
К перемешиваемому раствору 230 мг (0.46 ммоль) **7** в 30 мл CH_2Cl_2 , в токе аргона при -78°C по каплям добавили 0,23 мл DIBAL-H (1,15 ммоль), через 1 час, избыток DIBAL-H, нейтрализовали 1 мл

MeOH и температуру реакционной массы довели до комнатной. Часть раствора упарили, осадок отфильтровали на фильтре Шотта, фильтрат сушили над Na_2SO_4 , упарили, получили 218 мг сырого лактола, который использовали без дополнительной очистки.

К раствору бромфосфониевой соли **212**, 5мг (0,48 ммоль), в THF при -30°C , добавили 1,44 мл (1,44 ммоль) 1М раствора NaHMDS в THF, после 30 минут перемешивания в один прием добавили раствор **218** мг лактола. По истечении 6 часов перемешивания в раствор добавили 3 мл H_2O . Раствор упарили и экстрагировали Et_2O . Водный слой подкисляли до pH=4-5, экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединённые органические слои сушили над Na_2SO_4 , отфильтровали упарили, полученную сырую кислоту **8** растворили в системе MeOH- H_2O (10:1) и обрабатывали избытком эфирного раствора диазометана. Получили 251 мг желтого маслообразного эфира **9**, выход 70 % (на 3 стадии). $R_f=0.55$ (гексан-этилацетат=5:1). Спектр ЯМР¹H (500 МГц, Ацетон- d_6) δ : 5.53-5.47 (м, 3H, H-5, H-6, H-2', CH=CH), 5.33 (м, 1H, H-1'', CH=CH), 4.18 (кв, 1H, J=5.6 Гц, H-5'), 4.08 (м, 1H, H-3''), 4.00 (м, 1H, H-3'), 3.60 (с, 3H, -OMe), 3.32 (д, 1H, -OH, $J_{\text{CH-OH}}=6.2$ Гц), 2.36-2.32 (м, 1H, H-1'), 2.28 (т, 2H, J=7.6Гц, H-2), 2.27-2.22 (м, 3H, H-2', H_a-4'), 2.17-2.07 (м, 4H, H-4, H-7), 1.64 (пентет, 2H, J=6.7 Гц, H-3), 1.62 (м, 2H, H-4''), 1.56-1.30 (м, 6H, H-5'', H-6'', H-7''), 0.95 (т, 9H, J=6.6Гц, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{Si-}$), 0.55 (с, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.88 (т, 3H, J=6.8 Гц, H-8''), 0.60 (кв, 6H, J=6.8 Гц, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{Si-}$), 0.08 (с, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si-}$), 0.06 (с, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si-}$). Спектр ЯМР¹³C (125 МГц, Ацетон- d_6 , *-обозначение минорного изомера) δ : 173.12 (C_q , $-\text{CO}_2-$), 135.43* (C-2'' , CH=CH),

135.01 (C-2'', CH=CH), 131.67* (C-1'', CH=CH), 131.24 (C-1'', CH=CH), 129.67 (C-5, CH=CH), 129.62* (C-5, CH=CH), 128.86* (C-6, CH=CH), 128.79 (C-6, CH=CH), 78.24 (C-3'), 78.07* (C-3'), 73.45* (C-3''), 72.96 (C-3''), 71.32 (C-5'), 71.17* (C-5'), 55.31* (C-2'), 55.21 (C-2'), 50.61 (-OCH₃), 49.93 (C-1'), 49.90* (C-1'), 44.30* (C-4'), 44.21 (C-4'), 38.61 (C-4''), 38.52* (C-4''), 32.98 (C-2), 32.95* (C-2), 31.77 (C-6''), 26.44* (C-5''), 26.39 (C-5''), 25.42 (C(CH₃)₃CSi-), 25.33* (C-4), 25.28 (C-4), 24.86* (C-3), 24.81 (C-3), 22.48 (C-7''), 17.86 (C_q, (CH₃)₃C-), 13.45 (C-8''), 6.21 ((CH₃CH₂)₃Si-), 4.59 ((CH₃CH₂)₃Si-), -4.69 ((CH₃)₂Si-), -5.33 ((CH₃)₂Si-). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3447, 3000, 2956, 2934, 1743, 1727, 1459, 1248, 1080, 836, 741. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 597 [M]⁺ (100%), 465 [M-Et₃SiOH]⁺ (60%), 447 [M-Et₃SiOH-TBSOH]⁺ (50%).

(Z)-метил-7-((1R*,2R*,3R*,5S*)-2-((E)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)окт-1-ен-1-ил)-5-((метилсульфонил)окси)-3-((триэтилсилил)окси)циклопентил) гепт-5-еноат (10).

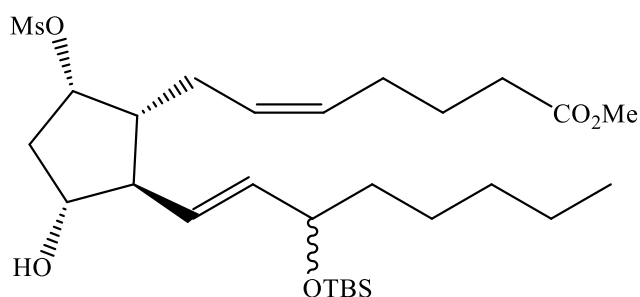


К раствору 500 мг (0,83 ммоль) **9** в 50 мл абсолютного CH₂Cl₂ при 0 C⁰ добавили 1,15 мл (8,3 ммоль) Et₃N, затем постепенно добавляли 0,1 мл MsCl (1,245 ммоль), ход реакции контролировали

методом ТСХ. По окончании реакции, реакционную массу промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, затем водой (3x5 мл), органический слой сушили над Na₂SO₄, отфильтровали, упарили. Очисткой остатка на SiO₂ получили 508 мг маслообразного соединения **10**, выход 85 %. R_f=0.45 (гексан-этилацетат=5:1). Спектр ЯМР¹H (500 МГц, Ацетон-d₆) δ : 5.60 (м, 1H, CH=CH), 5.48-5.54 (м, 2H, CH=CH), 5.38 (м, 1H, CH=CH), 5.03 (м, 1H, H-5'), 4.22 (кв, 1H, J=5.6 Гц, H-3'), 4.12-4.01 (м, 1H, H-3''), 3.61 (с, 3H, -OMe), 3.08 (с, 3H, -SO₂Me), 2.54 (м, 1H, H-1'), 2.33 (м, 2H, H-2'), 2.30 (т, 2H, J=7.3 Гц, H-2), 2.25-2.12 (м, 2H, H-4), 2.10 (м, 2H, H-7), 2.01 (м, 1H, H_a-4'), 1.78 (м, 1H, H_b-4'), 1.64 (пентет, 2H, J=7.6 Гц, H-3), 1.51 (пентет, 2H, J=6.2 Гц, H-5''), 1.45-1.20 (м, 6H, H-4'', H-6'', H-7''), 0.96 (т, 9H, J=6.8 Гц, (CH₃CH₂)₃Si-), 0.92 (с, 9H, -C(CH₃)₃), 0.88 (т, 3H, J=7.8 Гц, H-8''), 0.60 (кв, 6H, J=6.8 Гц, (CH₃CH₂)₃Si-), 0.07 (с, 3H, (CH₃)₂Si-), 0.06 (с, 3H, (CH₃)₂Si-). Спектр

ЯМР¹³C (125 МГц, Ацетон-d₆, *-обозначение минорного изомера) δ: 173.05 (C_q, -CO₂-), 136.55* (C-2''), 136.46 (C-2''), 130.18*(C-1''), 129.97 (C-1''), 129.87* (C-5), 129.74* (C-5), 128.16 (C-6), 128.12* (C-6), 82.54 (C-5'), 76.82 (C-3'), 76.96* (C-3'), 73.14* (C-3''), 72.61 (C-3'') 55.65* (C-2'), 55.49 (C-2'), 50.62 (-OCH₃), 48.29 (C-1'), 48.19* (C-1'), 42.18* (C-4'), 42.12 (C-4'), 38.53* (C-4''), 38.42 (C-4''), 37.88 (CH₃SO₂-), 32.95 (C-2), 32.91* (C-2), 26.58* (C-4), 26.53 (C-4), 25.40(CH₃)₃CSi-, 24.81* (C-7), 24.75 (C-7), 22.45 (C-17''), 17.85 (C_q, (CH₃)₃C-), 17.67*(C_q, (CH₃)₃C-), 13.44(C-8''), 6.40 ((CH₃CH₂)₃Si-), 6.31* ((CH₃CH₂)₃Si-), 4.60 ((CH₃CH₂)₃Si-), -5.19 ((CH₃)₂Si-), -5.32* ((CH₃)₂Si-), -5.38* ((CH₃)₂Si-), -5.41 ((CH₃)₂Si-). ИК спектр, ν, см⁻¹: 2954, 2930, 1739, 1360, 1249, 1174, 838, 774. Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 447 [M-Et₃SiOH-MsOH]⁺ (35%), 333 [M-Et₃SiOH-MsOH-TBSOH+H₂O]⁺ (100%), 315 [M-Et₃SiOH-MsOH-TBSOH]⁺ (100%).

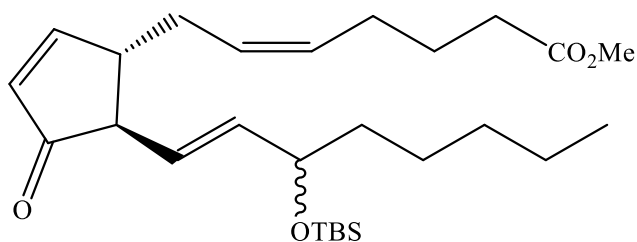
(Z)-метил-7-((1R*,2R*,3R*,5S*)-2-((E)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)окт-1-ен-1-ил)-3-((метилсульфонил)окси)циклопентил)гепт-5-еноат (11).



К перемешиваемому раствору 150 мг (0.22 ммоль) **10** в системе THF-H₂O (5:1) добавили 4 мл насыщенного раствора лимонной кислоты, ход реакции контролировали методом ТСХ. По окончании реакции, THF упарили, водный слой экстрагировали CH₂Cl₂, объединённые органические слои сушили над Na₂SO₄, отфильтровали и упарили. Очисткой остатка на колонке SiO₂ получили 106 мг соединения **11**, выход 85 %. R_f=0.30 (гексан-этилацетат=7:3). Спектр ЯМР¹H (500 МГц, Ацетон-d₆)δ: 5.62-5.48 (м, 3H, CH=CH), 5.43-5.34 (м, 1H, H-6, CH=CH), 5.03 (тд, 1H, J=5.8, 1.5 Гц, H-5'), 4.18 (кв, 1H, J=6.0 Гц, H-3'), 4.0-3.9 (м, 1H, H-3''), 3.60 (с, 3H, -OMe), 3.08 (с, 3H, -SO₂Me), 2.52 (ддд, 1H, J=15.5, 9.2, 2.7 Гц, H_a-4'), 2.34 (м, 2H, H-7), 2.28 (т, 2H, J=7.3 Гц, H-2), 2.26-2.06 (м, 2H, H-1', H-2''), 2.03-1.97 (м, 2H, H-4), 1.80 (м, 1H, H_b-4'), 1.65 (пентет, 2H, J=7.6 Гц, H-3), 1.50 (м, 2H, H-4''), 1.40-1.25 (м, 6H, H-5'', H-6'', H-7''), 0.88 (с, 9H, -C(CH₃)₃), 0.86 (т, 3H, J=7.0 Гц, H-20), 0.08 (с, 3H, (CH₃)₂Si-), 0.06

(с, 3H, (CH₃)₂Si-). Спектр ЯМР¹³C (125 МГц, Ацетон-d₆, *-обозначение минорного изомера) δ: 172.35 (C_q, -CO₂-), 135.68* (C-2''), 135.48 (C-2''), 129.84 (C-1''), 129.67* (C-1''), 129.14* (C-5), 129.06 (C-5), 128.25 (C-6), 128.21* (C-6), 82.13 (C-5'), 81.99* (C-5'), 75.13 (C-3'), 75.09* (C-3'), 72.58 (C-3''), 54.43* (C-2'), 54.39 (C-2'), 49.91 (-OCH₃), 47.80* (C-1'), 47.71 (C-1'), 40.95 (C-4'), 40.87* (C-4'), 37.71 (C-4''), 37.65 (C-4''), 37.17 (CH₃SO₂-), 32.24* (C-2), 32.20 (C-2), 30.96 (C-6''), 25.93* (C-4), 25.78 (C-4), 24.86 (C-5''), 24.73 (CH₃)₃CSi-, 24.21 (C-7), 24.18* (C-7), 24.64 (C-3), 24.66* (C-3), 21.73 (C-7''), 17.16 (C_q, (CH₃)₃C-), 12.71 (C-8''), -5.37 ((CH₃)₂Si-), -5.41* ((CH₃)₂Si-), -6.10* ((CH₃)₂Si-), -6.13 ((CH₃)₂Si-). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3471, 3007, 2953, 2929, 1732, 1462, 1359, 1249, 1170, 910. Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 333 [M+H-TBSOH-MsOH]⁺ (85%), 315 [M+H-TBSOH-MsOH-H₂O]⁺ (100%).

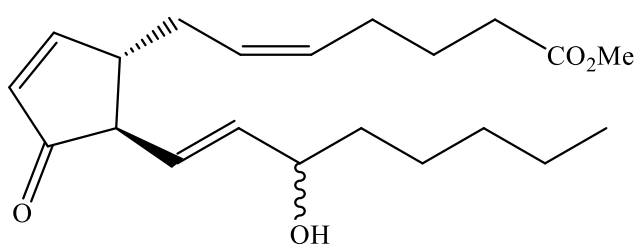
(Z)-метил-7-((1S*,5R*)-5-((E)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)окт-1-ен-1-ил)-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил) гепт-5-еноат (12).



К раствору 420 мг (0,75 ммоль) **11** в абсолютном CH₂Cl₂ при 0 °С добавили 375,5 мг (1,16 ммоль) фенилоддиацетата. После 5 минут перемешивания, добавили 11,8 мг (0,075 ммоль) TEMPO. Через 1 час, температуру подняли до комнатной, реакционную массу упарили, хроматографировали на SiO₂. получили 319 мг соединения **12**, выход 92 %. R_f=0.60 (гексан-этилацетат=5:1). Спектр ЯМР¹H (500 МГц, Ацетон-d₆) δ: 7.72 (дд, 1H, J=5.7, 2.6 Гц, H-2''), 6.05 (дд, 1H, J=5.6, 2.6 Гц, H-3'), 5.60 (перекрывающийся дд, 1H, J=14.0, 7.0 Гц, H-2''), 5.58 (перекрывающийся дд, 1H, J=14.7, 7.0 Гц, H-1''), 5.53-5.46 (м, 2H, H-5, H-6, CH=CH), 4.16 (м, 1H, H-3''), 3.60 (с, 3H, -OMe), 2.84 (м, 1H, H-2''), 2.63 (тд, 1H, J=6.7, 3.1 Гц, H-1'), 2.42 (м, 1H, H_a-7), 2.34 (м, 1H, H_b-7), 2.32 (т, 2H, J=7.4 Гц, H-2), 2.11 (кв, 2H, J=7.0 Гц, H-4), 1.66 (пентет, 2H, J=7.5 Гц, H-3), 1.60-1.20 (м, 8H, H-4'', H-5'', H-6'', H-7''), 0.90 (с, 9H, -C(CH₃)₃), 0.88 (т, 3H, J=7.5 Гц, H-8''), 0.08 (с, 6H, (CH₃)₂Si-). Спектр ЯМР¹³C (125 МГц, Ацетон-d₆, *-обозначение минорного изомера) δ: 207.06 (C_q, CO), 173.03 (C_q, -CO₂-), 165.85* (C-5'), 165.78 (C-5'), 136.97* (C-2''), 136.61 (C-2''), 132.36* (C-

4'), 132.32 (C-4'), 131.14* (C-1''), 131.10 (C-1''), 126.94 (C-5), 126.90* (C-5), 126.30* (C-6), 126.21 (C-6), 73.38* (C-3''), 73.19 (C-3''), 54.24* (C-2'), 54.13 (C-2'), 50.63 (-OCH₃), 47.99* (C-1'), 47.89 (C-1'), 38.26* (C-4''), 38.21 (C-4''), 32.81 (C-2), 31.62 (C-7), 30.69 (C-6''), 26.33 (C-4), 25.41 ((C₂H₅)₃C-), 24.72 (C-3), 24.66 (C-17), 22.44 (C-7''), 17.86 (C_q, (CH₃)₃C-), 13.40 (C-8''), -4.74 ((C₂H₅)₂Si-), -5.51 ((C₂H₅)₂Si-). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3007, 2953, 2927, 1735, 1718, 1654, 1589, 1458, 1251, 837. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 461 [M-H]⁺ (50%), 331 [M+H-TBSOH]⁺ (100%).

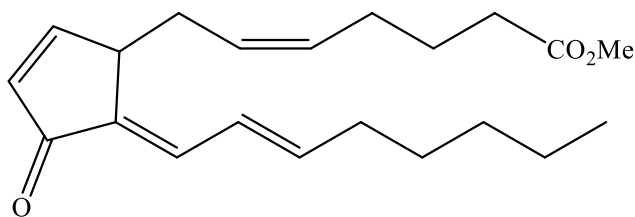
(Z)-метил 7-((1S*,5R*)-5-((E)-3-гидроксиокт-1-ен-1-ил)-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил) гепт-5-еноат (13).



К раствору **12** 230 мг (0.5 ммоль) в MeCN при 0 C⁰ добавили 0.01 мл 40%-го водного HF (0,25 ммоль). Ход реакции контролировали методом ТСХ. Через 3

часа температуру реакционной массы подняли до комнатной, обработали 1 мл NaHCO₃, экстрагировали CH₂Cl₂, объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, отфильтровали, упарили. Очисткой на SiO₂ получили 139 мг маслообразного соединения **13**, выход 80 %. R_f=0.40 (гексан-этилацетат=7:3). Спектр ЯМР¹H (500 МГц, Ацетон-d₆) δ : 7.70 (дд, 1H, J=1.8, 5.7, Гц, H-2'), 6.10 (дд, 1H, J=1.9, 5.8 Гц, H-3'), 5.64 (дд, 1H, J=15.4, 6.1 Гц, H-2''), 5.54 (дд, 1H, J=15.9, 4.0 Гц, H-1''), 5.47-5.52 (м, 2H, H-5, H-6, CH=CH), 4.03 (м, 1H, H-3''), 3.70 и 3.65 (м, 1H, H-5' эпимеры), 3.60 (с, 3H, -OMe), 2.88 (м, 1H, H-1'), 2.61 (м, 1H, H-1'), 2.44-2.36 (м, 2H, H-7), 2.32 (т, 2H, J=7.4 Гц, H-2), 2.12 (кв, 2H, J=6.9 Гц, H-4), 1.65 (квинтет, 2H, J=7.5 Гц, H-3), 1.33-1.60 (м, 8H, H-4'', H-5'', H-6'', H-7''), 0.88 (т, 3H, J=6.5 Гц, H-8''). Спектр ЯМР¹³C (125 МГц, Ацетон-d₆) δ : 206.46 (C_q, CO), 173.02 (C_q, -CO₂-), 165.89 (C-5'), 137.40 (C-2''), 132.33 (C-3''), 131.12 (C-1''), 126.87 (C-6), 125.75 (C-5), 71.56 (C-3''), 54.70 (-OCH₃), 54.23 (C-2'), 48.05 (C-1'), 37.53 (C-4''), 32.81 (C-2), 31.73 (C-7), 30.59 (C-6''), 26.32 (C-4), 24.99 (C-3), 24.65 (C-5''), 22.46 (C-7''), 13.43 (C-8''). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3442, 3007, 2953, 2927, 1737, 1712, 1587, 1458, 1168, 968. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 331 [M+H-H₂O]⁺ (100%), 347 [M-H]⁺ (40%), 366 [M+H₂O]⁺ (40%).

(±)-(Z)-метил-7-((S,E)-5-((E)-окт-2-ен-1-илиден)-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил) гепт-5-еноат (1).



К перемешиваемому раствору **13** 115мг (0,33ммоль) в 10 мл CH_2Cl_2 добавили 63.5 мг (0,33ммоль) $p\text{-TSA}\cdot\text{H}_2\text{O}$. После окончания реакции (ТСХ), органический

слой промыли водой и сушили над Na_2SO_4 , отфильтровали, упарили. Очисткой остатка на SiO_2 получили 91 мг соединения **1**, выход 84 %. $R_f=0.30$ (гексан-этилацетат=5:1). Спектр ЯМР¹H (500 МГц, Ацетон- d_6) δ : 7.61 (ддд, 1H, $J=0.8, 2.7, 6.8$ Гц, H-2''), 6.83 (дд, 1H, $J=11.7, 0.8$ Гц, H-1''), 6.51 (ддт, 1H, $J=15.0, 11.7, 1.3$ Гц, H-2''), 6.29 (дт, 1H, $J=7.1, 14.5$ Гц, H-3''), 6.28 (дд, 1H, $J=1.8, 5.9$ Гц, H-3'), 5.45 (дт, 1H, $J=10.7, 7.2$ Гц, H-5), 5.37 (дт, 1H, $J=10.9, 6.8$ Гц, H-6), 3.70 (м, 1H, H-1'), 3.62 (с, 3H, -OMe), 2.64 (дт, 1H, $J=14.4, 4.7$ Гц, H_a-7), 2.39 (дт, 1H, $J=8.1, 15.5$ Гц, H_b-7), 2.27 (т, 2H, $J=7.4$ Гц, H-2), 2.25 (м, 2H, H-4''), 2.05 (м, 2H, H-4), 1.61 (квинтет, 2H, $J=7.5$ Гц, H-3), 1.48 (квинтет, 2H, $J=7.4$ Гц, H-5''), 1.35-1.30 (м, 4H, H-6'', H-7''), 0.89 (т, 3H, $J=7.5$ Гц, H-8''). Спектр ЯМР¹³C (125 МГц, Ацетон- d_6) δ : 195.87 (C_q, CO), 173.07 (C_q, -CO₂), 160.86 (C-5'), 145.75 (C_q, C-2'), 135.60 (C-3''), 134.71 (C-1''), 131.26 (C-4'), 130.31 (C-5), 126.06 (C-6), 125.85 (C-2''), 50.60 (-OCH₃), 43.21 (C-1'), 32.99 (C-7), 32.84 (C-2), 31.23 (C-4''), 30.33 (C-6''), 27.76 (C-5''), 26.39 (C-4), 24.66 (C-3), 22.22 (C-7''), 13.36 (C-8''). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2955, 2926, 2858, 1739, 1692, 1631, 1437, 1362, 1349, 1151, 1035, 978, 809. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 331 [M+H]⁺ (100%).

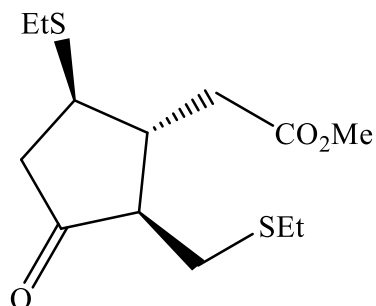
Описание экспериментов к разделу 2.2

Общая методика проведения тиа-реакций Михаэля

К перемешиваемому раствору диенона (±)-**16** (166,2 мг, 1 ммоль) в подходящем растворителе (THF или CH_2Cl_2) (30 мл) при комнатной температуре добавляли меркаптан (1.1 ммоль для моноаддуктов и 3.0 ммоль для бисаддуктов) и триэтиламин (3 ммоль для моносульфидов **21, 22, 25, 27** и 5 ммоль для бисульфидов **17, 18, 19, 26, 28, 29**). Реакцию контролировали методом ТСХ, после ее завершения реакционную массу упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт

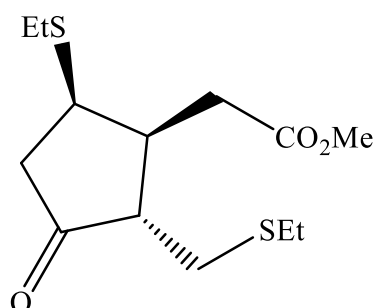
очищали методом флэш-хроматографии на колонке (петролейный эфир/EtOAc), получая соответствующий сульфид.

Метил{(1R*,2R*,5R*)-5-(этилтио)-2-[(этилтио)метил]-3-оксо-циклопентил} ацетат (17).



Маслообразное вещество, $R_f = 0.71$ (7:3, петролейный эфир/EtOAc). Спектр ЯМР¹H (500 МГц, CDCl₃) δ : 3.68 (с, 3H, OCH₃), 3.12 (ддд, 1H, $J=10.6, 10.3, 7.6$ Гц, H-5), 2.86 (дд, 1H, $J=13.4, 4.1$ Гц, CH₂S), 2.83 (ддд, 1H, $J=18.6, 7.6, 1.2$ Гц, H-4), 2.80 (дд, 1H, $J=13.4, 5.5$ Гц, CH₂S), 2.80 (дд, 1H, $J=15.8, 5.1$ Гц, CH₂CO₂), 2.72 (дд, 1H, $J=15.8, 5.5$ Гц, CH₂CO₂), 2.58 (кв, 2H, $J=7.4$ Гц, SCH₂), 2.50 (кв, 2H, $J=7.4$ Гц, SCH₂), 2.48 (дддд, 1H, $J=10.9, 10.3, 5.5, 5.1$ Гц, H-1), 2.41 (дддд, 1H, $J=10.9, 5.5, 4.1, 1.2$ Гц, H-2), 2.28 (дд, 1H, $J=18.6, 10.6$ Гц, H-4), 1.25 (т, 3H, $J=7.4$ Гц, CH₃), 1.21 (т, 3H, $J=7.4$ Гц, CH₃). Спектр ЯМР¹³C (75.47 МГц, CDCl₃) δ : 214.40 (C-3), 172.31 (C-1), 53.99 (C-2), 51.75 (-OCH₃), 46.55 (C-4), 43.08 (C-1), 43.08 (C-5), 35.31 (C-2), 30.19 (C-6), 27.28 (C-7), 25.13 (C-9), 14.96 (C-10), 14.67 (C-8). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2967, 2928, 2872, 1741, 1437, 1263, 1171, 1148 см⁻¹. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 229 [M-EtSH]⁺ (100%), 199 [M-EtSH-C₂H₆]⁺ (60%), 167 [M-2EtSH]⁺ (95%) .

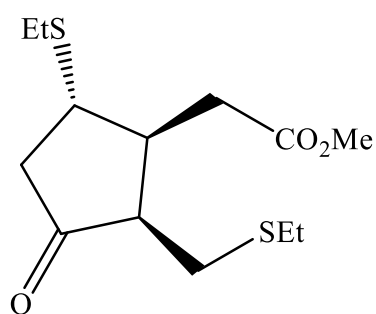
Метил{(1S*,2R*,5S*)-5-(этилтио)-2-[(этилтио)метил]-3-оксо-циклопентил}-ацетат (18).



Маслообразное вещество, $R_f = 0.71$ (7:3, петролейный эфир /EtOAc). Спектр ЯМР¹H (500.13 МГц, CDCl₃) δ : 3.76 (тдд, 1H, $J=5.6, 5.4, 2.9$ Гц, H-5), 3.70 (с, 3H, OCH₃), 2.95 (дд, 1H, $J=13.0, 10.0$ Гц, CH₂S), 2.93 (дддд, 1H, $J=9.4, 5.6, 5.3, 11.1$ Гц, H-1), 2.80 (кв, 2H, $J=6.8$ Гц, SCH₂), 2.73 (дд, 1H, $J=13.5, 9.4$ Гц, CH₂CO₂), 2.71 (дд, 1H, $J=13.5, 5.3$ Гц, -CH₂CO₂), 2.68 (дд, 1H, $J=16.3, 2.9$ Гц, H-4), 2.59 (дд, 1H, $J=16.3, 5.4$ Гц, H-4), 2.48 (кв, 2H, $J=7.2$ Гц, SCH₂), 2.36 (дд, 1H, $J=13.0, 4.8$ Гц, CH₂S), 2.33 (дт, 1H, $J=10.0, 11.1, 4.8$ Гц, H-2), 1.24 (т, 3H, $J=7.2$ Гц, CH₃), 1.20 (т, 3H, $J=6.8$ Гц, CH₃). Спектр ЯМР¹³C (75.47 МГц, CDCl₃) δ : 215.40 (CO), 172.42 (CO₂), 51.79 (OCH₃), 51.19 (C-2), 46.56 (C-4), 42.92 (C-5), 41.08 (C-1), 34.58

(SCH₂), 29.98 (CH₂), 27.36 (SCH₂), 25.55 (SCH₂), 16.64 (CH₃), 14.54 (CH₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2964, 2926, 2872, 1740, 1436, 1262, 1165 см⁻¹. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 291 [M+H]⁺ (8%), 229 [M-EtSH]⁺ (55%), 199 [M-EtSH-C₂H₆]⁺ (80%), 167 [M-2EtSH]⁺ (100%).

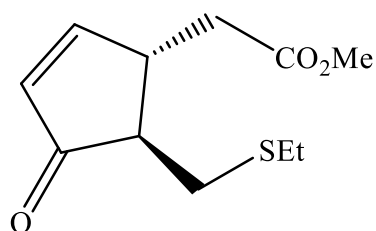
Метил {(1S*,2S*,5R*)-5-(этилтио)-2-[(этилтио) метил]-3-оксоциклопентил} ацетат (19).



Маслообразное вещество, $R_f = 0.71$ (7:3, петролейный эфир/EtOAc). Спектр ЯМР¹H (500.13 МГц, CDCl₃) δ : 3.69 (с, 3H, OCH₃), 3.35 (дт, 1H, $J=8.0, 3.6$ Гц, H-5), 3.10 (ддд, 1H, $J=10.0, 6.1, 4.3$ Гц, H-2), 2.88 (дддд, 1H, $J=9.1, 6.1, 3.6, 3.0$ Гц, H-1), 2.68 (дд, 1H, $J=16.2, 3.6$ Гц, H-4), 2.64 (кв, 2H, $J=6.9$ Гц, SCH₂), 2.63 (дд, 1H, $J=16.2, 4.3$ Гц, SCH₂), 2.61 (дд, 1H, $J=16.0, 3.0$ Гц, CH₂CO₂), 2.52 (кв, 2H, $J=6.8$ Гц, SCH₂), 2.26 (дд, 1H, $J=16.2, 8.0$ Гц, H-4), 2.24 (дд, 1H, $J=16.2, 10.0$ Гц, CH₂S), 2.23 (дд, 1H, $J=16.0, 9.0$ Гц, CH₂CO₂), 1.25 (т, 3H, $J=6.9$ Гц, CH₃), 1.23 (т, 3H, $J=6.8$ Гц, CH₃). Спектр ЯМР¹³C (75.47 МГц, CDCl₃) δ : 215.29 (CO), 172.36 (CO₂), 51.89 (OCH₃), 48.92 (C-2), 43.01 (C-4), 41.08 (C-5), 40.65 (C-1'), 32.83 (CH₂S), 26.73 (SCH₂), 25.55 (SCH₂), 14.68 (CH₃), 14.59 (CH₃).

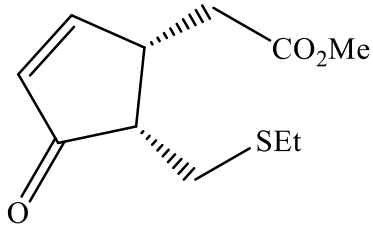
Метил {(1S*,5R*)-5-[(этилтио) метил]-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил} ацетат (21) и метил {(1R*,5R*)-5-[(этилтио) метил]-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил} ацетат (22).

Маслообразное вещество, (21): (22) = 4:1, $R_f = 0.7$ (7:3, петролейный эфир/EtOAc), Выход 61%. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3077, 2954, 2928, 1713, 1707, 16.82, 1589, 1434, 1363, 1262, 1170, 793 см⁻¹. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 229 [M+H]⁺ и 227 [M-H]⁻ (100%)



Соединение (21): Маслообразное вещество, $R_f = 0.7$ (7:3, петролейный эфир /EtOAc). Спектр ЯМР¹H (500.13 МГц, CDCl₃) δ : 7.65 (дд, 1H, $J=2.3, 5.8$ Гц, H-3'), 6.18 (дд, 1H, $J=1.9, 5.8$ Гц, H-2'), 3.69 (с, 3H, OCH₃), 3.25 (тт, 1H, $J=6.2, 2.3$ Гц, H-1'), 3.01 (дд, 1H, $J=4.0, 13.1$ Гц, CH₂), 2.72 (дд,

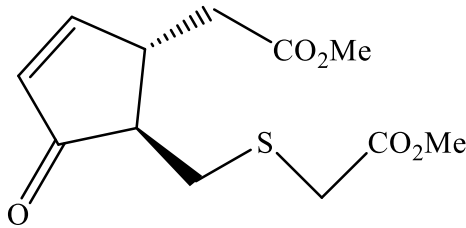
1H, J=6.2, 15.9 Гц, CH₂), 2.65 (дд, 1H, J=8.6, 13.0 Гц, CH₂), 2.50 (м, 3H), 2.27 (ддд, 1H, J=2.8, 4.0, 6.8 Гц, H-5'), 1.23 (т, 3H, J=7.4 Hz, CH₃). Спектр ЯМР¹³C (75.47 МГц, CDCl₃) δ: 208.58 (C-4'), 171.73 (C-1'), 165.77 (C-2'), 133.50 (C-3'), 51.77 (OCH₃), 50.62 (C-5'), 37.94 (CH₂S), 32.16 (C-2), 26.77 (S-CH₂), 14.64 (CH₃).



Соединение **(22)**: Спектр ЯМР¹H (500.13 МГц, CDCl₃) δ: 7.75 (дд, 1H, J=1.7, 5.7 Гц, H-2'), 6.20 (дд, 1H, J=1.7, 5.7 Гц, H-3'), 3.70 с (3H, OCH₃), 1.25 (т, 3H, J=7.4 Гц, CH₃).

Спектр ЯМР¹³C (75.47 МГц, CDCl₃) δ: 208.50 (C-4), 171.90 (C-1), 166.28 (C-2'), 129.94 (C-3'), 50.62 (OCH₃), 47.96 (C-5'), 40.68 (C-1'), 34.36 (SCH₂), 30.94 (CH₂), 26.66 (SCH₂), 14.61 (CH₃).

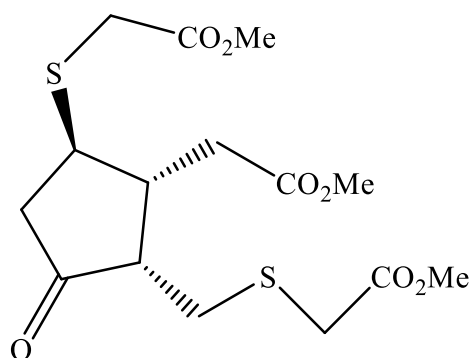
Метил 1 ({[(1R*,2S*) -2- (2-метокси-2-оксоэтил) -5- оксоциклопент-3-ен-1-ил]метил}тио) ацетат (25).



Маслообразное вещество, R_f=0.52 (1:1, петролейный эфир/EtOAc). Спектр ЯМР¹H (500.13 МГц, CDCl₃) δ: 7.67 (дд, 1H, J=2.4, 5.7 Гц, H-3'), 6.20 (дд, 1H, J=2.0, 5.7 Гц, H-2'), 3.70 (с, 3H, OCH₃), 3.65 (с, 3H, OCH₃),

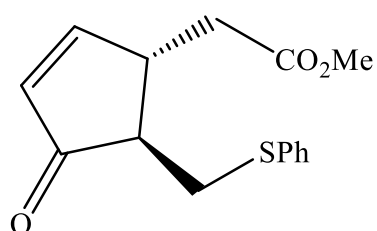
3.27 (с, 2H, CH₂), 3.23 (дддд, 1H, J=8.2, 6.5, 2.8, 2.4, 2.0 Гц, H-1), 3.11 (дд, 1H, J=4.2, 13.0 Гц, CH₂S), 2.82 (дд, 1H, J=8.4, 13.1 Гц, CH₂S), 2.72 (дд, 1H, J=6.5, 16.1 Гц, CH₂), 2.54 (дд, 1H, J=8.2, 16.1 Гц, CH₂), 2.33 (ддд, 1H, J=2.8, 4.2, 8.4 Гц, H-5). Спектр ЯМР¹³C (75.47 МГц, CDCl₃) δ: 208.04 (CO), 171.65 (CO₂), 170.59 (CO₂), 165.75 (C-2), 133.57 (C-3), 51.91 (OCH₃), 51.50 (OCH₃), 50.46 (C-5), 43.48 (C-1), 37.51 (CH₂), 34.41 (CH₂), 33.33 (CH₂). ИК спектр, ν, см⁻¹: 2998, 2924, 1755, 1738, 1729, 1703, 1694, 1436, 1300, 1280, 1197, 1165, 1136, 1011. Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 273 [M+H]⁺ (100%); 271 [M-H]⁻ (100%).

Метил [({(1R*, 2R*, 3R*) -2- (2-метокси-2- оксоэтил) -3- {- 2-метокси-2- оксоэтил) тио]метил} -4-оксоциклопентил) тио] ацетат (26).



Маслообразное вещество, $R_f = 0.7$ (1:1, петролейный эфир/EtOAc). Спектр ЯМР¹H (500.13 МГц, CDCl₃) δ : 3.72 (с, 3H, OCH₃), 3.68 (с, 3H, OCH₃), 3.30 (с, 2H, S-CH₂CO₂), 3.22 (с, 2H, S-CH₂CO₂), 2.94 (д, 2H, J=4.4 Гц, H-CH₂S), 2.90 (дд, 1H, J=7.8, 18.8 Гц, CH₂CO₂), 2.80 (дд, 1H, J=4.5, 16.0 Гц, CH₂S), 2.72 (дд, 1H, J=5.0, 16.0 Гц, CH₂S), 2.48 (м, 2H), 2.28 (дд, 1H, J=10.2, 18.8 Гц, CH₂CO₂). Спектр ЯМР¹³C (75.47 МГц, CDCl₃) δ : 213.17 (CO), 172.04 (CO₂), 170.65 (CO₂), 170.60 (CO₂), 54.09 (C-5), 52.58 (OCH₃), 52.45 (OCH₃), 51.82 (OCH₃), 45.86 (CH₂), 43.85 (C-1), 42.77 (C-2), 35.04 (CH₂), 34.72 (CH₂), 32.97 (CH₂), 30.99 (CH₂). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3000, 2954, 2925, 1732, 1437, 1282, 1161, 1008. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 396 [M+H₂O]⁺ (50%), 273 [M-SCH₂CO₂CH₃]⁺ (30%), 208 (100%), 167 [M-2HSC₂CO₂CH₃]⁺ (100%), 379 [M + H]⁻ (10%), 303 [M-H-CH₃CO₂CH₃]⁻ (100%), 179 (100%).

Метил {(1S*,5R*)-4-оксо-5-[(фенилтио)метил] циклопент-2-ен-1-ил} ацетат (27).

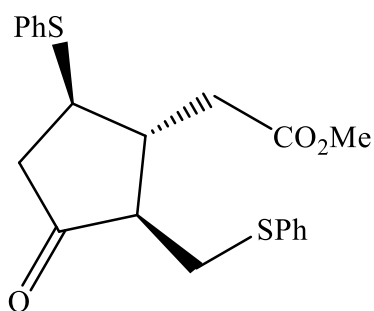


Маслообразное вещество, $R_f = 0.56$ (7:3, петролейный эфир/EtOAc). Спектр ЯМР¹H (500.13 МГц, CDCl₃) δ : 7.67 (дд, 1H, J=2.2, 5.7 Гц, H-2), 7.35 (м, 2H), 7.26 (м, 2H), 7.17 (м, 1H, C₆H₅), 6.17 (дд, 1H, J=1.5, 5.7 Гц, H-3), 3.70 (с, 3H, OCH₃), 3.52 (дд, 1H, J=3.8, 13.3 Гц, CH₂S), 3.25 (м, 1H, H-1), 2.91 (дд, 1H, J=9.6, 13.3 Гц, CH₂S), 2.75 (дд, 1H, J=5.8, 16.1 Гц, CH₂CO₂), 2.43 (дд, 1H, J=8.9, 16.1 Гц, CH₂CO₂), 2.31 (дт, 1H, J=9.6, 3.5 Гц, H-1). Спектр ЯМР¹³C (75.47 МГц, CDCl₃) δ : 208.10 (CO), 171.63 (CO₂), 165.79 (C-2), 135.35 (C_q-Ar), 133.44 (C-3), 129.49 (2CH-Ar), 129.02 (2CH-Ar), 126.48 (CH-Ar), 51.82 (OCH₃), 50.12 (C-5), 43.84 (C-1), 37.90 (CH₂), 34.83 (CH₂). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3068, 2952, 1736, 1733, 1706, 1699, 1585, 1481, 1436, 1264, 1171, 1025, 724, 691. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 208 [M]⁺ (20%), 167 [M-SPh]⁺ (100%).

Метил{(1R*,2R*,5R*)-5-фенилтио-3-оксо-2-[(фенилтио)метил]циклопентил} ацетат (28) и метил {(1S*,2R*,3S*)-5-фенилтио-3-оксо-2-[(фенилтио) метил] циклопентил} ацетат (29).

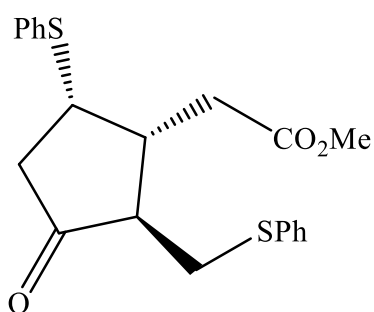
Бесцветное масло, (28): (29) = 4:1, $R_f = 0.65$ (7:3, петролейный эфир /EtOAc), выход 81%.

Соединение (28)



Спектр ЯМР¹H (500.13 МГц, CDCl₃) δ : 7.23—7.45 (м, 10H, 2Ph), 3.65 (с, 3H, OCH₃), 3.49 (ддд, 1H, $J=7.8, 10.0, 14.7$ Гц, H-5), 3.35 (дд, 1H, $J=3.8, 13.8$ Гц, CH₂S), 3.07 (дд, 1H, $J=6.4, 13.8$ Гц, CH₂S), 2.84 (дд, 1H, $J=4.7, 16.2$ Гц, CH₂CO₂), 2.76—2.80 (м, 2H, H-2, H-1), 2.75 (дд, 1H, $J=5.5, 16.2$ Гц, CH₂CO₂), 2.45—2.55 (м, 2H, H-4, CH₂CO₂), 2.20 (дд, 1H, $J=10.2, 18.8$ Гц, C-4). Спектр ЯМР¹³C (75.47 МГц, CDCl₃) δ : 213.31 (CO), 172.12 (CO₂), 133.44 (C_q-Ph), 129.84 (2CH-Ph), 129.21, 129.04 (CH-Ph), 128.14, 126.58 (CH-Ph), 53.40 (CH), 51.75 (OCH₃), 46.15 (CH), 45.43 (CH₂), 43.26 (CH), 35.24 (OCH₂), 33.03 (CH₂). ИК спектр, $\nu, \text{см}^{-1}$: 3057, 2950, 2942, 2850, 1740, 1583, 1480, 1438, 1171, 741, 692 см^{-1} . Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 386 [M]⁺ (20%), 277 [M-SPh]⁺ (40%), 208 [M-SPh-CO₂CH₃]⁺ (100%).

Соединение (29)



Спектр ЯМР¹H (500.13 МГц, CDCl₃) δ : 4.27 (ддд, 1H, $J=3.0, 5.4, 8.2$ Гц, H-5), 3.62 (с, 3H, OCH₃), 3.37 (дд, 1H, $J=4.0, 13.6$ Гц, CH₂), 3.15 (дд, 1H, $J=6.2, 13.7$ Гц, CH₂). Спектр ЯМР¹³C (75.47 МГц, CDCl₃) δ : 214.24 (CO), 174.13 (CO₂), 135.60 (C_q-Ph), 132.44, 132.14, 129.12, 128.14 (CH-Ph), 51.76 (OCH₃), 50.69 (CH), 46.09 (CH), 46.08 (CH₂), 45.44 (CH₂), 41.64 (CH), 35.57 (CH₂), 32.91 (CH₂). ИК спектр, $\nu, \text{см}^{-1}$: 3057, 2950, 2942, 2850, 1740, 1583, 1480, 1438, 1171, 741, 692 см^{-1} . Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 386 [M]⁺ (20%), 277 [M-SPh]⁺ (40%), 208 [M-SPh-CO₂CH₃]⁺ (100%).

Общая процедура окисления сульфидов (17, 18, 19, 21, 28, 29) с помощью m-CPBA

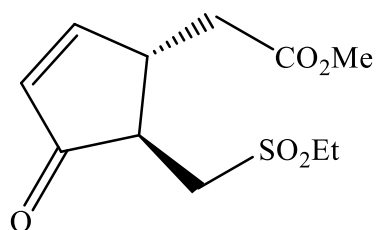
1. Попытки получения сульфоксидов

К перемешиваемому раствору соответствующего сульфида (290,4 мг, 1 ммоль) в CH_2Cl_2 (30 мл) при $-30\text{ }^\circ\text{C}$ добавляли *m*-CPBA (569,5 мг, 3,3 ммоль). За ходом реакции следили с помощью ТСХ, и после ее завершения реакцию массу выдерживали при $-30\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 1 часа, затем быстро фильтровали через фильтр Шотта для удаления метахлорбензойной кислоты. Осадок промывали небольшим количеством охлажденного CH_2Cl_2 , а фильтрат выпаривали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на колонке (SiO_2) (петролейный эфир/ EtOAc) для получения 50 мг 5 и 104 мг маслянистого **24**.

2. Получение сульфонон (24, 30)

Раствор сульфида (1 экв.) и *m*-CPBA (3 экв.) в CH_2Cl_2 перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, реакцию массу обрабатывали способом, описанным выше для сульфоксидов.

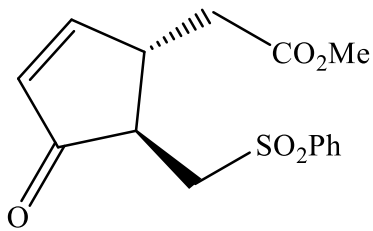
Метил {5-[(этилсульфонил) метил]-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил} ацетат (24).



Бесцветное масло, $R_f = 0.35$ (7:3, петролейный эфир/ EtOAc). Спектр ЯМР ^1H (500.13 МГц, CDCl_3) δ : 7.78 (дд, 1H, $J=2.3, 5.8$ Гц, H-2'), 6.27 (дд, 1H, $J=1.9, 5.8$ Гц, H-3'), 3.70 (с, 3H, OCH_3), 3.55 (дд, 1H, $J=13.9, 3.0$ Гц, CH_2SO_2), 3.40 (дддд, 1H, $J=2.3, 3.0, 5.0, 9.2, 1.9$ Гц, H-1), 3.08 (кв, 2H, $J=7.5$ Гц, CH_2), 3.03 (дд, 1H, $J=16.6, 5.0$ Гц, H-2), 2.95 (дд, 1H, $J=13.9, 10.3$ Гц, CH_2SO_2), 2.68 (дт, 1H, $J=10.3, 3.0$ Гц, H-5'), 2.57 (дд, 1H, $J=16.6, 9.2$ Гц, H-2), 1.20 (т, 3H, $J=7.5$ Гц, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3) δ : 206.48 (C-4), 171.75 (C-1), 166.61 (C-2), 132.63 (C-3), 52.19 ($-\text{CH}_2\text{SO}_2$), 51.91 ($-\text{OCH}_3$), 48.57 ($-\text{CH}_2$), 44.42 (C-5), 43.97 (C-1), 36.78 (C-2), 6.74 (CH_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2980, 2952, 2850, 1731, 1710, 1438, 1304, 1276, 1207, 1130, 829. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 287 $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$ (65%), 261 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (95%), 199 $[\text{M}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}]^+$ (100%), 167 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (65%).

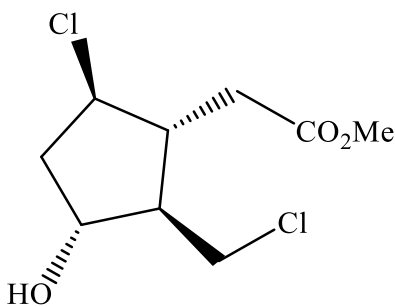
Метил {4-оксо-5-[(фенилсульфонил) метилциклопент-2-ен-1-ил] ацетат

(30).



Бесцветное масло, $R_f = 0.23$ (7:3, петролейный эфир/EtOAc). Спектр ЯМР¹H (500.13 МГц, CDCl₃) δ : 7.93 (д, 2H, $J=7.9$ Гц, Ph), 7.80 (дд, 1H, $J=2.3, 5.7$ Гц, H-2'), 7.68 (м, 1H, Ph), 7.57 (т, 2H, Ph), 6.23 (дд, 1H, $J=1.9, 5.7$ Гц, H-3'), 3.70 (с, 3H, OCH₃), 3.65 (дд, 1H, $J=2.4, 14.0$ Гц, CH₂SO₂), 3.47 (ддддд, 1H, $J=2.5, 1.9, 4.5, 2.2, 9.5$ Гц, H-1), 3.20 (дд, 1H, $J=4.5, 16.6$ Гц, CH₂CO₂), 3.05 (дд, 1H, $J=10.1, 14.0$ Гц, CH₂SO₂), 2.65 (тд, 1H, $J=2.5, 10.1$ Гц, H-5'), 2.58 (дд, 1H, $J=9.56, 16.6$ Гц, CH₂CO₂). Спектр ЯМР¹³C (75.47 МГц, CDCl₃) δ : 206.22 (CO), 171.77 (CO₂), 166.67 (C-2'), 134.12 (C-3'), 139.09 (C_q-Ph), 132.59 (CH-Ph), 129.51, (2CH-Ph), 127.90, (2CH-Ph), 57.11 (CH₂SO₂), 51.90 (OCH₃), 44.71 (CH), 43.97 (CH), 36.87 (CH₂). ИК спектр, ν, cm^{-1} : 3068, 2954, 2925, 1738, 1729, 1706, 1695, 1447, 1305, 1085, 748 cm^{-1} . Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 309 [M+H]⁺ (100%), 208 [M - C₆H₆ - CH₃OH]⁺ (20%), 167 [M-SO₂C₆H₅]⁺ (20%).

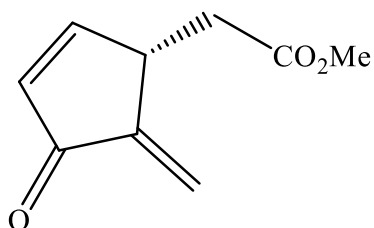
(-)-Метил-[(1R,2R,3R,5R)-5-хлор-2-хлорметил-3-гидроксициклопентил] ацетат (15).



Раствор (-)-лактондиола Кори **14** (1.6 г) в 5 мл метанола при 0 °С по каплям добавляли к раствору 10 мл тионилхлорида в 15 мл метанола. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 7 ч, нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO₃ до pH 6.5—7 и концентрировали в вакууме. Остаток экстрагировали EtOAc, экстракт сушили Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией (EtOAc—петролейный эфир = 3:7). Получили 2.1 г (92%) метилового эфира **15** в виде бесцветной жидкости, $R_f = 0.4$ (EtOAc—петролейный эфир, 1:1), $[\alpha]_D^{20} -186.0$ (c 1.0, MeOH). Спектр ЯМР¹H (500 МГц, CDCl₃) δ : 4.29 (м, 1H, H-5), 2.05 (м, 1H, H-1), 4.20 (дт, 1H, $J=8.0, 7.6$ Гц H-3), 3.75 (дд, 1H, $J=5.0, 11.1$ Гц, -CH₂Cl), 3.69 (с, 3 H, OMe), 3.57 (дд, 1H, $J=7.0, 11.1$ Гц, -CH₂Cl), 2.68 (дд, 1H, $J=5.4, 16.1$ Гц, H-4), 2.58 (дд, 1H, $J=6.9, 16.1$ Гц, H-4), 2.45

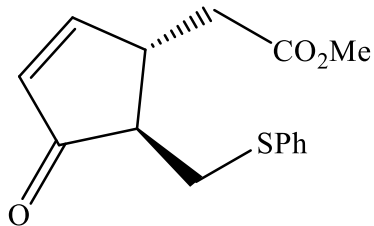
(уш.с, -OH), 2.25 (м, 2H, -CH₂CO₂), 2.15 (м, 1H, H-2). Спектр ЯМР¹³C (125 МГц, CDCl₃) δ: 172.47 (CO₂), 73.76 (C-3), 60.31 (C-5), 54.21 (C-2), 51.93 (OMe), 48.03 (C-1), 45.98 (-CH₂Cl), 44.00 (C-4), 35.82 (-CH₂CO₂). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3437, 2954, 1734, 1718, 1437, 1297, 1199, 1080, 728. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 239 [M – H]⁺.

(+)-Метил-[(1S)-5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил]-ацетат (16).



К раствору метилового эфира (-)-**15** (0.5 г) в 10 мл ацетона добавили реагент Джонса (0.35 г CrO₃+0.125 мл H₂SO₄+2.5 мл H₂O). Смесь перемешивали при комнатной температуре 4 ч, затем избыток окислителя разложили добавлением 0.2 мл изопропанола и результирующую смесь концентрировали в вакууме и остаток разбавили водой и экстрагировали этилацетатом, экстракт сушили Na₂SO₄, добавили раствор 0.5 мл триэтиламина в 10 мл бензола и перемешивали при комнатной температуре 8 ч. Затем смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂, элюировали системой этилацетат-петролейный эфир в соотношении 1:5. Получили продукт (+)-**16** с выходом 70% (0.24 г). Бесцветная жидкость, *R*_f = 0.6 (EtOAc—петролейный эфир:3:7), [α]_D²⁰ +158.0 (*c* 1.0, MeOH). Спектр ЯМР¹H (500 МГц, CDCl₃) δ: 2.60 (дд, 1H, J=7.8, 12.4 Гц, -CH₂CO₂), 2.73 (дд, 1H, J=5.8, 12.4 Гц, -CH₂CO₂), 3.65 (с, 3H, -OMe), 3.80 (м, 1H, H-1), 5.52 (с, 1H, =CH₂), 5.96 (с, 1H, =CH₂), 6.33 (дд, 1H, J=1.9, 6.0 Гц, H-3), 7.73 (дд, 1H, J=1.9, 6.0 Гц, H-2). Спектр ЯМР¹³C (CDCl₃, 125 МГц): 37.08 (CH₂), 40.57 (C-1), 51.09 (-OCH₃), 115.95 (=CH₂), 134.68 (C-3), 145.37 (C-5), 161.59 (C-2), 171.42 (-CO₂), 194.66 (C-4). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1734, 1710, 1650, 1589, 1437, 1172. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 167 [M+H]⁺ (5), 208 [M+H+MeCN]⁺ (10), 301 [2M–OCH₃]⁺ (30), 333 [2M+H]⁺ (100), 374 [2M+H+MeCN]⁺ (60).

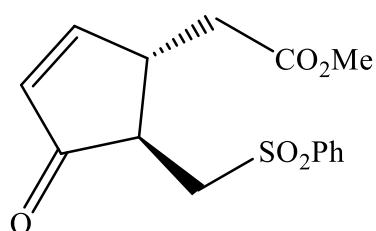
(+)-Метил-[(1S,5R)-4-оксо-5-[(фенилтио)метил]циклопент-2-ен-1-ил]ацетат (27).



К раствору диенона (+)-**16** (166.2 мг, 1 ммоль) в 30 мл CH₂Cl₂ при перемешивании при комнатной температуре добавили PhSH (121.2 мг, 0.11 мл, 1.1 ммоль) и NEt₃ (304 мг, 0.42 мл, 3 ммоль). По окончании реакции (контроль

ТСХ) массу упарили в вакууме и остаток хроматографировали на колонке с SiO₂. Выделено 232 мг (84%) бесцветного маслообразного продукта **27**, $R_f=0.56$ (EtOAc-петролейный эфир, 3:7), $[\alpha]_D^{20} +57.0$ (c 1.0, MeOH). Спектр ЯМР¹H (500 МГц, CDCl₃) δ : 2.31 (дт, 1H, $J=9.6, 3.5$ Гц, H-5), 2.43 (дд, 1H, $J=8.9, 16.1$ Гц, -CH₂CO₂), 2.75 (дд, 1H, $J=5.8, 6.1$ Гц, -CH₂CO₂), 2.91 (дд, 1H, $J=9.6, 13.3$ Гц, -CH₂S), 3.25 (м, 1H, H-1), 3.52 (дд, 1H, $J=3.8, 13.3$ Гц, -CH₂S), 3.70 (с, 3H, -OMe), 6.17 (дд, 1H, $J=1.5, 5.7$ Гц, H-3), 7.35-7.17 (м, 5H, Ph), 7.67 (дд, 1H, $J=2.2, 5.7$ Гц, H-2). Спектр ЯМР¹³C (125 МГц, CDCl₃) δ : 34.83 (CH₂), 37.90 (CH₂), 43.84 (C-1), 50.12 (C-5), 51.82 (-OCH₃), 126.48 (CH-Ar), 129.02 (2CH-Ar), 129.49 (2CH-Ar), 133.44 (C-3), 135.35 (C_q-Ar), 165.79 (C-2), 171.63 (CO₂), 208.10 (CO). ИК спектр, ν, cm^{-1} : 3068, 2952, 1736, 1733, 1706, 1699, 1585, 1481, 1436, 1264, 1171, 1025, 724, 691. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}, \%$): 167 [M-H-SPh]⁺ (30), 208 [M+H-SPh+MeCN]⁺ (100), 277 [M-H]⁺ (15).

(+)-Метил-(1S,5R)-{4-оксо-5-[(фенилсульфонил)метил]-циклопент-2-ен-1-ил} ацетат (30).

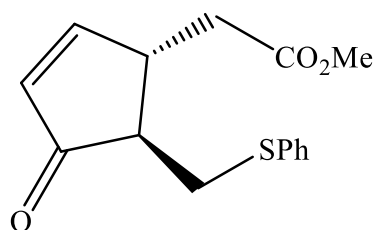


К раствору (276 мг, 1 ммоль) сульфида (+)-**27** в 30 мл CH₂Cl₂ добавили *m*-хлорнадбензойную кислоту (*m*-CPBA) (570 мг, 3.3 ммоль) и массу перемешивали при комнатной температуре 2 ч, после чего охладили до -30 °C и выдерживали при этой температуре 1 ч, выпавший осадок *m*-хлорбензойной кислоты отфильтровали, фильтрат упарили, остаток очищали на колонке с SiO₂. Выделили 243 мг (79%) **30** в виде бесцветного масла, $R_f = 0.23$ (петролейный эфир-EtOAc, 3 : 7), $[\alpha]_D^{20}+101.0$ (c 1.0, MeOH). Спектр ЯМР¹H (500 МГц, CDCl₃) δ : 2.58 (дд, 1H, $J=9.6, 16.6$ Гц, -CH₂CO₂), 2.65 (тд, 1H, $J=2.5, 10.1$ Гц, H-5), 3.05 (дд, 1H, $J=10.1, 14.0$ Гц, -CH₂SO₂), 3.20 (дд, 1H, $J=4.5, 16.6$ Гц, -CH₂CO₂), 3.47 (ддддд, 1H, $J=2.5, 1.9, 4.5, 2.2, 9.5$ Гц, H-1), 3.65 (дд, 1H, $J=2.4, 14.0$ Гц, -CH₂SO₂), 3.70 (с, 3H, OMe), 6.23 (дд, 1H, $J=1.9, 5.7$ Гц, H-3), 7.57 (т, 2H, Ph), 7.68 (м, 1H, Ph), 7.80 (дд, 1H, $J=2.3, 5.7$ Гц, H-2), 7.93 (д, 2H, $J=7.9$ Гц, Ph). Спектр ЯМР¹³C (125 МГц, CDCl₃) δ : 36.87 (CH₂), 43.97 (CH), 44.71 (CH), 51.90 (-OCH₃), 57.11 (-CH₂SO₂), 127.90 (2CH-Ph), 129.51, (2CH-Ph), 132.59 (CH-Ph), 139.09 (C_q-Ph), 134.12 (C-3), 166.67 (C-2), 171.77 (CO₂), 206.22 (CO). ИК спектр, ν, cm^{-1} : 3068, 2954, 2925, 1738, 1729, 1706,

1695, 1447, 1305, 1085, 748. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 167 $[\text{M}-\text{SO}_2\text{Ph}]^+$ (20), 208 $[\text{M}+\text{H}-\text{SO}_2\text{Ph}+\text{MeCN}]^+$ (20), 309 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

Описание экспериментов к разделу 2.3

Метилловый эфир (1S*,5R*)-4-оксо-5-фенилтиометилциклопент-2-ен-1-ил уксусной кислоты (27).

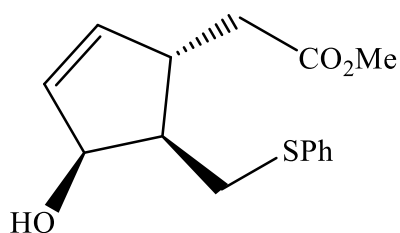


К раствору 1033 мг (3,75 ммоль) (\pm)-**16** и 0.62 мл (3.80ммоль) PhSH в 150 мл CH_2Cl_2 по каплям в течение часа добавили 2,54 мл (0,18 ммоль). По окончании реакции (контроль методом ТСХ), раствор упарили, остаток растворили в EtOAc, промыли водой, объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , отфильтровали, упарили, далее очистили хроматографией на SiO_2 (ПЭ:ЭА =20:1), $R_f=0.56$ (ПЭ:ЭА = 7:3), получили 1350 мг (Выход 75%).

Метилловый эфир (1S*,4R*S*,5R*)-4-гидрокси-5-фенилтиометилциклопент-2-ен-1-ил) уксусной кислоты (31+32, эимерная смесь $\alpha:\beta=2:1$).

К раствору кетосульфида **27** 116 мг (0.42 ммоль) в 15 мл MeOH при 0 °C при перемешивании добавили 157 мг (0.42 ммоль) $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, затем постепенно добавляли 20 мг (0,42 ммоль) NaBH_4 , контролируя ход реакции методом ТСХ. По окончании реакции, после стандартной обработки и очистки на SiO_2 получили 150 мг (95%) неразделимой на SiO_2 смеси диастереомеров **31** и **32** в соотношении 2:1. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3420; 3057; 2950; 2914; 1729; 1583; 1481; 1438; 1261. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 161 (100) $[\text{M} + \text{H}-\text{PhSH}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 261 (30) $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$

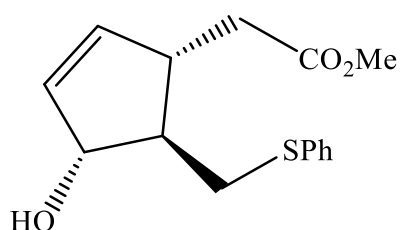
Метилловый эфир {(1S*,4S*,5R*)-4-гидрокси-5-[(фенилтио)метил]-циклопент-2-ен-1-ил} уксусной кислоты (31) (мажорный диастереомер).



Спектр ЯМР¹H (500 МГц, CDCl_3) δ : 1.92-2.30 (м, 2H), 2.25 (дд, 1H, $J=8.6$, 15,4 - CH_2CO_2), 2.54 (дд, 1H, $J=15.4$, 6.0 Гц - CH_2S), 2.96 (м, 1H, H-5), 3.12-3.22 (м, 2H, - CH_2S), 3.60 (с, 3H, -OMe), 4.72 (д, 1H, $J=6.2$ Гц, H-4), 5.90 (м, 1H, CH=), 5.95 (дд, 1H, $J=1.0$, 6.6 Гц, CH=), 7.20 (м, 1H, Ph), 7.30 (м, 2H, Ph), 7.36 (д, 2H, $J=7.7$ Гц, Ph). Спектр ЯМР¹³C (125 МГц, CDCl_3) δ : 32.52 (CH_2), 38.41 (CH_2), 45.95

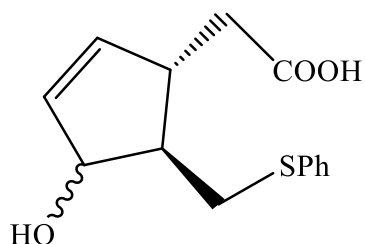
(CH), 47.33 (CH), 51.61 (-OMe), 76.07 (C-4), 129.00, 129.03, 132.50 (CH=), 136.04 (C_q), 138.77 (CH=CH), 172,70 (-CO₂).

Метилловый эфир {(1S*,4R*,5R*)-4-гидрокси-5-[(фенилтио)метил]-циклопент-2-ен-1-ил} уксусной кислоты (32) (минорный диастереомер).



Спектр ЯМР¹H (500 МГц, CDCl₃) δ: 1.92-2.03 (м, 2H), 2.45 (дд, 1H, J=8.8, 16.0 Гц, -CH₂CO), 2.55 (перекрывающиеся дд, 1H, -CH₂S), 3.62 (с, 3H, -OMe), 3.96 (м, 2H, -CH₂S), 4.60 (д, 1H, J=3.6 Гц, H-4), 7.20 (м, 2H), 5.70 (т, 2H, J=7.0 Гц, CH=CH), 7.20 (м, 1H, Ph), 7.30 (м, 2H, Ph), 7.36 (д, 2H, J=7.7 Гц, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃) δ: 37.50 (CH₂), 39.38 (CH₂), 47.66 (CH), 52.74 (CH), 82.52 (C-4), 126.21, 129.00, (CH, Ph), 129.24, 129.29, 133.08, 135.74 (CH=), 172.87 (-CO₂).

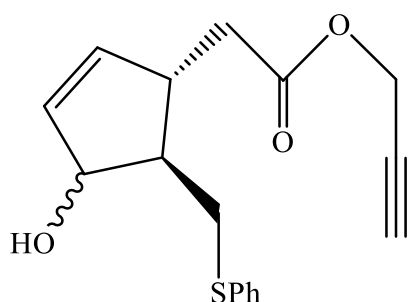
(1S*,4R*S*,5R*)-4-(Гидрокси-5-фенилтиометил-циклопент-2-ен-1-ил) уксусная кислота (33).



К раствору 260 мг (0,09 ммоль) смеси **31** и **32** в водном THF (1:1) добавили 119 мг (0,27 ммоль) LiOH·H₂O. Через 12 часов реакционную массу нейтрализовали 1М раствором HCl, упарили и экстрагировали CH₂Cl₂ (3x10 мл), объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, отфильтровали, упарили, остаток очищали на SiO₂ (CHCl₃:MeOH = 25:1). Получили 228 мг (96%) диастереомерной смеси кислоты **33**. Выход 96% (T_{пл.}=120-122 °C). Спектр ЯМР¹H (500 МГц, CDCl₃) δ: 1.95* (м, 1-Н, H-5), 2.18* (дд, 1H, J=15.7, 9.3 Гц, -CH₂CO), 2.38 (дд, 1H, J=16.0, 8.3 Гц, -CH₂CO), 2.60 (дд, 1H, J=6.5, 16.5 Гц, -CH₂CO₂), 2.65* (дд, 1H, J=5.3, 11.7Гц, -CH₂CO), 2.80 (м, 1H, H-1), 2.95* (м, 1H, H-1), 3.15 (дд, 1H, J=8.3, 12.9 Гц, -CH₂S), 3.19* (дд, 1H, J=8.2, 12.9 Гц,-CH₂S), 3.25 (дд, 1H, J=6.7, 12.8 Гц, -CH₂S), 3.30* (дд, 1H, J=12.8, 9.0 Гц, -CH₂S), 4.6 (уш.с, 1H, H-4), 4.73* (д, 1H, J=8.3 Гц, H-4), 5.73 (м, 1H), 5.81 (д, 1H, J=5.6 Гц, H-4), 5.86*(дд, 1H, J=2.1, 5.5 Гц), 5.91 (дд,1H, J=1.4, 5.6 Гц, CH=CH), 7.15 (м, 1H), 7.16 (т, 1H, J=7.4 Гц, Ph), 7.37 (м, 2H, Ph), 7.30 (т, 2H, J=7.8 Гц, Ph). Спектр ЯМР¹³C (125 МГц, CDCl₃,*-значения сдвигов в спектрах ЯМР мажорного эписмера) δ: 31.60* (-CH₂S), 36.20 (-CH₂S), 37.97* (-

$\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$), 39.54 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$), 45.72* (C-1), 46.31 (C-1), 47.87* (C-5), 52.66 (C-5), 75.07* (C-4), 81.04 (C-4), 125.36* (C_6H_5 , $\text{CH}=\text{CH}$), 125.43 (C_6H_5 , $\text{CH}=\text{CH}$), 128.25 (C_6H_5 , $\text{CH}=\text{CH}$), 128.29* (C_6H_5 , $\text{CH}=\text{CH}$), 128.83* (C_6H_5 , $\text{CH}=\text{CH}$), 133.27* (C-3), 133.67 (C-3), 134.95 (C-2), 137.37 (C_q , C_6H_5 , $\text{CH}=\text{CH}$), 172.86 ($\underline{\text{C}}\text{O}_2$). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3312, 3047, 2954, 1706, 1465, 1458, 1372, 1026, 736. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 247 (100) $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$, 263 (100%) $[\text{M}-\text{H}]^+$.

Пропаргиловый эфир (1S*,5R*) {4-гидрокси-5 [(фенилсульфанил)метил] циклопент-2-ен-1-ил} ацетата (34).

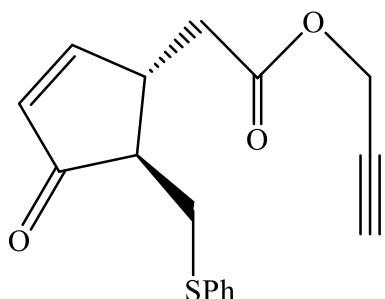


К раствору 50 мг (0,19 ммоль) кислоты **33** в 10 мл MeCN, при перемешивании добавили 0,08 мл (0,76 ммоль) пропаргила бромистого и затем DIPEA 0,07 мл (0,4 ммоль). По истечении 24 ч реакционную массу упарили.

После очистки остатка на SiO_2 (ПЭ:ЭА=1:1) получили 49 мг маслообразного соединения **34** (85%), $R_f=0,6$ ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}=20:1$). Спектр ЯМР¹H (500 МГц, Ацетон- d_6) δ : 1.95-2.2 (м, 1H, H-5), 2.28 (дд, 1H, $J=9.2$, 15.6 Гц, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$), 2.43* (дд, 1H, $J=8.2$, 15.4 Гц, $-\text{CH}_2\text{CO}$), 2.65* (дд, 1H, $J=6.6$, 15.8 Гц, $-\text{CH}_2\text{CO}$), 2.71 (дд, 1H, $J=5.5$, 15.6 Гц, $-\text{CH}_2\text{CO}$), 2.96 (м, 1H, H-1), 3.0 (кв, 1H, $J=2.5$ Гц, $-\text{C}\equiv\text{CH}$), 3.14 (дд, 1H, $J=6.3$, 12.9 Гц, $-\text{CH}_2\text{S}$), 3.17* (дд, 1H, $J=7.1$, 12.8 Гц, $-\text{CH}_2\text{S}$), 3.21* (дд, 1H, $J=6.9$, 12.8 Гц, $-\text{CH}_2\text{S}$), 3.30 (дд, 1H, $J=8.9$, 13.0 Гц, $-\text{CH}_2\text{S}$), 3.65 (д, 1H, $J=6.7$ Гц, -OH), 3.98* (д, 1H, $J=6.3$ Гц, -OH), 4.61 (м, 1H, H-4), 4.70 (д, 2H, $J=2.4$ Гц, $-\text{OCH}_2$), 5.76* (дт, 1H, $J=5.5$, 1.8 Гц, $\text{CH}=\text{CH}$, H-2), 5.80* (д, 1H, $J=5.7$ Гц, $\text{CH}=\text{CH}$, H-3), 5.87 (м, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$, H-2), 5.89 (дд, 1H, $J=5.9$, 1.0 Гц, $\text{CH}=\text{CH}$, H-3), 7.17 (т, 1H, $J=7.3$ Гц, $\text{H}_{\text{пара-Ph}}$), 7.30 (т, 2H, $J=7.6$ Гц, $\text{H}_{\text{мета-Ph}}$), 7.38 д (2H, $J=7.9$ Гц, $\text{H}_{\text{орто-Ph}}$). Спектр ЯМР¹³C (125 МГц, Ацетон- d_6 , *-значения сдвигов в спектрах ЯМР¹³C мажорного эписмера) δ : 31.74 ($-\text{CH}_2\text{S}$), 34.51* ($-\text{CH}_2\text{S}$), 38.08 ($-\text{CH}_2\text{CO}$), 39.73* ($-\text{CH}_2\text{CO}$), 45.83 (C-1), 46.32*(C-1), 47.83 (C-5) 51.37 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{C}\equiv$), 52.72* (C-5), 75.14 ($\equiv\text{CH}$), 75.42* ($\equiv\text{CH}$), 78.10 (C_q , $\equiv\text{C}$ -), 81.04* (C-4), 125.59 (C_6H_5 , $\text{CH}=\text{CH}$), 125.77* (C_6H_5 , $\text{CH}=\text{CH}$), 128.44 (C_6H_5 , $\text{CH}=\text{CH}$), 128.67* (C_6H_5 , $\text{CH}=\text{CH}$), 128.92 (C_6H_5 , $\text{CH}=\text{CH}$), 133.67 ($=\text{CH}_2$, C-2), 134.05 ($=\text{CH}$, C-3), 134.63 ($=\text{CH}$, C-3), 137.05* (C_q , Ph), 137.38* (C_q , Ph), 171.07* ($-\text{CO}_2$), 171.15 ($-\text{CO}_2$). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3419, 3289, 3057,

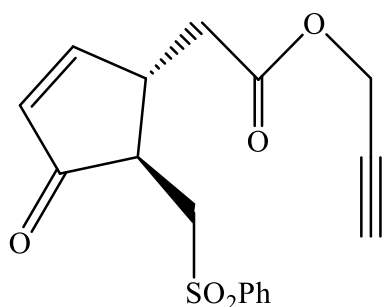
2916, 2128, 1738, 1729, 1721, 1583, 1480, 1438, 1248, 1147, 1025, 741, 691. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 285 (100) $[M+H-H_2O]^+$, 175 (65) $[M+H-H_2O-PhSH]^+$.

Пропаргиловый эфир (1S*,5R*) {4-оксо-5-[(фенилсульфанил) метил] циклопент-2-ен-1-ил} ацетата (35).



К раствору 17 мг (0,056 ммоль) спирта **34** в 10 мл CH_2Cl_2 при перемешивании добавили 76 мг (0.179 ммоль) реагента Десс-Мартина. Через 6 часов реакционную массу нейтрализовали добавлением 4.8 мл насыщенного раствора $Na_2S_2O_3$. Органический слой отделили, сушили над Na_2SO_4 , упарили, остаток очищали на SiO_2 . Получили 33 мг (70%) соединения **35**, $R_f=0,6$ (ПЭ:ЭА =7:3). Спектр ЯМР¹H (500 МГц, $CDCl_3$) δ : 2.33 (дт, 1H, $J=9.4, 3.1$ Гц, H-5), 2.49 (т, 1H, $J=2.4$ Гц, $\equiv CH$), 2.50 (дд, 1H, $J=8.9, 16.5$ Гц, $-CH_2CO$), 2.80 (дд, 1H, $J=5.9, 16.1$ Гц, $-CH_2CO$), 2.95 (дд, 1H, $J=9.5, 13.3$ Гц, $-CH_2S$), 3.29 (м, 1H, H-1), 3.55 (дд, 1H, $J=3.8, 13.3$ Гц, $-CH_2S$), 4.70 (д, 2H, $J=2.4$ Гц, $-CH_2O$), 6.20 (дд, 1H, $J=5.7, 1.9$ Гц, $CH=CH$, H-3), 7.20 (т, 1H, $J=7.3$ Гц, $H_{\text{пара}}-Ph$), 7.28 (т, 2H, $J=7.9$ Гц, $H_{\text{мета}}-Ph$), 7.38 (д, 2H, $J=7.3$ Гц, $H_{\text{орто}}-Ph$), 7.68 (дд, 1H, $J=5.7, 2.3$ Гц, $CH=CH$, H-2). Спектр ЯМР¹³C (125 МГц, $CDCl_3$) δ : 34.86 ($-CH_2S$), 37.87 ($-CH_2CO$), 43.77 (C-5), 50.14 (C-1), 52.22 (C-1, $-CH_2O$), 75.24 (C-2), 77.06 (C-3', $\equiv CH$), 126.57 (C_6H_5 , $CH=CH$), 129.13 (C_6H_5 , $CH=CH$), 129.59 (C_6H_5 , $CH=CH$), 133.67 (C-3), 135.29 (C_q , Ph), 165.33 (C-2), 170.38 ($-CO_2$), 207.87 (CO). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3287, 3074, 3058, 2923, 2128, 1755, 1694, 1528, 1480, 1436, 1265, 1145, 1025, 741, 690. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 300 (20) $[M]^+$, 232 (100) $[M+H+MeCN-PhSH]^+$, 191 (75) $[M+H-PhSH]^+$.

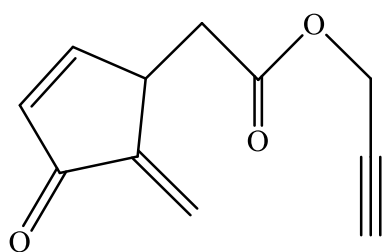
Пропаргиловый эфир (1S*,5R*) {4-оксо-5-[(фенилсульфонил)метил] циклопент-2-ен-1-ил} ацетата (36).



К перемешиваемому раствору 22,4 мг (0,018 ммоль) $(NH_4)_6Mo_7O_{24} \cdot 4H_2O$ в MeOH, при 0 °C по каплям добавлено 0,42 мл 30% H_2O_2 . Полученная смесь перемешивалась еще 30 минут, после чего был добавлен 56 мг (0.18 ммоль) сульфида **35**. Через 1 час температуру подняли до комнатной и реакционную массу нейтрализовали добавлением 70 мг

Na₂SO₃. После обработки полученную сырую массу растворили в EtOAc, промыли водой (3x5 мл), органический слой сушили над Na₂SO₄, упарили, получили 59 мг соединения **36** (Выход 90%). R_f=0,25 (ПЭ:ЭА =7:3). Спектр ЯМР¹H (500 МГц, Ацетон-d₆) δ: 2.60 (дт, 1H, J=10.6, 2.6 Гц, H-5), 2.73 (дд, 1H, J=9.4, 16.5 Гц, -CH₂CO), 3.08 (т, 1H, J=2.4 Гц, ≡CH), 3.18 (дд, 1H, J=4.5, 16.6 Гц, -CH₂CO), 3.44 (дд, 1H, J=10.7, 14.3 Гц, -CH₂SO₂), 3.48 (м, 1H, H-1), 3.60 (дд, 1H, J=2.4, 14.3 Гц, -CH₂SO₂), 4.65 (д, 2H, J=2.4 Гц, -OCH₂C≡), 6.20 (дд, 1H, J=5.8, 1.9 Гц, H-3), 7.70 (т, 2H, J=7.9 Гц, H_{мета}-Ph), 7.78 (т, 1H, J=7.4 Гц, H_{пара}-Ph), 7.84 (дд, 1H, J=5.8, 2.2 Гц, H-2), 8.0 (д, 2H, J=8.7 Гц, H_{орто}-Ph). Спектр ЯМР¹³C (125 МГц, Ацетон-d₆) δ: 37.09 (C-CH₂CO), 44.87 (C-5), 45.51 (C-1), 52.50 (-CH₂O), 57.47 (-CH₂SO₂), 76.51 (≡CH), 78.83 (-C≡), 128.80 (C₆H₅, CH=CH), 130.43 (C₆H₅, CH=CH), 133.05 (C₆H₅, CH=CH), 134.86 (C-3), 140.72 (C_q, Ph), 166.99 (C-2), 171.35 (C=O₂), 206.13 (CO). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3298, 3062, 2926, 2129, 1707, 1701, 1590, 1447, 1306, 1151, 1085, 737, 527. Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 333 (100) [M+H]⁺, 232 (100) [M+H+MeCN-PhSO₂]⁺.

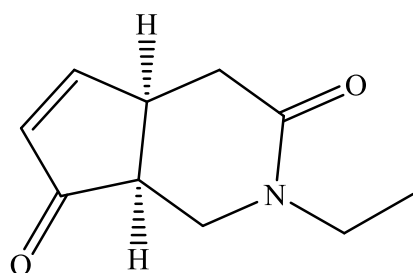
Пропаргиловый эфир (±)-(5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил)ацетат (37).



К перемешиваемому раствору 50 мг (0.15ммоль) сульфона **36** в 10 мл PhH, добавили 0.02 мл ДБУ (0.15 ммоль) и через 1 час массу упарили, остаток очищали на SiO₂ (ПЭ:ЭА=10:1). Получили 12 мг соединения **37**. (Выход 40%). R_f=0,4 (ПЭ:ЭА =5:1). Спектр ЯМР¹H (500 МГц, Ацетон-d₆) δ: 2.68 (дд, 1H, J=7.7, 16.5 Гц, -CH₂CO₂), 2.78 (дд, 1H, J=6.8, 16.5 Гц, -CH₂CO), 3.08 (т, 1H, J=2.5 Гц, ≡CH), 3.86 (м, 1H, H-1), 4.75 (д, 2H, J=2.3 Гц, -OCH₂C≡), 5.58 (с, 1H, =CH₂), 5.97 (с, 1H, =CH₂), 6.35 (дд, 1H, J=6.0, 1.8 Гц, H-3), 7.75 (дд, 1H, J=6.0, 1.6 Гц, H-2). Спектр ЯМР¹³C (125 МГц, Ацетон-d₆) δ: 34.98 (-CH₂S), 37.01 (-CH₂CO), 40.49 (C-1), 51.67 (-CH₂O), 75.62 (≡CH), 77.86 (≡C-), 116.01 (=CH₂), 134.80 (C-3), 145.21 (C-5), 161.25 (C-2), 170.30 (-CO₂), 196.62(-CO). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3302, 3056, 2927, 2130, 1753, 1703, 1656, 1645, 1256, 1154, 737. Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 232 (100) [M+H+MeCN]⁺, 191 (100) [M+H]⁺.

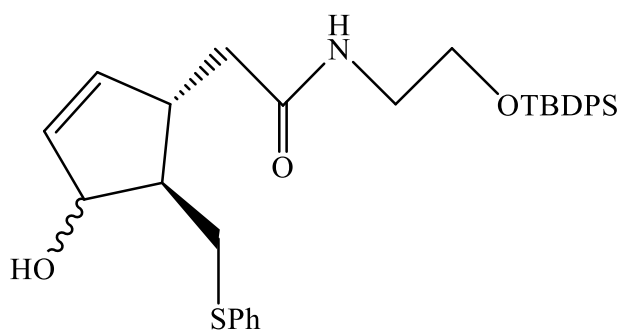
Описание экспериментов к разделу 2.4

(±)-(4aS*, 7aR*)- 2-4a, 7a-дигидро-1H-циклопента [с]пиридин -3,7 (2H, 4H)-дион (40).



К перемешиваемому раствору (±)-**16** (33 мг, 0.2 ммоль), добавили 2.37 мл (70%-ый водный раствор) (29.44 ммоль EtNH₂). Через 12 часов раствор упарили, остаток растворили в H₂O, экстрагировали EtOAc, объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, отфильтровали, упарили, далее делили хроматографией на SiO₂ (сист. ПЭ:ЭА) получили 50.4 мг амида **40** (Выход 90%). R_f=0,15 (петролейный эфир:EtOAc=1:1). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, Ацетон-d₆) δ: 0.88 (т, 3H, J=7.2Гц, CH₃CH₂N-), 2.37 (дд, 1H, J=2.5, 15.0 Гц, H_b-4, -CH₂N-), 2.64 (ддд, 1H, J=2.5, 4.8, 7.1 Гц, H-7a), 2.70 (дд, 1H, -CH₂N-, J=7.9, 15.0 Гц, H_a-4), 3.30-3.10 (м, 2H, CH₃CH₂N-), 3.45 (дд, 1H, J=2.4, 13.1 Гц, H-1), 3.55 (ддд, 1H, J=2.3, 5.0, 9.6 Гц, H-4_a), 3.63 (дд, 1H, J=4.8, 13.1 Гц, H-1), 6.22 (дд, 1H, J=1.8, 5.6 Гц, H-6), 7.74 (дд, 1H, J=2.5, 5.6 Гц, H-5). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, Ацетон-d₆) δ: 12.18 (-NCH₂CH₃), 34.70 (C-4), 39.36 (C-4_a), 40.51 (-NCH₂CH₃), 44.42 (C-7_a), 45.46 (C-1), 134.88 (C-6), 167.55 (C-5), 168.0 (C-2, -CONH-), 209.10 (-CO). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3472, 2974, 2931, 1707, 1649, 1486, 1437, 1361, 1235, 1202, 1163, 1063, 882. Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 221[M+MeCN+H]⁺(70), 179 [M]⁺(100).

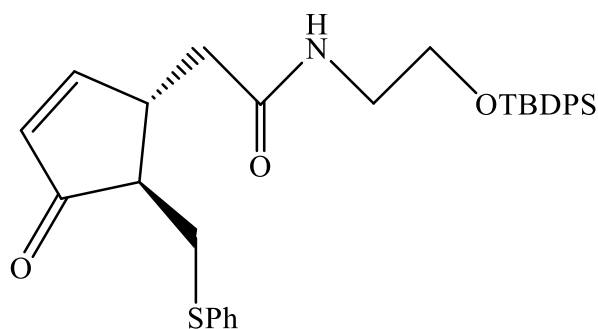
Трет-бутилдифенилсилилокси этаноламид (1S*,4S*R*,5R*) 4-гидрокси-5-фенилтио метилциклопент-2-ен-1-ил уксусной кислоты (43).



К перемешиваемому раствору 43 мг (0.16 ммоль) кислоты **33** в растворе сухого CH₂Cl₂ добавили в токе аргона 60 мг (0.20 ммоль) амина, далее были добавлены 0,08 мл (0.48 ммоль) DIPEA и 0.06 мл (0.32 ммоль) EDCI. Через 12 часов реакционную массу обработали насыщенным раствором NaHCO₃, экстрагировали CH₂Cl₂. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, отфильтровали,

упарили. После хроматографической очистки на SiO_2 выделили 49.5 мг амида **43** (Выход 55%). $R_f=0,7$ (хлороформ:MeOH=10:1). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, Ацетон- d_6) δ : 1.06 (с., 9H, SiCMe_3), 1.93 (м., 1H, H-5'), 2.03 (дд, 1H_b, $-\text{CH}_2\text{CO}-$, $J=8.7$, $J=14.2$ Гц), 2.32 (дд, 1H_a, $-\text{CH}_2\text{CO}-$, $J_1=6.1$, 14.2 Гц), 2.97 (м, 1H, H-1'), 3.15 (м, 2H, $-\text{CH}_2\text{N}-$), 3.43-3.30 (м, 2H, $-\text{CH}_2\text{S}-$), 3.73 (т, 2H, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $J=5.2$ Гц), 4.80 (д, 1H, $J=6.2$ Гц, H-4'), 5.68 (уш.с, 1H, $-\text{CONH}-$), 5.88 (дд, 1H, $J=2.6$, 5.7 Гц, H-2'), 5.96 (дд, 1H, $J=1.2$, 5.6 Гц, H-3'), 7.15 (т, 1H, H_{пара}-PhS), $J=7.4$ Гц), 7.27 (т, 2H, H_{мета}-PhS), $J=7.6$ Гц), 7.46-7.32 (м, 9H, H_{мета}+H_{пара}(PhSi-, PhS-)), 7.61 (д, 4H, $J=6.6$ Гц, H_{орто}(2PhSi-)), 7.70 (дд, 2H, H_{орто}-PhS), $J=7.7$, 1.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, Ацетон- d_6) δ : 19.20 ($-\text{SiCMe}_3$), 26.85 (CMe_3), 32.50 ($-\text{CH}_2\text{O}-$), 41.06 ($-\text{SCH}_2-$), 41.57 ($-\text{CH}_2\text{N}-$), 46.45 (C-1'), 47.52 (C-5'), 62.79 ($-\text{CH}_2\text{O}-$), 76.16 (C-4'), 126.08, 127.69, 127.84, 128.96, 129.13, 129.60, 129.90, 132.29, 133.29 (C_q), 134.78 (C-2'), 135.28 (C_q), 135.47 (C-3'), 136.26 (C_q), 139.05, 171.6 (C_q, CONH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3436, 3336, 2929, 2856, 1652, 1428, 1265, 1112, 737, 703, 505. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 528 [$\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$] (100).

Трет-бутилдифенилсилилокси этаноламид (1S*,5R*) 4-оксо-5-фенилтиометилциклопент-2-ен-1-ил уксусной кислоты (44).

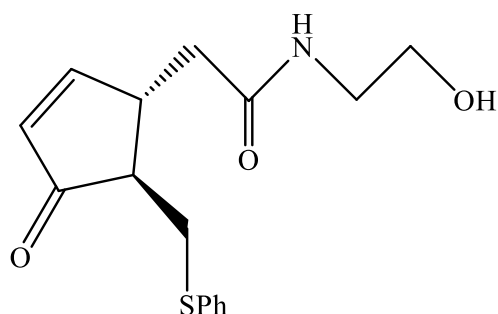


К раствору **43** (17 мг, 0.031 ммоль) в 10 мл CH_2Cl_2 при перемешивании добавили 15.77 мг реагента Десс-Мартина. Через 6 часов в реакционную массу нейтрализовывали добавлением 1.6 мл насыщенного раствора $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Органический слой отделили,

сушили над Na_2SO_4 , упарили, остаток очищали на SiO_2 . Получили 13 мг енона **44** (Выход 75%). $R_f=0,5$ (петролейный эфир:EtOAc=1:1). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, Ацетон- d_6) δ : 2.37 (ддд, 1H, $J=2.8$, 4.1 , 7.5 Гц, H-5'), 2.44 (дд, 1H, $J=7.9$, 14.7 Гц, $-\text{CH}_2\text{CO}-$), 2.58 (дд, 1H, $J_1=7.0$, 14.8 Гц, $-\text{CH}_2\text{CO}-$), 3.13 (дд, 1H, $J_1=7.8$, 12.8 Гц, $-\text{CH}_2\text{S}-$), 3.30 (м, 1H, H-1'), 3.42 (т, 2H, $J=5.8$ Гц, $-\text{CH}_2\text{N}-$), 3.45 (дд, 1H, $J=4.1$, 12.9 Гц, $-\text{CH}_2\text{S}-$), 3.74 (т, 2H, $J=6.0$ Гц, $-\text{CH}_2\text{O}$), 6.10 (дд, 1H, $J_1=2.0$, 5.8 Гц, H-3'), 7.18 (т, 1H, $J=7.3$ Гц, H_{пара}-Ph), 7.26 (уш.с, 1H, $-\text{CONH}-$), 7.28 (т, 2H, $J=7.5$ Гц, H_{мета}-PhS), 7.38 (дд, 2H, $J_1=8.1$, 1.1 Гц, H_{орто}-PhS), 7.49-7.39 (м, 6H, 2 Ph), 7.69 (дд, 4H, $J=1.6$, 6.8

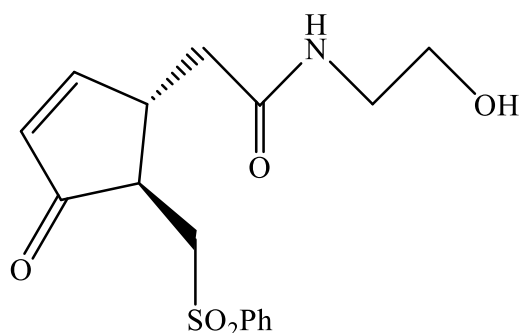
Гц, $H_{\text{орто-2Ph}}$), 7.77 (дд, 1H, $J_1=2.3, 5.7$ Гц, H-2'). Спектр ЯМР¹³C (125 МГц, Ацетон-d₆) δ : 33.89 (-CH₂CO-), 41.33 (-CH₂S-), 41.33 (-CH₂N-), 44.03 (C-1'), 50.02 (C-5'), 62.83 (-CH₂O-), 125.92 (CH), 127.78 (CH), 128.82 (CH), 128.97 (CH), 129.78 (CH), 132.48 (CH), 133.52 (CH-Ar), 135.40 (C-3'), 136.75 (CH, Ar-), 166.94 (C-2'), 170.11 (C_q, -CONH-), 207.5 (CO). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3318, 2930, 1701, 1653, 1428, 1112, 738, 505. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 544 [M+H]⁺ (100).

Этаноламид (1S*,5R*) 4-оксо-5-фенилтиометилциклопент-2-ен-1-ил уксусной кислоты (45).



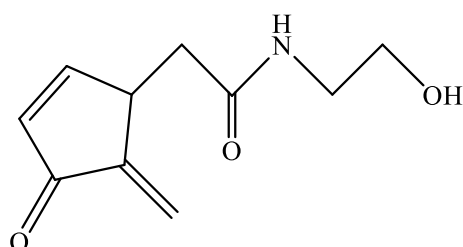
К раствору TBDPS-эфира **44**, 10 мг (0.018 ммоль) в 10 мл MeCN добавляли 0.01 мл HF (40%-ый водного раствора). Через 6 часов добавили 0.5 мл насыщенного раствора NaHCO₃ и 0.5 мл насыщенного раствора NaCl, экстрагировали EtOAc, объединенные органические слои сушили над MgSO₄, хроматографировали на SiO₂ (ПЭ:ЭА). Выделили 6 мг спирта **45** (Выход 90%). $R_f=0.45$ (хлороформ-MeOH=10:1). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, Ацетон-d₆) δ : 2.40 (м, 1H, H-1'), 2.46 (дд, 1H, $J=14.5, 7.6$ Гц, -CH₂S-), 2.60 (дд, 1H, $J=14.6, 7.0$ Гц, -CH₂S-), 3.15 (дд, 1H, $J=12.9, 7.6$ Гц, -CH₂CO-), 3.30 (кв, 2H, $J=5.6$ Гц, -CH₂N), 3.45 (дд, 1H, $J=12.9, 4.2$ Гц, -CH₂CO-), 3.57 (кв, 2H, $J=5.5$ Гц, -CH₂O), 3.83 (т, 1H, $J=5.4$ Гц, H-5'), 6.11 (дд, 1H, $J=5.9, 2.0$ Гц, H-3'), 7.22 (уш.с, -CONH-), 7.19 (т, 1H, $J=7.4$ Гц, -Ph), 7.30 (т, 1H, $J=7.6$ Гц, Ph), 7.40 (д, 2H, $J=7.7$ Гц, -Ph), 7.79 (дд, 1H, $J=5.9, 2.5$ Гц, H-2'). Спектр ЯМР¹³C (125 МГц, Ацетон-d₆) δ : 33.87 (-CH₂CO-), 39.42 (-CH₂S-), 44.08 (-NCH₂-), 41.99 (C-1'), 50.11 (C-5'), 61.03 (-OCH₂), 125.93 (Ph), 128.93 (2C-Ph), 128.98 (2C-Ph), 132.5 (C-3'), 137.0 (C_q-Ph), 166.9 (C-2'), 172.0 (-CONH), 208.0 (-CO). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3346, 2926, 1694, 1652, 1548, 1438, 1179, 1068, 742, 692. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 196 [M+H-PhSH]⁺ (80), 155 [M+H-PhS-C₂H₂O]⁺ (100).

Этаноламид (1S*,5R*) 4-оксо-5-фенилсульфонил метилциклопент-2-ен-1-ил уксусной кислоты (46).



К раствору 18 мг (0.059 ммоль) **45** в 7 мл CH_2Cl_2 при -78°C добавили 8 мг (0.16 ммоль) *m*-CPBA. Через 5 часов реакция прошла (контроль методом ТСХ), Остатки *m*-CPBA нейтрализовывали добавлением 5 мг Na_2SO_3 , упарили, колоночной хроматографией на SiO_2 выделили 12 мг сульфона **46** (Выход 55%). $R_f=0.40$ (хлороформ- $\text{MeOH}=10:1$). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, Ацетон- d_6) δ : 2.50 (дд, 1H, $-\text{CH}_2\text{CO}-$, $J=9.2, 15.0$ Гц), 2.62 (дт, 1H, H-5', $J=2.8, 10.3$ Гц), 2.25 (дд, 1H_a, $-\text{CH}_2\text{CO}-$, $J=4.5, 15.0$ Гц), 3.30 (м, 2H, $-\text{CH}_2\text{N}-$), 3.40 (перекрывающийся дд, 1H, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $J=10.4, 14.6$ Гц), 3.43-3.48(м, 1H, $-\text{CH}_2\text{O}-$), 3.56 (перекрывающийся дд, 1H, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $J=8.3, 13.8$ Гц), 3.57-3.63 (м, 1H, $-\text{CH}_2\text{O}-$), 3.85 (уш.с., 1H, $-\text{OH}$), 6.13 (дд, 1H, H-3', $J=2.0, 5.8$ Гц), 7.23 (уш.с., $-\text{CONH}-$), 7.68 (т, 2H, $-\text{Ph}$, $J=7.0$ Гц), 7.77 (т, 1H, Ph , $J=7.4$ Гц), 7.85 (дд, 1H, H-2', $J=2.2, 5.7$ Гц), 8.00 (дд, 2H, $-\text{Ph}$, $J=1.2, 7.4$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 MHz, Ацетон- d_6) δ : 206.0 ($\underline{\text{C}}\text{O}$), 171.0 ($\underline{\text{C}}\text{ONH}$), 167.54 (C-2'), 140.0 (C₁-Ph), 133.87 (C-3'), 131.40 (C₃-Ph), 129.47 (2C₃-Ph), 129.90 (Ph). 61.05 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$), 56.67 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{SO}_2$), 44.89 (C-5'), 44.69 (C-1'), 41.98 ($-\text{CH}_2\text{N}-$), 38.24 ($-\text{CH}_2\text{CO}-$). ИК спектр, ν, cm^{-1} : 3384, 3312, 2926, 1709, 1656, 1305, 1290, 1146, 1085, 749, 736, 689. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 338 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100).

(±)-Этаноламид 5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил уксусной кислоты (39).

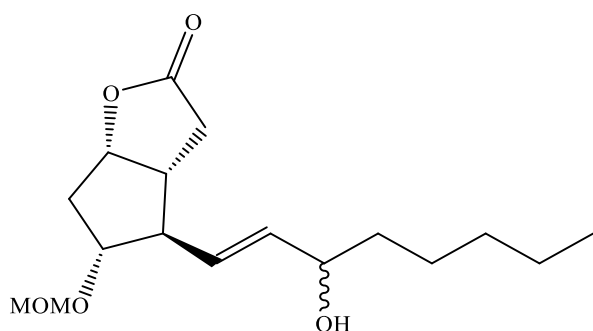


К перемешиваемому раствору **45** (35 мг, 0.11 ммоль) в 10 мл бензола добавили 8 мг гем-дигидропероксида циклогексанона. Через 48 часов реакцию массу упарили, далее хроматографировали на SiO_2 (ПЭ:ЭА). Выделили 19.5 мг амида **39** (Выход 87 %). $R_f=0.35$ (хлороформ- $\text{MeOH}=10:1$). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, Ацетон- d_6) δ : 2.44 (дд, 1H, $J=7.5, 14.7$ Гц, $-\text{CH}_2\text{CO}_2-$), 2.52 (дд, 1H, $J=7.4, 14.7$ Гц, $-\text{CH}_2\text{CO}_2-$), 3.32 (ддд, 2H, $J=1.9, 5.9, 14.3$ Гц, $-\text{CH}_2\text{N}-$), 3.58 (кв, 1H, $J=5.5$ Гц,

-CH₂O-), 3.87 (м, 1H, H-1'), 5.51 (с, 1H, =CH₂), 5.94 (с, 1H, =CH₂), 6.30 (дд, 1H, J=1.7, 5.8 Гц, H-3'), 7.28 (уш.с, 1H, -CONH-), 7.74 (дд, 1H, J=1.8, 5.8 Гц, H-2'). Спектр ЯМР¹³C (125 МГц, Ацетон-d₆) δ: 39.36 (-CH₂CO-), 41.22 (C-1'), 42.03 (-CH₂N-), 61.02 (-CH₂O), 115.68 (=CH₂), 134.16 (C-3'), 145.83 (C-5'), C_q, 162.63 (C-2'), 170.39 (CONH, C_q), 194.94 (CO, C_q, C-4'). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3448, 3312, 3311, 3084, 2924, 2854, 1695, 1633, 1556, 1539, 1456, 1257, 1070, 846. Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 196 [M+H]⁺ (100).

Описание экспериментов к разделу 2.5

(3aR*,4R*,5R*,6aS*)-4-[(1E)-3(R,S)-гидроксиокт-1-ен-1-ил]-5-(метокси-метокси) гексагидро-2H-циклопента [b]фуран-2-он (49).

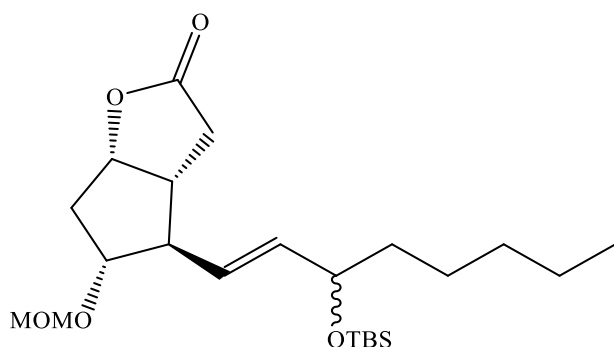


К раствору 650 мг (2.1 ммоль) **48** в MeOH при 0 C⁰ добавили 780 мг (2.1 ммоль) CeCl₃*7H₂O, затем постепенно добавляли 50 мг NaBH₄ (1.31 ммоль), ход реакции контролировали методом ТСХ. По окончании реакции после стандартной

обработки и очистки на SiO₂ получили 569 мг желтого маслообразного соединения **49**, выход 87 %. R_f=0.6 (гексан-этилацетат=10:1). ЯМР¹H (500.13 МГц; CDCl₃) в виде смеси диастереомеров в соотношении 1:1 по C-3' положению : 5.60 (дд, 1H, H-2', CH=CH, J=6.0, 15.5 Гц), 5.52 (дд, 1H, H-1', CH=CH, J=7.0, 15.7 Гц), 4.95 (тд, 1H, H-6a, J=2.36, 7.23 Гц), 4.62 (с, 2H, -OCH₂O-), 4.08 (кв, 1H, H-5, J=6.1 Гц), 3.90 (пентет, 1H, H-3', J=6.1 Гц), 3.35 (с, 3H, CH₃O-), 2.75 (дд, 1H, Ha-7, -CH_{2(a)}CO-, J=9.9, 18.0 Гц), 2.68-2.61 (м, 1H, H-3a), 2.55-2.47 (м, 1H, H-4), 2.44-2.34 (м, 1H, H_b-7, -CH_{2(b)}CO-), 2.08 (ддд, 1H, Ha-1, J=2.8, 6.0, 11.8 Гц), 1.70-1.43 (м, 3H, H-4', H_b-1), 1.41-1.18 (м, 6H, H-5', H-6', H-7'), 0.90 (т, 3H, H-8', J=6.3 Гц). ЯМР¹³C (125.76 МГц; CDCl₃): 176.74 (C_q; -CO₂-), 135.81 (C-2'; CH=CH), 135.71* (C-2'; CH=CH), 129.50 (C-1'; CH=CH); 129.45* (C-1'; CH=CH), 95.75 (-OCH₂O-), 82.98 (C-6a), 82.95* (C-6a), 81.90 (C-5), 72.44 (C-3'), 55.58 (C-4), 54.23 (CH₃O-), 42.42 (C-3a), 42.39* (C-3a), 37.92 (C-1), 37.87* (C-1), 37.40 (C-4'), 37.34* (C-4'), 34.56 (C-7; -CH₂CO-), 31.69 (C-6'), 25.09 (C-5'), 25.05* (C-5'), 22.60 (C-7'), 14.02 (C-8'). *-обозначение

диастереомерных сигналов. ИК-спектр: (ν в см^{-1}): 3459, 2954, 2928, 2855, 1767, 1149, 1039. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 363 $[\text{M}-\text{CH}_3\text{O}+2\text{MeCN}]^+$ (10%), 322 $[\text{M}-\text{CH}_3\text{O}+\text{MeCN}]^+$ (30%), 292 $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}_2+\text{H}_2\text{O}+\text{Na}]^+$ (50%), 274 $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}_2+\text{Na}]^+$ (60%), 233 $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}_2-\text{H}_2\text{O}]^+$ (100%).

(3aR*,4R*,5R*,6aS*)-4-[(1E)-3(R,S)-(трет-бутилдиметилокси)окт-1-ен-1-ил]-5-(метоксиметокси) гексагидро-2H-циклопента[b]фуран-2-он (50).

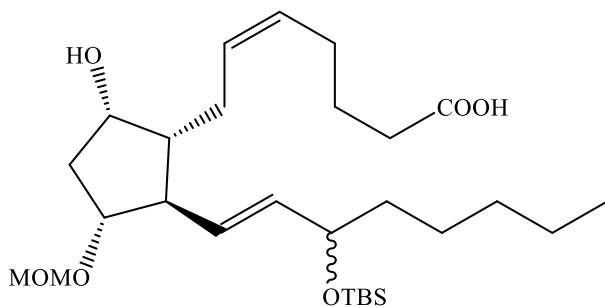


К перемешиваемому раствору **49** 1560 мг (4.08 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 добавили 833 мг (12.24 ммоль) имидазола, затем в один прием добавили 738 мг (4.9 ммоль) TBSCl . По окончании реакции (ТСХ) реакционную массу промыли водой,

органический слой сушили над Na_2SO_4 , отфильтровали, упарили. После очистки на SiO_2 получили 1627 мг маслообразного соединения. выход 86%. $R_f=0.6$ (гексан-этилацетат=5:1). ЯМР¹H (500.13 МГц; CDCl_3): 5.54 (перекрывающиеся дд, 1H, H-2', $\text{CH}=\text{CH}$, $J=3.56, 15.5$ Гц), 5.52 (перекрывающиеся дд, 1H, H-2', $\text{CH}=\text{CH}$ (эпимер), $J=3.8, 15.6$ Гц), 5.42 (перекрывающиеся дд, 1H, H-1', $\text{CH}=\text{CH}$, $J=7.8, 15.7$ Гц), 5.40 (перекрывающиеся дд, 1H, H-1'(эпимер), $\text{CH}=\text{CH}$, $J=8.0, 15.5$ Гц), 4.94 (перекрывающийся тд, 1H, H-6a, $J=2.6, 6.7$ Гц), 4.93 (перекрывающийся тд, 1H, H-6a(эпимер), $J=2.9, 7.0$ Гц), 4.61 (с, 2H, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 4.60 (с, 2H, $-\text{OCH}_2\text{O}-$, (эпимер)), 4.05 (пентет, 1H, H-5, наложение сигналов эпимеров, $J=6.0$ Гц), 3.88 (перекрывающийся кв, 1H, H-3', $J=6.1$ Гц), 3.85 (перекрывающимся кв, 1H, H-3'(эпимер), $J=6.31$ Гц), 3.34 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{O}-$), 3.33 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{O}-$ (эпимер)), 2.74 (дд, 1H, Ha-7, $-\text{CH}_2\text{CO}-$, наложение эпимерных сигналов, $J=10.0, 18.00$ Гц), 2.64 (перекрывающиеся ддд, 1H, H-3a, $J=2.3, 7.4, 9.9$ Гц), 2.61 перекрывающиеся ддд, 1H, H-3a (эпимер), $J=2.5, 7.2, 9.85$ Гц), 2.53-2.46 (м, 1H, H-4 (смесь эпимеров)), 2.47 (дд, 1H, H_b-7, $-\text{CH}_2\text{CO}-$, наложение эпимерных сигналов, $J=2.6$ Гц; $J=18.0$ Гц), 2.39 (перекрывающиеся ддд, 1H, H_b-1, $J=6.6, 8.3, 15.0$ Гц), 2.37 (перекрывающийся ддд, 1H, H_b-1 (эпимер), $J=6.6, 8.3, 15.0$ Гц), 2.07 (перекрывающийся ддд, 1H, Ha-1, $J=2.4, 6.0, 16.0$ Гц), 2.06 (перекрывающийся ддд, 1H, Ha-1 (эпимер), $J=2.19, 6.0, 14.7$ Гц),

1.90-1.25 (м, 8H, H-4', H-5', H-6', H-7'), 0.90-0.80 (м, 3H, H-8' (смесь эписмеров)), 0,88 (с, 9H, (CH₃)₃CSi-), 0.04 (с, 3H; (CH₃)₂Si-). ЯМР¹³C (125.76 МГц; CDCl₃): 176.85 (C_q; CO), 136.56 (C-2'; -CH=CH-), 136.37* (C-2'; CH=CH), 128.06 (C-1'; CH=CH), 128.03* (C-1'; CH=CH), 95.79 (-OCH₂O-; сигнал обоих эписмеров), 83.07 (C-6a), 82.95* (C-6a), 82.00 (C-5), 81.96* (C-5), 72.99 (C-3'), 72.94* (C-3'), 55.55 (CH₃O-; сигнал обоих эписмеров), 54.14 (C-4), 54.09* (C-4), 42.36 (C-3a), 42.31* (C-3a), 38.27 (C-1); 38.25* (C-1), 37.95 (C-4), 37.92* (C-4), 34.54 (C-7; -CH₂CO-), 34.51* (C-7; -CH₂CO-), 31.93 (C-6'), 31.75* (C-6'), 25.87 (CH₃)₃Si-; наложение сигналов эписмеров); 2.94 (C-5'), 24.87* (C-5'), 22.62 (C-7', наложение сигналов эписмеров), 18.25 (C_q; (CH₃)₃Si-; наложение сигналов эписмеров), 14.11 (C-8'), 14.02* (C-8'), -4.30 ((CH₃)₂Si-; наложение сигналов эписмеров), -4.71 ((CH₃)₂Si-), -4.74* ((CH₃)₂Si-). * - обозначение сигналов эписмера по C-3'. ИК-спектр (ν в см⁻¹): 2953, 2927, 2858, 1779, 1471, 1464, 1257, 1028, 837. Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 449 [M+Na]⁺ (40%), 490 [M+Na+MeCN]⁺ (100%).

(Z)-7-{(1R*,2R*,3R*,5S*)-3-(метоксиметокси)-5-гидрокси-2-[(E;3R*,S*)-3-(трет-бутилдиметилсилил)-окси-окт-1-енил]циклопентил} гепт-5-еновая кислота (51).

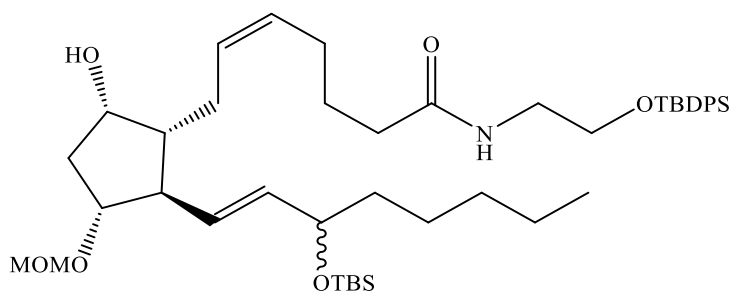


К перемешиваемому раствору 500 мг (1.17 ммоль) лактона **50** в 100 мл CH₂Cl₂, в токе аргона при -78С⁰ по каплям добавили 0.58 мл DIBAL-H (2.94 ммоль), через 1 час, избыток DIBAL-H, нейтрализовали 1 мл MeOH и температуру реакционной массы

довели до комнатной. Часть раствора упарили, осадок отфильтровали на фильтре Шотта, фильтрат сушили над Na₂SO₄, упарили, получили 480 мг сырого лактола, который использовали без дополнительной очистки. К раствору бромфосфониевой соли 518 мг (1.17 ммоль), в THF при -30 С⁰, добавили 3.51 мл (3.51 ммоль) 1М раствора NaHMDS в THF, после 30 минут перемешивания, в один прием добавили раствор 480 мг лактола. По истечении 6 часов перемешивания в раствор добавили 3 мл H₂O. Раствор упарили и экстрагировали Et₂O. Водный слой подкисляли до

$pH=4-5$, экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединённые органические слои сушили над Na_2SO_4 , отфильтровали упарили, полученную сырой остаток далее хроматографировали на SiO_2 . Было выделено 407 мг кислоты **51** (Выход 70 % в пересчете на 2 стадии). Спектр ЯМР¹H (500 МГц, $CDCl_3$, 1:1 смесь двух эписмеров по C-3", согласно интегральной интенсивности синглетов CH_3O -групп при 3.33 и 3.34 соответственно) δ : 5.57-5.49 (м, 1H, H-2", $CH=CH$), 5.48-5.32 (м, 3H, H-1", H-5, H-6, $CH=CH$), 4.64-4.60 (м, 2H, $-OCH_2O-$), 4.13 (кв, 1H, H-5', $J=4.5$ Гц), 4.11-4.03 (м, 1H, H-3"), 3.95-3.88 (м, 1H, H-3), 3.34 (с, 3H, CH_3O-), 3.33 (с, 3H, CH_3O- , эписмер), 2.43 (ддд, 1H, H-2'), $J=10.5, 8.4, 5.2$ Гц), 2.31 (перекрывающийся т, 2H, H-2, $J=7.2$ Гц), 2.32-2.23 (м, 1H, H-1', 2.20-2.03 (м, 4H, H-4, H-7), 1.81 (ддд, 1H, H_a-4 , $J=14.4, 7.2, 2.6$ Гц), 1.68 (пентет, 2H, H-3, $J=7.2$ Гц), 1.54-1.37 (м, 3H, $H_b-4', H-4''$), 1.32-1.25 (м, 6H, H-5", H-6", H-7"), 0.89 (с, 9H, $(CH_3)_3CSiMe_2$), 0.88 (перекрывающийся т, 3H, H-8", $J=6.9$ Гц), 0.01 (с, 6H, $(CH_3)_2Si-$). Спектр ЯМР¹³C (125 МГц, $CDCl_3$; * - обозначение сигналов эписмера) δ : 177.37 (C_q ; CO, C-1), 135.29 (C-2", $CH=CH$), 135.26* (C-2", $CH=CH$), 130.76 (C-1", $CH=CH$), 130.73* (C-1", $CH=CH$), 129.77 (C-5, $CH=CH$), 129.72* (C-5, $CH=CH$), 129.10 (C-6, $CH=CH$), 129.03* (C-6, $CH=CH$), 95.36 ($-OCH_2O-$), 95.28* ($-OCH_2O-$), 82.52 (C-3'), 82.42* (C-3'), 73.49 (C-3"), 73.42* (C-3"), 72.93 (C-5'), 72.76* (C-5'), 55.32 (CH_3O-), 55.27* (CH_3O-), 52.95 (C-2'), 52.93* (C-2'), 50.54 (C-1'), 50.46* (C-1'), 40.73 (C-4'), 38.44 (C-4"), 38.40* (C-4"), 33.81 (C-2), 33.76* (C-2), 31.80 (C-6"), 26.64 (C-4), 26.62* (C-4), 25.90 ($(CH_3)_3CSiMe_2$), 25.56 (C-5"), 25.46* (C-5"), 25.05 (C-7), 24.94* (C-7), 22.64 (C-7"), 18.31 (C_q , $(CH_3)_3CSi-$), 18.28* (C_q , $(CH_3)_3CSi-$), 14.02 (C-8"), -4.28 (C_q , $(CH_3)_2Si-$), -4.75* ($(CH_3)_2Si-$). ИК – спектр, ν , cm^{-1} : 3385, 3057, 2953, 2930, 2857, 1722, 1591, 1437, 1120, 837, 722, 542. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 342 $[M+H-TBSOH-CH_3OCH_2OH-H_2O+MeCN]^+$ (50%), 383 $[M+H-TBSOH-CH_3OCH_2OH-H_2O+2MeCN]^+$ (20%), 579 $[M-CH_3+2MeCN]^+$ (100%).

(Z)-7-{(1R*,2R*,3R*,5S*)-3-(метоксиметокси)-5-гидрокси-2-[(E;3R*,S*)-3-(третбутилдиметилсилил)-окси-окт-1-енил]циклопентил}-N-(2-((третбутилдифениламил)-оксиэтил)-гепт-5-енамид (52).



К перемешиваемому раствору 360 мг (0.725 ммоль) кислоты **51** в растворе сухого CH_2Cl_2 добавили в токе аргона 88 мг (0.725 ммоль) DMAP, далее были добавлены 187

мг (1.08 ммоль) моно-защищенного этаноламина и 165 мг (0.725 ммоль) DCC. Через 12 часов реакционную массу обработали насыщенным раствором NaHCO_3 , экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , отфильтровали, упарили. После хроматографической очистки на SiO_2 было выделено 432 мг амида **52** (Выход 75%). $R_f=0,5$ (ПЭ:ЭА=1:1). Спектр ЯМР¹H (500.13 МГц, Ацетон-d₆, 1:1 смесь двух эпимеров по C-3'', согласно интегральной интенсивности синглетов CH_3O - групп при 3.27 и 3.25 соответственно). δ : 7.69 (дд, 4H, $\text{H}_{\text{орто-Ph}}$, $J=7.9, 1.8$ Гц), 7.48-7.40 (м, 6H, $\text{H}_{\text{мета-Ph}}$, $\text{H}_{\text{пара-Ph}}$), 7.14 (ум. синглет, 1H, $-\text{CONH}-$), 5.53-5.49 (м, 2H, H-1'', H-2'', $\text{CH}=\text{CH}$), 5.46 (дт, 1H, H-6, $\text{CH}=\text{CH}$, $J=11.7, 4.2$ Гц), 5.34 (дт, 1H, H-5, $\text{CH}=\text{CH}$, $J=11.3, 7.3$ Гц), 4.58 (д, 1H, $-\text{OCH}_2(\text{A})\text{O}-$, $J=6.6$ Гц), 4.56 (перекрывающийся д, 1H, $-\text{OCH}_2(\text{A})\text{O}-$, (эпимер), $J = 6.6$ Гц), 4.55 (перекрывающийся д, 1H, $-\text{OCH}_2(\text{B})\text{O}-$, $J=6.6$ Гц), 4.54 (перекрывающийся д, 1H, $-\text{OCH}_2(\text{B})\text{O}-$, (эпимер), $J=6.6$ Гц), 4.16 (кв., 1H, H-5', $J=5.6$ Гц), 4.11-4.06 (м., 1H, H-3''), 3.86 (перекрывающийся тд, 1H, H-3', $J=8.65, 4.3$ Гц), 3.84 (перекрывающийся тд, 1H, H-3', (эпимер), $J=9.0, 4.4$ Гц), 3.74 (т, 2H, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $J=6.0$ Гц), 3.58 (уш.с., $\text{C}_5\text{-OH}$), 3.40 (т, 2H, $-\text{CH}_2\text{N}-$, $J=5.9$ Гц), 3.27 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{O}-$), 3.25 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{O}-$, (эпимер)), 2.47 (дт, 1H, $\text{H}_a\text{-4}'$, $J=14.4, 7.3$ Гц), 2.37-2.21 (м, 2H, H-7), 2.16 (т, H-2, $J=7.5$ Гц), 2.1-2.10 (м, 1H, H-1'), 1.72-1.25 (м, 13H, $\text{H}_b\text{-4}'$, H-3, H-4, H-4'', H-5'', H-6'', H-7''), 1.14 (с, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSiPh}_2$), 0.89 (с, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSiMe}_2$), 0.87 (перекрещивающийся т, 3H, H-8'', $J=6.9$ Гц), 0.08 (с, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}-$), 0.07 (с, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}-$ (эпимер)), 0.06 (с, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}-$), 0.05 (с, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}-$ эпимер). Спектр ЯМР¹³C (125 МГц, Ацетон-d₆, *-обозначение сигналов эпимера) δ : 172.23 (C_q ; -

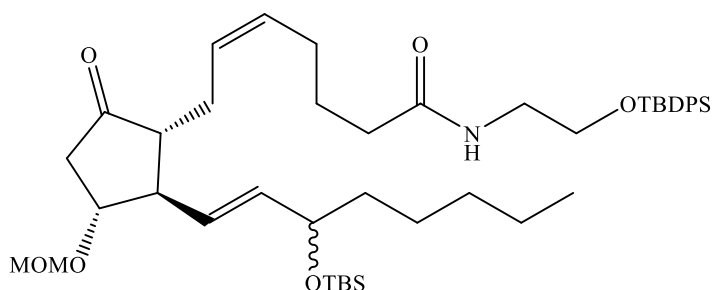
$\underline{\text{CONH-}}$), 135.51 (C-2"), 135.40 (C_{орто}-Ph), 133.54 (C_q, C_{ипсо}-Ph), 131.84 (C-1"), 131.78* (C-1"), 129.76 (C_{пара}-Ph), 129.43 (C-6), 129.37* (C-6), 129.24 (C-5), 129.21* (C-5), 127.78 (C_{мета}-Ph), 95.35 (-OCH₂O-), 95.16* (-OCH₂O-), 81.90 (C-3'), 81.67* (C-3'), 73.44 (C-3"), 73.36*(C-3"), 70.58 (C-5'), 70.52* (C-5'), 62.88 (-OCH₂-), 54.38 (CH₃O-), 54.32* (CH₃O-), 52.55 (C-2'), 52.48* (C-2'), 49.70 (C-1'), 49.66* (C-1'), 41.37 (C-4"), 41.25 (-CH₂NH-), 38.53 (C-4'), 38.49* (C-4'), 35.29 (C-2), 35.28* (C-2), 31.69 (C-6"), 26.69 (C-4), 26.66* (C-4), 26.35 ((CH₃)₃CSiPh₂), 25.66 (C-5"), 25.65* (C-5"), 24.44 ((CH₃)₃CSiMe₂), 24.87 (C-7), 24.85* (C-7), 24.79 (C-3), 22.49 (C-7"), 18.88 (C_q, (CH₃)₃C_{Si}Ph₂), 17.89 (C_q; (CH₃)₃C_{Si}Me₂), 13.47 (C-8"), -4.67 ((CH₃)₂Si), -4.73* ((CH₃)₂Si), -5.34 ((CH₃)₂Si), -5.35* ((CH₃)₂Si). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3440, 3323, 3050, 2954, 2929, 2856, 1652, 1647, 1553, 1254, 1112, 836, 703. Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 662[M-TBSOH]⁺ (100%), 630[M-TBSOH-MeOH]⁺(30%).

2-(трет-бутилдифенилсилилокси)-этанамин (42)



К перемешиваемому раствору этаноламина 3 г (0.049 моль) в сухом MeCN добавили 5.01 г (0.0736 моль) имидазола, затем добавили 14.81 г (0.0539 моль) TBDPSCl. По окончании реакции (TCX) реакционную массу промыли водой, органический слой сушили над Na₂SO₄, отфильтровали, упарили. После очистки на SiO₂ получили 23.9 г маслообразного соединения **42**. выход 98 %. Спектр ЯМР¹H (500 МГц, Ацетон-d₆) δ : 7.63 (дд, 4H, H_{орто}-Ph, J=7.6, 1.4 Гц), 7.41-7.30 (м, 6H, H_{мета}-Ph, H_{орто}-Ph), 3.64 (т, 2H, J=5.1 Гц), 2.77 (т, 2H, J=5.3 Гц), 1.46 (ум. с., -NH₂), 1.02 (с, 9H, (CH₃)₃CSi-). Спектр ЯМР¹³C (125 МГц, Ацетон-d₆) δ : 135.60 (C_{орто}-Ph), 133.74 (C_q, C_{ипсо}-Ph), 129.72 (C_{пара}-Ph), 127.74 (C_{мета}-Ph), 66.24 (-CH₂O-), 44.34 (-CH₂N-), 26.93 ((CH₃)₃CSi-), 19.31 (C_q; (CH₃)₃C_{Si}-). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3377, 9284, 3134, 3070, 2956, 2931, 2894, 2857, 1589, 1472, 1428, 1108, 822, 701, 502. Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 341 [M+H+MeCN]⁺ (100%), 300 [M+H]⁺ (35%), 263 [M+H-Ph+MeCN]⁺ (40%), 222 [M+H-Ph]⁺ (50%).

(z)-7-((1R*,2R*,3R*)-3-(метоксиметокси)-2-[(E;3R*,S*)-3-(третбутилдиметилсилил)-окси-окт-1-енил]-5-оксо-циклопентил}-N-(2-((третбутилдифениламил)-оксиэтил)-гепт-5-енамид (53).

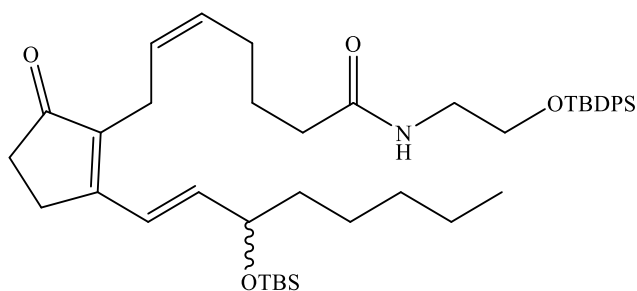


К раствору **52** (160 мг, 0.20 ммоль) в 30 мл CH_2Cl_2 при перемешивании добавили 156 мг (0.36 ммоль) реагента Десса-Мартина. Через 4 часа, реакционная масса была

упарена, остаток очищен на SiO_2 . Получили 148 мг кетона **53** (Выход 93%). $R_f=0,35$ (ПЭ:ЭА =7:3). Спектр ЯМР¹H (500 МГц, Ацетон-d₆, 1:1 смесь двух эпимеров по C-3", согласно интегральной интенсивности синглетов CH_3O - групп при 3.36 и 3.35 соответственно). δ : 7.64 (перекрывающийся дд, 4H, $\text{H}_{\text{орто-Ph}}$, $J=7.7$, 1.8 Гц), 7.36 (перекрывающийся дд, 4H, $\text{H}_{\text{орто-Ph}}$ (эпимер), $J=6.6$, 1.4 Гц), 7.43 (тт, 2H, $\text{H}_{\text{пара-Ph}}$, $J=6.3$, 1.4 Гц), 7.41-7.35 (м, 4H, $\text{H}_{\text{мета-Ph}}$), 5.87 (перекрывающийся т, 1H, $-\text{CONH}$ -, $J=5.7$ Гц), 5.85 (перекрывающийся т, 1H, $-\text{CONH}$ - (эпимер), $J=5.5$ Гц), 5.61 (дд, 1H, H-2", $\text{CH}=\text{CH}$, $J=15.4$, 5.8 Гц), 5.53 (ддд, 1H, H-1", $\text{CH}=\text{CH}$, $J=15.5$, 7.5, 4.4 Гц), 5.46-5.39 (м, 1H, H-6, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.38-5.30 (м, 1H, H-5, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.67 (перекрывающийся д, 1H, $-\text{OCH}_{2(\text{A})}\text{O}-$, $J=6.9$ Гц), 4.65 (перекрывающийся д, 1H, $-\text{OCH}_{2(\text{A})}\text{O}-$ (эпимер), $J=6.8$ Гц), 4.63 (перекрывающийся д, 1H, $-\text{OCH}_{2(\text{B})}\text{O}-$, $J=6.7$ Гц), 4.62 (перекрывающийся д, 1H, $-\text{OCH}_{2(\text{B})}\text{O}-$ (эпимер), $J=6.7$ Гц), 4.16-4.08 (м, 1H, H-3"), 3.95 (пентет, 1H, H-3', $J=8.1$ Гц), 3.75 (т, 2H, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $J=5.1$ Гц), 3.40 (кв, 2H, $-\text{CH}_2\text{N}-$, $J=5.3$ Гц), 3.36 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{O}-$), 3.35 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{O}-$, (эпимер), 2.78 (дт, 1H, H-2'), $J=7.3$, 1.7 Гц), 2.74 (дт, 1H, H-2' (эпимер), $J=7.2$, 1.7 Гц), 2.59 (т, 1H, H-1', $J=8.3$ Гц), 2.56 (т, 1H, H-1' (эпимер), $J=8.2$ Гц), 2.47-2.37 (м, 1H, H_a-4'), 2.34-2.24 (м, 1H, H_b-4'), 2.22-2.02 (м, 6H, H-2, H-4, H-7), 1.73-1.20 (м, 12H, H-3, H-4", H-5", H-6", H-7"), 1.06 (с, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSiPh}_2$), 0.88 (с, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSiMe}_2$), 0.87 (перекрывающийся т, 3H, H-8"), $J=7.1$ Гц), 0.06 (с, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}-$), 0.02 (с, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}-$). Спектр ЯМР¹³C (125 МГц, Ацетон-d₆, *-обозначение сигналов эпимера) δ : 214.69 (C_q , CO, C-5'), 172.74 (C_q , CONH , C-1), 172.70* (C_q , CONH , C-1), 137.15 (C-2", $\text{CH}=\text{CH}$), 137.01*(C-2", $\text{CH}=\text{CH}$), 135.49 ($\text{C}_{\text{орто-Ph}}$), 133.34 (C_q , $\text{C}_{\text{ипсо-Ph}}$),

131.34 (C-1", CH = CH), 131.32*(C-1", CH=CH), 129.86 (C_{пара}-Ph), 128.78 (C-5, CH=CH), 128.69*(C-5, CH=CH), 127.81 (C_{мета}-Ph), 126.19 (C-6, CH=CH), 120.08* (C-6, CH=CH), 96.35 (-OCH₂O-), 96.26* (-OCH₂O-), 77.37 (C-3'), 73.03 (C-3"), 72.98* (C-3"), 62.86 (-CH₂O-), 55.52 (-CH₃O-), 54.04 (C-2'), 53.95* (C-2'), 50.40 (C-1'), 50.19* (C-1'), 45.33 (C-4'), 41.51 (-CH₂N-), 38.40 (C-4"), 38.35* (C-4"), 36.05 (C-2), 31.82 (C-6"), 26.89 ((CH₃)₃CSiPh₂), 26.80 (C-3), 25.89 ((CH₃)₃CSiMe₂), 25.64 (C-4), 25.45* (C-4), 24.95 (C-5"), 24.89* (C-5"), 24.77 (C-7), 24.76* (C-7), 22.65 (C-7"), 19.23 (C_q, (CH₃)₃CSiPh₂), 18.26 (C_q, (CH₃)₃CSiMe₂), 14.04 (C-8"), -4.29 ((CH₃)₂Si), -4.72 ((CH₃)₂Si), -4.75* ((CH₃)₂Si). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3314, 3070, 3052, 3013, 2955, 2930, 2857, 1745, 1652, 1545, 1472, 1428, 1250, 1112, 1050, 703. Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 792 [M⁺] (5%), 660 [M-TBSON]⁺ (100%), 598 [M-TBSON-CH₃OCH₂OH]⁺ (40%).

(±)-(Z)-7-{2-[(E;3R,S)-3-(трет-бутилдиметилсилил)-окси-окт-1-енил]-5-оксоциклопент-1-ил}-N-(2-((трет-бутилдифенилсилил)оксиэтил)-гепт-5-енамид (55).

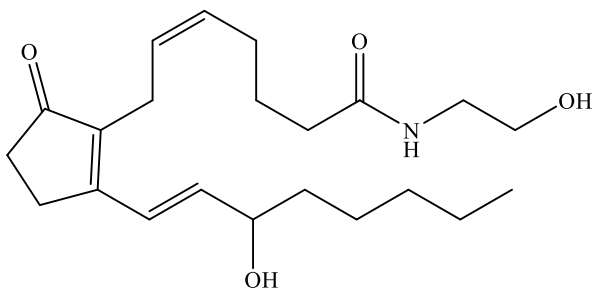


К перемешиваемому раствору 90 мг (0.113 ммоль) кетона **53** в 10 мл PhH, добавили 0.001 мл DBU (0.0113 ммоль) и через 1 час массу упарили, остаток очищали на SiO₂ (ПЭ:ЭА=10:1).

Получили 69 мг целевого соединения **55**. (Выход 83%). R_f=0,35 (ПЭ:ЭА =7:3). Спектр ЯМР¹H (500 МГц, Ацетон-d₆) δ : 7.71 (дд, 4H, H_{орто}-Ph, J=7.6, 1.4Гц), 7.50-7.40 (м, 6H, H_{мета}-Ph, H_{пара}-Ph), 7.15 (уш.с., 1H, -CONH-), 6.91 (д, 1H, H-1", CH=CH, J=15.6 Гц), 6.38 (дд, 1H; H-2", CH=CH, J=15.6, 5.7 Гц), 5.40-5.32 (м, 1H, H-6, CH=CH), 5.30-5.23 (м, 1H, H-5, CH=CH), 4.48 (кв., 1H, H-3", J=5.7Гц), 3.76 (т, 2H, -CH₂O-, J=6.1Гц), 3.42 (т, 2H, -CH₂N-, J=5.9 Гц), 3.00 (д, 2H, H-7, J=6.9 Гц), 2.71-2.65 (м, 2H, H-3'), 2.35-2.28 (м, 2H, H-4'), 2.20-2.15 (м, 2H, H-4), 2.19 (перекрывающийся т., 2H, H-2, J=7.9 Гц), 1.67 (пентет, 2H, H-3, J=7.5 Гц), 1.61-1.54 (м, 2H, H-4"), 1.47-1.33 (м, 2H, H-5"), 1.32-1.27 (м, 4H, H-7", H-6"), 1.04 (с, 9H, (CH₃)₃CSiPh₂), 0.93 (с, 9H, (CH₃)₃CSiMe₂), 0.88 (т, 3H, H-8", J=6.8 Гц), 0.06 (с, 3H, (CH₃)₂Si-), 0.04 (с, 3H, (CH₃)₂Si-). Спектр ЯМР¹³C (125 МГц, Ацетон-d₆) δ : 207.35

(C_q; CO, C-5), 172.01 (C_q; -CONH-, C-1), 163.02 (C_q; C-2'), 141.66 (C-2'', CH=CH), 138.73 (C_q, C-1'), 135.41 (C_{орто}-Ph), 133.60 (C_{ипсо}-Ph), 129.90 (C-6, CH=CH), 129.74 (C_{пара}-Ph), 127.76 (C_{мета}-Ph), 126.80 (C-5, CH=CH), 123.19 (C-1'', CH=CH), 72.80 (C-3''), 62.96 (-CH₂O-), 41.28 (-CH₂NH-), 37.85 (C-4''), 35.24 (C-2), 33.23 (C-4'), 31.68 (C-7''), 26.62 (C-4), 26.36 ((CH₃)₃CSiPh₂), 25.44 (C-3), 25.43 ((CH₃)₃CSiMe₂), 25.37 (C-3'), 24.58 (C-5''), 22.41 (C-6''), 21.04 (C-7), 18.89 (C_q; (CH₃)₃CSiPh₂), 17.91 (C_q, (CH₃)₃CSiMe₂), 13.44 (C-8''), -4.93 ((CH₃)₂Si-), -5.40 ((CH₃)₂Si-). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3342, 3070, 3052, 2956, 2921, 2854, 1692, 1653, 1596, 1471, 1362, 1265, 1109, 738. Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 731 [M+H]⁺ (100%), 599 [M+H-TBSOH]⁺ (100%), 520 [M-TBSOH-C₆H₆]⁺ (30%).

(Z)-7-{[2-[(E;3R,S)-3-окси-окт-1-енил]-5-оксо-циклопент-1-ил]-N-(2-оксиэтил)-гепт-5-енамид (56).



К перемешиваемому раствору **55** (50 мг, 0.068 ммоль) в 10 мл CH₂Cl₂ добавили 11.8 мг (0.068 ммоль) p-TSA·H₂O. После окончания реакции (ТСХ), органический слой промыли водой и сушили над Na₂SO₄,

отфильтровали, упарили. Очисткой остатка на SiO₂ получили 18 мг соединения **56**, выход 71 %. R_f=0.30 (гексан-этилацетат=1:1). Спектр ЯМР¹H (500 МГц, Ацетон-d₆) δ : 7.14 (уш.с., 1H, -CONH-), 6.86 (д, 1H, H-1'', CH=CH, J=15.7 Гц), 6.30 (дд, 1H, H-2'', CH=CH, J = 15.8, 5.1 Гц), 5.30-5.23 (м, 2H, H-5, H-6, CH=CH), 4.36 (ум. с., 1H, CH₂OH), 4.20 (уш.с., 1H, C₃''-OH), 3.90-3.78 (м, 1H, H-3''), 3.45 (т, 2H, -CH₂O-, J = 5.7 Гц), 3.19 (кв., 2H, -CH₂NH-, J=5.6 Гц), 2.90 (д, 2H, H-7, J=6.6 Гц), 2.60-2.55 (м, 2H, H-3'), 2.25-2.16 (м, 2H, H-4'), 2.12 (перекрывающийся т, 2H, H-2, J=7.4 Гц), 2.12-2.04 (м, 2H, H-4), 1.56 (пентет, 2H, H-3, J=7.5 Гц), 1.52-1.42 (м, 2H, H-4''), 1.42-1.15 (м, 6H, H-5'', H-6'', H-7''), 0.78 (т, 3H, H-8'', J=6.9 Гц). Спектр ЯМР¹³C (125 МГц, Ацетон-d₆) δ : 207.55 (C_q; CO, C-5'), 173.10 (C_q; -CONH-, C-1), 163.38 (C_q, C-2'), 142.63 (C-2'', CH=CH), 138.34 (C_q, C-1'), 129.47 (C-6, CH=CH), 126.76 (C-5, CH=CH), 122.58 (C-1'', CH=CH), 71.12 (C-3''), 61.27 (-CH₂O-), 42.09 (-CH₂NH-), 37.25 (C-4''), 35.33 (C-2), 33.32 (C-4'), 31.75 (C-7''), 26.56 (C-4), 25.62 (C-3), 25.39 (C-3'), 25.10 (C-5''), 22.46 (C-

6"), 21.09 (C-7), 13.49 (C-8"). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3345, 3279, 3025, 2926, 2856, 1682, 1699, 1596, 1552, 1371, 1069. Масс-спектр m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100%), 360 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ (100%), 342 $[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ (5%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках диссертационной работы разработан и выполнен полный синтез метилового эфира (\pm)-15-дезоксидеокси- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ с использованием в качестве исходного соединения доступного (\pm)-лактондиола Кори. В подходах к целевой молекуле найден способ селективного деблокирования C₁₁-OTES гидроксифункции в молекуле PGF_{2 α} с разнотипно блокированными гидроксифункциями по 9, 11 и 15 положениям. На завершающих стадиях синтеза найдены условия диастереоспецифичного генерирования $\Delta^{12,14}$ -диеновой системы при переходе PGJ₂ → 15-дезоксидеокси- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂. Общий выход в пересчете на 10 стадий составил 4,6%. На основе (\pm)-метил [5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил] ацетата получен ряд производных – аналогов кросс-сопряженных циклопентеноновых простагландинов (суPG) упрощенной структуры, из которых некоторые проявили цитотоксичность по отношению к ряду линий раковых клеток, что создает определенные перспективы для дальнейшего поиска в их ряду средств противоопухолевого действия. Выполнен полный синтез этаноламида PGB₂ (PMB₂) имеющего самостоятельный интерес в плане изучения его биологической активности. В литературном обзоре диссертации была представлена общая информация о кросс-сопряженных суPG, рассмотрены всевозможные на момент написания работы методы синтеза, а также некоторые аспекты их биологической активности. В целом стоит отметить, что биомедицинским исследованиям посвящено большое количество работ, в то время как количество статей по полному синтезу подобного рода структур и их аналогов – ограничено. Среди рассмотренных в работе кросс-сопряженных суPG особое внимание привлекает этаноламид 15-дезоксидеокси- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ (PMJ₂) селективно индуцирующий апоптоз и гибель раковых клеток в кераноцитах и меланоцитах по сравнению с нераковыми клетками, что создает определенные перспективы в плане создания на его основе лекарственной формы для химиотерапии рака кожи. Не менее привлекательно, направление поиска в ряду суPG - структурно-упрощенных малых аналогов, как это было продемонстрировано на примере метил (5-метилен-4-оксо-циклопент-2-ен-1-ил) ацетата. В связи с этим, дальнейшие исследования будут сосредоточены на указанных направлениях.

ВЫВОДЫ

1. Разработан эффективный путь синтеза метилового эфира 15-дезоксидельта^{12,14}-PGJ₂, исходя из коммерчески доступного (±)-лактондиола Кори. Ключевые стадии подхода включают селективное окисление по Сверну бис-TES-эфира лактондиола Кори, с поэтапным построением вначале верхней α-цепи, а затем нижней ω-цепи, приводящее к получению разнотипно блокированного гидроксипроизводного PGF_{2α}. Последний, через последовательное деблокирование C₁₁-гидроксифункции, окисления-элиминирования, снятие C₁₅-OTBS защитной группы и дегидратацию привел к целевому соединению с общим выходом 4.6 % в 10 стадий. В рамках разработанного синтеза:

-предложен способ селективного гидролиза C₁₁-OTES защитной группы, в присутствии C₁₅-OTBS в системе лимонная кислота-THF-H₂O.

-найден условия диастереоспецифичного генерирования Δ^{12,14}-диеновой системы действием p-TSA в CH₂Cl₂ на завершающей стадии синтеза метилового эфира (±)-15-дезоксидельта^{12,14}-PGJ₂. Предложено объяснение наблюдаемой диастереоспецифичности, заключающееся в протекании реакции через плоский гомоаллильный карбокатион, стабилизирующийся в виде термодинамически выгодного E,E-изомера.

2. Получаемый из доступного (±)-лактондиола Кори метил (5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил)ацетат был протестирован в тиа-реакции Михаэля, где была показана предпочтительность участия в данной реакции экзо циклической двойной связи диенона. На основе данных спектров ЯМР ¹H установлена относительная конфигурация C-1, C-2, C-5 хиральных центров соответствующих бис-аддуктов.

3. На основе хирального (-)-лактондиола Кори были синтезированы оптически активные (+)-метил (5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил)ацетат, его экзоциклический β-монофенилсульфид и сульфен. Исследование цитотоксичности показало, что хиральные соединения в 3-5 раз более активны, чем их соответствующие рацематы в отношении ряда раковых линий. Наилучшие

показатели были выявлены для (+)-метил (5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил)ацетата, который позиционируется как аналог природных суPG «упрощенной» структуры.

4. В рамках поиска более активных производных метил (5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил)ацетата были получены структурные модификаты: а) (\pm)-пропаргильный эфир (5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил)ацетата, ключевые этапы синтеза которого включали в себя получение $\{(1S^*,4R^*S^*,5R^*)\}$ -4-гидрокси-5-фенилтиометилциклопент-2-ен-1-ил}уксусной кислоты, как химически более стабильной платформы для последующих реакций алкилирования пропаргилбромидом и «регенерации» кросс-сопряженной диеноновой системы на завершающих стадиях синтеза; б) (\pm)-этаноламид (5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил)уксусной кислоты, принятый как аналог 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PMJ₂ «упрощенной» структуры. Результаты биоиспытаний полученного пропаргильного производного показали увеличение цитотоксичности в 16 раз по сравнению с метиловым эфиром (\pm)-(5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил)уксусной кислоты в отношении клеток карциномы легкого (A549).

5. Впервые выполнен полный синтез этаноламида (\pm)-простагландина В₂ (PMВ₂). Ключевыми этапами предлагаемого синтетического подхода являются:

– синтез C₁₁, C₁₅-разнотипно блокированного производного PMF_{2 α} , на основе рацемического лактондиола Кори.

– последовательное окисление C₉-ОН гидроксифункции, выдерживание в среде DBU-бензол и деблокирование Si – защитных групп.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

DIBAL-H	гидрид диизобутилалюминия
DMAP	4- <i>N</i> , <i>N</i> -диметиламинопиридин
DMF	диметилформаид
MOM	метоксиметил
<i>m</i> -CPBA	<i>мета</i> -хлорнадбензойная кислота
<i>p</i> -TSA	<i>пара</i> -толуолсульфокислота
RCM	реакция метатезисного циклозамыкания
TBAF	<i>тетра-н</i> -бутиламмония фторид
TBDMS	<i>трет</i> -бутилдиметилсилил
TBDPS	<i>трет</i> -бутилдифенилсилил
TES	триэтилсилил
TMS	триметилсилил
Tf	трифторметансульфонил
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
DIPEA	диизопропилэтиламин
LiHMDS	гексаметилдисилазид лития
NaHMDS	гексаметилдисилазид натрия
KHMDS	гексаметилдисилазид калия
<i>n</i> -BuLi	<i>н</i> -бутил лития
PIDA	фенилиодиацетат
DBU	1,8-диазабициклоцикло [5.4.0] ундец-7-ен

NOE/NOESY	спектроскопия ЯМР ядерного эффекта Оверхаузера
<i>dr</i>	диастереомерное соотношение
MeCN	ацетонитрил
PCC	хлорхромат пиридиния
DMP	Десс-Мартина периодинан
BOC	<i>трет</i> -бутилоксикарбонат
AcOH	уксусная кислота
COX	циклооксигеназа
COSY	гомоядерная корреляционная спектроскопия
cyPG	циклопентеновые простагландины
DABCO	1,4-диазабциклооктан
dba	дибензилиденацетон
DCC	N, N'-дициклогексил карбамоилдиметил
DDQ	2,3-Дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинона
EtOH	этанол
MeOH	метанол
GSH	глутатион
HEK293	клеточная линия эмбриональной почки человека
SH-SY5Y	клеточная линия нейробластомы человека
MCF-7	клеточная линия рака молочной железы
A549	клеточная линия человеческой карциномы легкого
TBAF	фторид тетрабутиламмония
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
TBDPSCI	яретбутил дифенилхлор силан

Ph	фенил
LDA	диизопропиламид лития
Pu	пиридин
TMS	триметилсилил
<i>ee</i>	энантиомерный избыток
ИК	инфракрасное спектроскопия
ТСХ	тонкослойная хроматография
NMO	N-оксид N-метил морфолина
TEMPO	(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил) оксил
ImH	имидазол
TBSCl	трет-бутил диметилсилил хлорид
DMSO	диметилсульфоксид

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dams I., Wasyluk J., Prost M., Kuther A. Prostaglandins and Other Lipid Mediators. 2013. P. 109.
2. Prostaglandins, Leukotrienes and other Eicosanoids / F. Marks, G. Furstenberger. New York: Wiley-VCH, Verlag, 1999.
3. Prostaglandins: biology and chemistry of Prostaglandins and Related Eicosanoids / P. B. Curtis-Prior. Edinburgh; New York: Churchill Livingstone, 1988.
4. Prostaglandins and Leukotrienes: Advances in Eicosanoid Biology / C. D. Funk. DOI 10.1126/science.294.5548.1871 // Science. 2001. V. 294. P. 1871-1875.
5. Prostaglandins and inflammation / E. Ricciotti, G. A. FitzGerald [et al.]. — DOI 10.1161/ATVBAHA.110.207449 // Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011. V. 31, No. 5. P. 986-1000.
6. Prostanoid receptors: structures, properties, and functions / S. Narumiya, A. Sugimoto, F. Ushikubi [et al.]. DOI 10.1152/physrev.1999.79.4.1193 // Physiol Rev. 1999. V. 79. P. 1193–1226.
7. Prostanoid receptors: subtypes and signaling / R. M. Breyer, C. K. Bagdassarian, S. A. Myers, M. D. Breyer [et al.]. DOI 10.1146/annurev.pharmtox.41.1.661 // Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2001. V. 41. P. 661-90.
8. Простагландины и их аналоги в репродукции животных и человека = Prostaglandins and their analogues in animal and human reproduction / Г. А. Толстикова, М. С. Мифтахова, Д. Н. Лазарева [и др.]; [редкол.: У. М. Джемилев, В. А. Кулаковский (отв. ред.) и др.]; Башк. науч. центр Урал. отд-ния АН СССР, Ин-т химии. Уфа: БНЦ УрО АН СССР, 1989. — 402 с.
9. Drug Actions. Basic Principles and Therapeutic Aspects / E. Mutschler, H. Derendorf. Stuttgart: Medpharm Scientific Publishers, 1995. P. 169.
10. Cyclopentenone prostaglandins: New insights on biological activities and cellular targets / D. S. Straus, C. K. Glass [et al.]. DOI 10.1002/med.1006 // Medicinal Research Reviews. 2001. V. 21, No. 3. P. 185–210.

11. The Cyclooxygenase Reaction Mechanism / W. A. Van der Donk, A.-L. Tsai, R. J. Kulmacz [et al.]. DOI 10.1021/bi026938h // *Biochemistry*. 2002. V. 341, No. 52. P. 15451–15458.
12. Biochemistry of prostaglandins A / A. I. Hubich, M. V. Sholukh [et al.]. // *Biochem. Moscow*. 2006. V. 71. P. 229.
13. Cyclopentenone prostaglandin, 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂, is metabolized by HepG2 cells via conjugation with glutathione / E. M. Brunoldi, G. Zanoni, G. Vidari [et al.]. DOI 10.1021/tx700231a // *Chem. Res. Toxicol.* 2007. V. 20. P. 1520.
14. The Anti-inflammatory Prostaglandin 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ Inhibits CRM1-dependent Nuclear Protein Export / K. Uchida, T. Shibata [et al.]. // *Chem. Res. Toxicol.* 2008. V. 21. P. 138.
15. 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ is a ligand for the adipocyte determination factor PPAR gamma / B. M. Forman, P. Tontonoz, J. Chen [et al.]. DOI 10.1016/0092-8674(95)90193-0 // *Cell*. 1995. V. 83, No. 5. P. 803.
16. A prostaglandin J₂ metabolite binds peroxisome proliferator-activated receptor gamma and promotes adipocyte differentiation / S. A. Kliewer, J. M. Lenhard, T. M. Willson [et al.].- DOI 10.1016/0092-8674(95)90194-9 // *Cell*.- 1995.- V. 83, No. 5.- P. 803.
17. 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂ inhibits multiple steps in the NF-kappa B signaling pathway / D. S. Straus, G. Pascual, M. Li [et al.].- DOI 10.1073/pnas.97.9.4844 // *Proc Natl Acad Sci, USA*.- 2000.- V. 97, No. 9.- P. 4844.
18. Evaluation of the stability, bioavailability, and hypersensitivity of the omega-3 derived anti-leukemic prostaglandin: Δ^{12} -PGJ₃ / A. K. Kudva, N. Kaushal, S. Mohinta [et al.]. // *PLOS One*.- 2013.- V. 8.- P. e80622.
19. Antitumor Activity of Δ^7 -Prostaglandin A₁ and Δ^{12} -Prostaglandin J₂ in Vitro and in Vivo / T. Kato, M. Fukushima, S. Kurozumi, R. Noyori [et al.]. // *Cancer Research*. - 1986.- V. 46.- P. 3538.
20. Synthesis of Epoxyisoprostanes: Effects in Reducing Secretion of Pro-inflammatory Cytokines IL-6 and IL-12 / J. Egger, S. Fischer, P. Bretscher [et al.].- DOI 10.1002/anie.201300739 // *Org. Lett.*- 2015.- V. 17.- P. 4340.

21. Synthesis and Biological Investigation of Δ^{12} - Prostaglandin J₃ (Δ^{12} -PGJ₃) Analogues and Related Compounds / K. C. Nicolaou, K. K. Pulukuri, S. Rigol [et al.]- DOI 10.1021/jacs.6b02075 // J. Am. Chem. Soc.- 2016.- V. 138.- P. 6550.
22. Short Total Synthesis of Δ^{12} -Prostaglandin J₂ and Related Prostaglandins. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Macrocyclic Δ^{12} -Prostaglandin J₂ Analogues / K. C. Nicolaou, K. K. Pulukuri, S. Rigol [et al.]- DOI 10.1021/acs.joc.8b03057 // The Journal of Organic Chemistry.- 2019.- V. 84, No. 1.- P. 365.
23. The Eicosapentaenoic Acid Metabolite 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -Prostaglandin J₃ Increases Adiponectin Secretion by Adipocytes Partly via a PPAR γ -Dependent Mechanism / J. Lefils-Lacourtablaise, M. Socorro, A. Géloën [et al.]. // PLOS One. - 2013.- V. 8.- P. e63997.
24. Recent progress in prostaglandin F₂ α ethanolamide (prostamide F₂ α) research and therapeutics / D. F. Woodward, J. W. Wang, N. J. Poloso [et al.]. - DOI 10.1124/pr.112.007088 // Pharmacol Rev.- 2013.- V. 65, No 4.- P. 1135.
25. Synthesis and Evaluation of the Novel Prostamide, 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -Prostamide J₂, as a Selective Antitumor Therapeutic / D. A. Ladin, E. Soliman, R. Escobedo [et al.]. - DOI 10.1158/1535-7163.MCT-16-0484 // Mol Cancer Ther.- 2017.- V. 16, No 5.- P. 838-849.
26. Synthesis of Optically Active Prostaglandin-J₂ and 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin-J₂ / P. W. Sutton, A. Steiner, M. G. Santoro [et al.]. - DOI 10.1055/s-2003-39885 // Synlett. - 2003.- V. 8.- P. 1170.
27. Synthesis of prostacyclin derivatives and their analogs / A. D. Baxter, F. Binns, T. Javed [et al.]. - DOI 10.1039/P19860000889 // Chem. Soc., Perkin Trans. 1.- 1986.- P. 889.
28. The first total synthesis of 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂ and the unambiguous assignment of the C14 stereochemistry / K. M. Brummond, P. C. Sill, H. Chen [et al.]. - DOI 10.1021/ol035590v // Org. Lett.- 2004.- V. 6.- P. 149.
29. The phenyldimethylsilyl group as a masked form of the hydroxy group / I. Fleming, R. Henning, H. E. Plaut [et al.]. - DOI 10.1039/C39840000029 // J. Chem. Soc., Commun. - 1984.- Issue 1.- P. 29.

30. The nature and composition of 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ / K. M. Maxey, E. Hessler, J. MacDonald [et al.]. - DOI 10.1016/s0090-6980(00)00072-1 // Prostaglandins Other Lipid Mediat.- 2000.- V. 62, No 1.- P. 15-21.
31. Albumin-catalyzed metabolism of prostaglandin D₂. Identification of products formed in vitro / F. A. Fitzpatrick, M. A. Wynalda [et al.]. // J. Biol. Chem.- 1983.- V. 258.- P. 1713.
32. Highly efficient total synthesis of Δ^{12} -PGJ₂, 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂, and their analogues / H. P. Acharya, Y. Kobayashi [et al.]. - DOI 10.1016/j.tet.2006.01.051 // Tetrahedron. - 2006.- V. 62.- P. 3329.
33. Total synthesis of Δ^{12} -PGJ₂, 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂, and related compounds / H. P. Acharya, Y. Kobayashi [et al.]. - DOI 10.1016/j.tetlet.2003.11.143 // Tetrahedron Lett. - 2004.- V. 45.- P. 1199.
34. The first practical method for asymmetric epoxidation / T. Katsuki, K. B. Sharpless [et al.]. - DOI 10.1021/ja00538a077 // J. Am. Chem. Soc.- 1980.- V. 102.- P. 5974.
35. A synthetic method for formyl→ethynyl conversion / E. J. Corey, P. L. Fuchs [et al.]. - DOI 10.1016/S0040-4039(01)94157-7 // Tetrahedron Letters. - 1972.- V. 13, Issue 36.- P. 3769.
36. Synthesis of $\Delta^{12,14}$ -15-deoxy-PGJ₁ methyl ester and epi- Δ^{12} -15-deoxy-PGJ₁ / M. Iqbal, Y. Li, P. Evans [et al.]. - DOI 10.1016/j.tet.2004.01.035 // Tetrahedron.- 2004.- V. 60.- P. 2531.
37. Organocobalt complexes. Part II. Reaction of acetylenehexacarbonyldicobalt complexes, (R¹C₂R²)Co₂(CO)₆, with norbornene and its derivatives / I. U. Khand, G. R. Knox, P. L. Pauson [et al.].- DOI 10.1039/P19730000977 // J. Chem. Soc., Perkin Trans. - 1973.- V. 1.- P. 977.
38. The Peterson Olefination Reaction / D. J. Ager // Org. React. - 1990.- P. 38, 1. DOI 10.1002/0471264180.or038.01.
39. New developments in the Peterson olefination reaction / L. F. Van Staden, D. Gravestock, D. J. Ager [et al.]. - DOI 10.1039/A908402I // Chem. Soc. Rev.- 2002.- V. 31.- P. 195.

40. The conjugate addition–Peterson olefination reaction for the preparation of cross-conjugated cyclopentenone, PPAR- γ ligands / M. Iqbal, P. Duffy, P. Evans [et al.].- DOI 10.1039/B814619E // *Org. Biomol. Chem.*- 2008.- V. 6.- P. 4649.
41. Concise and Enantioselective Total Synthesis of 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -Prostaglandin J2 / N.-J. Kim, H. Moon, T. Park [et al.]. - DOI 10.1021/jo101523k // *The Journal of Organic Chemistry.*- 2010.- V. 75, No. 21.- P. 7458-7460.
42. Synthesis of α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds by Palladium(II)-Catalyzed Dehydrosilylation of Silyl Enol Ethers / Y. Ito, T. Hirao, T. Saegusa [et al.].- DOI 10.1021/jo00399a052 // *Journal of Organic Chemistry.* - 1978.- V. 43.- P. 1011-1013.
43. Реакции на полимерных подложках в органическом синтезе = Polymer-supported reactions in organic synthesis : монография / Д. К. Шеррингтон, П. Ходж, Т. Кунитакэ [и др.] ; пер. с англ. В. Б. Иванова.- Москва: Мир: Редакция литературы по химии, 1983.
44. Polymer-assisted solution-phase synthesis and neurite-outgrowth-promoting activity of 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ derivatives / H. Tanaka, T. Hasegawa, N. Kita [et al.]. - DOI 10.1002/asia.200600172 // *Chem Asian J.*- 2006.- V. 1 No 5.- P. 669.
45. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds / N. Miyaoura, A. Suzuki [et al.]. - DOI 10.1021/cr00039a007 // *Chem. Rev.*- 1995.- V. 95, No. 7.- P. 2457–2483.
46. Stereoselective synthesis of arylated (E)-alkenes by the reaction of alk-1-enylboranes with aryl halides in the presence of palladium catalyst / N. Miyaoura, A. Suzuki [et al.]. - DOI 10.1039/C39790000866 // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* - 1979. - P. 866-867.
47. Synthesis and in vitro cytotoxicity of cross-conjugated prostaglandin A and J series and their hydroxy derivatives / R. Zurawinski, M. Mikolajczyk, M. Cieslak [et al.]. - DOI 10.1039/c5ob00550g // *Org. Biomol. Chem.*- 2015.- V. 13.- P. 7000–7012.
48. Phosphororganische Verbindungen, XII. Phosphinoxyde als Olefinierungsreagenzien / L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel [et al.]. - DOI 10.1002/cber.19580910113 // *Chem. Ber.* - 1958.- V. 91, Is. 1.- P. 61.

49. Phosphororganische Verbindungen, XX. Phosphinoxyde als Olefinierungsreagenzien / L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, G. Klahre [et al.]. - DOI 10.1002/cber.19590921017 // Chem. Ber. - 1959. - V. 92. - P. 2499.
50. The Utility of Phosphonate Carbanions in Olefin Synthesis / W. S. Wadsworth, W. D. Emmons [et al.].- DOI 10.1021/ja01468a042 // J. Am. Chem. Soc. - 1961. - V. 83. - P. 1733.
51. Synthesis of the 4-aza cyclopentenone analogue of $\Delta^{12,14}$ -15-deoxy-PGJ₂ and S-cysteine adducts / L. Conway, A. Riccio, M. G. Santoro [et al.]. - DOI 10.1016/j.tetlet.2020.151969 // Tetrahedron Letters.- 2020.- P. 61, 1.
52. Synthesis of Epoxyisoprostanes: Effects in Reducing Secretion of Pro-inflammatory Cytokines IL-6 and IL-12 / J. Egger, S. Fischer, P. Bretscher [et al.]. - DOI 10.1002/anie.201300739 // Org. Lett. - 2015. - V. 17.- P. 4340.
53. A new approach to the synthesis of cross-conjugated cyclopentenone prostaglandins. Synthesis of (\pm)-15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ methyl ester / N. S. Vostrikov, I. F. Lobko, M. S. Miftakhov [et al.]. - DOI 10.1016/j.tetlet.2014.08.096 // Tetrahedron Lett. - 2014. - V. 55. - P. 5622.
54. Development of a new approach for the synthesis of (+)-15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂ methyl ester based on the [2+2]-cycloadduct of 5-trimethylsilylcyclopentadiene and dichloroketene / A. M. Gimazetdinov, A. Z. Al'mukhametova, M. S. Miftakhov [et al.]. - DOI 10.1039/D2NJ01003H // New J. Chem. - 2022. - V. 46. - P. 6708-6714.
55. Chemical F/J-Interconversion in the Prostaglandin Family: From Cloprostenol to Its Δ^{12} -PGJ₂ and 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ / N. S. Vostrikov, V. V. Zagitov, A. N. Lobov [et al.]. - DOI 10.1002/slct.202102556 // Chemistry-Select. - 2021. - V. 6. - P. 11022.
56. 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.]. // Mendeleev Commun. - 2017. - V. 27.- P. 125.
57. Stereo-controlled synthesis of prostaglandins F-2a and E-2 (dl) / E. J. Corey, N. M. Weinshenker, T. K. Schaaf, W. Huber [et al.]. - DOI 10.1021/ja01048a062 // JACS. - V. 91, No 20. - P. 5675-5677.

58. A new approach to the synthesis of chiral blocks for cyclopentanoids / A. M. Gimazetdinov, N. A. Ivanova, M. S. Miftakhov [et al.]. - DOI 10.1177/1934578X1300800725 // *Nat Prod Commun.* - 2013. - V. 8. - P. 981.
59. Fleming I., Au-Yeung B.-W.- DOI 10.1016/0040-4020(81)85036-3 // *Tetrahedron.* - 1981. - V. 37, No 1. - P. 13.
60. A simple and efficient synthesis of enantiomeric (3aRS,4RS,6aSR)-4-hydroxy-3,3a,4,6a-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]furan-1-ones / A. M. Gimazetdinov, S. S. Gataullin, I. S. Bushmarinov, M. S. Miftakhov [et al.]. - DOI 10.1016/j.tet.2012.05.036 // *Tetrahedron.* - 2012. - V. 68. - P. 5754.
61. Enantiopure vicinally trisubstituted all-cis-bis(hydroxymethyl)-cyclopentenols and their derivatives / A. M. Gimazetdinov, A. Z. Al'mukhametov, V. V. Loza [et al.]. - DOI 10.1016/j.mencom.2018.09.033 // *Mendeleev Communications.* - 2018. - V. 28, No. 5. - P. 546–547.
62. An Improved and Efficient Process for the Preparation of (+)-cloprostenol / Y. Chen, H. Yan, H.-X. Chen, J. Weng, G. Lu [et al.]. - DOI 10.1002/chir.22457 // *Chirality.* - 2015. - V. 27, No 6. - P. 392.
63. Thermal reactions of alkyl N-carbomethoxysulfamate esters / E. M. Burgess, H. R. Penton, E. A. Taylor [et al.]. - DOI 10.1021/jo00941a006 // *The Journal of Organic Chemistry.* - 1973. - V. 38, No. 1. - P. 26-31.
64. Asymmetric organocatalysis: an enabling technology for medicinal chemistry / B. Han, X.-H. He, Y.-Q. Liu [et al.]. - DOI 10.1039/D0CS00196A // *Chem. Soc. Rev.* - 2021. - V. 50. - P. 1522-1586.
65. Advances in asymmetric organocatalysis over the last 10 years / SH. Xiang, B. Tan [et al.]. - DOI 10.1038/s41467-020-17580-z // *Nat Commun.* - 2020. - V. 11. - P. 3786.
66. Органический катализ асимметрической альдольной реакции. Катализаторы и реагенты / С. Г. Злотин, А. С. Кучеренко, И. П. Белецкая [и др.].- DOI 10.1070/RC2009v078n08ABEH004040 // *Успехи химии.* - 2009. - Т. 78, Вып. 8. - С. 796–845.
67. New Strategies for Organic Catalysis: the first Highly Enantioselective Organocatalytic Diels-Alder Reaction / K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C.

- MacMillan [et al.]. - DOI 10.1021/ja005517p // J. Am. Chem. Soc. - 2000. - V. 122.- P. 4243-4244.
68. New Strategies for Organic Catalysis: The First Enantioselective Organocatalytic 1,3-Dipolar Cycloaddition / W. S. Jen, J. J. M. Wiener, D. W. C. MacMillan [et al.]. - DOI 10.1021/ja005517p // JACS. - 2000. - V. 122. - P. 9874-9875.
69. New Strategies in Organic Catalysis: The First Enantioselective Organocatalytic Friedel-Crafts Alkylation / N. A. Paras, D. W. C. MacMillan [et al.].- DOI 10.1021/ja015717g // J. Am. Chem. Soc. - 2001. - V. 123. - P. 4370-4371.
70. Enantioselective Organocatalytic Indole Alkylations. Design of a New and Highly Effective Chiral Amine for Iminium Catalysis / J. F. Austin, D. W. C. MacMillan [et al.]. // JACS. - **2002**. - V. 124. - P. 1172-1173.
71. Proline-catalyzed asymmetric reactions / B. List [et al.]. - DOI 10.1016/S0040-4020(02)00516-1 // Tetrahedron. - 2002. - V. 58. - P. 5573–5590.
72. Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions / B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas [et al.]. - DOI 10.1021/ja994280y // J. Am. Chem. Soc. - 2000. - V. 122, Is.10. - P. 2395–2396.
73. Asymmetric organocatalysis / J. Seayada, B. List [et al.]. - DOI 10.1039/B415217B // Org. Biomol. Chem. - 2005. - V. 3. - P. 719-724.
74. 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. Pelss, N. Gandhamsetty, J. R. Smith [et al.]. - DOI 10.1002/chem.201802498 // Chemistry-A European Journal. - 2018. - V. 24, No. 38. - P. 9542-9545.
75. Stereocontrolled organocatalytic synthesis of prostaglandin PGF_{2 α} in seven steps / G. Coulthard, W. Erb, V. K. Aggarwal [et al.]. - DOI 10.1038/nature11411 // Nature.- 2012. - V. 489 (7415). - P. 278-281.
76. The formal synthesis of (+)-15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂ by utilizing SmI₂-promoted intramolecular coupling of bromoalkynes and α,β -unsaturated esters / K. Takahashi, Y. Arai, M. Ikegami-Kawai, T. Honda [et al.]. - DOI 10.1016/j.tet.2020.131148 // Tetrahedron. - 2020. - V. 76, No. 19. - P. 131-148.

77. Enantioselective Synthesis of 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -Prostaglandin J₂ / J. Li, B. M. Stoltz, R. H. Grubbs [et al.]. - DOI 10.1021/acs.orglett.9b04198 // *Org. Lett.* - 2019. - V. 21, Issue 24. - P. 10139–10142.
78. 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 // *Journal of the American Chemical Society.* - 2019. - V. 141, No 1. - P. 154-158.
79. Enantioselective Synthesis of 4-Heterosubstituted Cyclopentenones / K. Ulbrich, P. Kreitmeier, T. Vilaivan, O. Reiser [et al.]. - DOI 10.1021/jo400409f // *The Journal of Organic Chemistry.* - 2013. - V. 78, No. 8. - P. 4202-4206.
80. 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.]. // *Chem. Eur. J.* - 2016. - V. 22. - P. 8559.
81. Synthesis and Biological Investigation of Aⁱ²- Prostaglandin J₃ (Aⁱ²-PGJ₃) Analogues and Related Compounds / K. C. Nicolaou, K. K. Pulukuri, S. Rigol [et al.]. - DOI 10.1021/jacs.6b02075 // *J. Am. Chem. Soc.* - 2016. - V. 138. - P. 6550-6560.
82. Short Total Synthesis of Δ^{12} -Prostaglandin J₂ and Related Prostaglandins. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Macrocyclic Δ^{12} -Prostaglandin J₂ Analogues / K. C. Nicolaou, K. K. Pulukuri, S. Rigol [et al.]. - DOI 10.1021/acs.joc.8b03057 // *The Journal of Organic Chemistry.* - 2019. - V. 84, No. 1. - P. 365.
83. Lanthanides in organic chemistry. 1. Selective 1,2 reductions of conjugated ketones / J. L. Luche [et al.]. - DOI 10.1021/ja00475a040 // *J. Am. Chem. Soc.* - 1978. - V. 100, No 7. - P. 2226–2227.
84. Asymmetric functionalization of bicycloalkenes by catalytic enantioselective hydrosilylation / Y. Uozumi, S.-Y. Lee, T. Hayashi [et al.]. - DOI 10.1016/S0040-4039(00)60868-7 // *Tett. Lett.* - 1992. - V. 33. - P. 7185.
85. The phenyldimethylsilyl group as a masked hydroxy group / I. Fleming, B.-W. Au-Yeung, R. Henning [et al.]. - DOI 10.1039/P19950000317 // *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1.* - 1995. - P. 317.
86. Chemical Implications for Antitumor and Antiviral Prostaglandins: Reaction of Δ^7 -Prostaglandin A₁ and Prostaglandin A₁ Methyl Esters with Thiols / M. Suzuki, M.

- Mori, T. Niwa [et al.]. - DOI 10.1021/ja9628359 // J. Am. Chem. Soc. - 1997. - V. 119, Is. 10. - P. 2376–2385.
87. Cross-Conjugated Cyclopentenone Prostaglandins. Recent Advances / V. V. Loza, A. M. Gimazetdinov, M. S. Miftakhov [et al.]. - DOI 10.1134/S1070428018110015 // Russian Journal of Organic Chemistry. - 2018. - V. 54. - P. 1585–1629.
88. Prostanoids: XXX. Prostaglandin $F_{2\alpha}$ Analogs Based on 11-Deoxy-B-homoprostanoic Acid / M. S. Miftakhov, M. E. Adler, G. A. Tolstikov [et al.]. // J. Org. Chem. USSR. - 1990. - V. 26. - P. 1476
89. New α -methylidenecyclopentenone block from Corey lactone diol / A. M. Gimazetdinov, L. A. Khalfitdinova, M. S. Miftakhov [et al.]. - DOI 10.1016/j.mencom.2013.11.005 // Mendeleev Communications. - 2013. - V. 23, No 6. - P. 321–322.
90. Acetylenic anticancer agents / A. Siddiq, V. Dembitsky [et al.]. - DOI 10.2174/187152008783497073 // Med. Chem. - 2008. - V. 8. - P. 327-337.
91. Ott I., Kicher B., Dembinsky R., Just R. Expert Opin. Ther. Pat.2008,18,327-337. DOI- 10.1517/13543776.18.3.327.
92. Lanthanides in organic chemistry. 1. Selective 1,2 reductions of conjugated ketones / J. L. Luche [et al.]. - DOI 10.1021/ja00475a040 // J. Am. Chem. Soc. - 1978. - V. 100, No. 7. - P. 2226–2227.
93. Recent progress in prostaglandin $F_{2\alpha}$ ethanolamide (prostamide $F_{2\alpha}$) research and therapeutics / D. F. Woodward, J. W. Wang, N. J. Poloso [et al.]. - DOI 10.1124/pr.112.007088 // Pharmacol Rev. - 2013. - V. 65, No 4. - P. 1135.
94. Synthesis and Evaluation of the Novel Prostamide, 15-Deoxy, $\Delta^{12,14}$ -Prostamide J_2 , as a Selective Antitumor Therapeutic / D. A. Ladin, E. Soliman, R. Escobedo [et al.]. - DOI 10.1158/1535-7163.MCT-16-0484 // Mol Cancer Ther. - 2017. - V. 16, No 5. - P. 838-849.
95. A new oxidation process. Transformation of gem-bishydroperoxides into esters / Terent'ev A. O., Platonov M. M., Kutkin A. V. - DOI 10.2478/s11532-006-0012-6 // Cent. Eur. J. Chem. - 2006. - V. 4. - P. 207–215.
96. Установление строения диастереомеров бис-аддуктов Михаэля из реакции метил (5-метилен-4-оксо-циклопент-2-ен-1-ил) ацетата с этилмеркаптаном /

- Н.С. Востриков, З.Р. Макаев, Ю.Н. Биглова, А.Н. Лобов, Л.В. Спирихин, М.С. Мифтахов. - DOI 10.1134/S1070428019030096 // Журнал органической химии. – 2019. – Т. 55. – № 3. – С. 386-390.
97. Simple antitumor model compounds for cross-conjugated cyclopentenone prostaglandins / N.S. Vostrikov, L.V. Spirikhin, A.N. Lobov, A. M. Gimazetdinov, Z.R. Zileeva, Y.V. Vakhitova, Z.R. Macaev, K.K. Pivnitsky, M.S. Miftakhov. - DOI 10.1016/j.mencom.2019.07.003 // Mendeleev Communications. – 2019. – V. 29. – № 4. – P. 372-374.
98. Метил[(S)-(5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил)] ацетат как легкодоступная фармакологически важная субъединица кросс-сопряженных циклопентеноновых простагландинов / Н.С. Востриков, З.Р. Макаев, В.В. Загитов, М.С. Мифтахов. - DOI 10.1007/s11172-020-2796-5 // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2020. – № 3. – С. 547-551.
99. Синтез пропаргилового эфира (\pm)-(5-метилен-4-оксопент-2-ен-1-ил) уксусной кислоты / З.Р. Макаев, Н.С. Востриков, М.С. Мифтахов. – DOI 10.31857/S051474922211009X // Журнал органической химии. – 2022. – Т. 58. – №11. – С. 1207-1213.
100. A facile synthesis of (\pm)-15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂ methyl ester / Z.R. Macaev, N.S. Vostrikov, N.K. Selezneva, M.S. Miftakhov. - DOI 10.1016/j.mencom.2023.06.012 // Mendeleev Communications. – 2023. – V. 33. – P. 479-480.
101. Синтез этаноламида (\pm)-5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил уксусной кислоты / З.Р. Макаев, Н.С. Востриков, А.М. Гимазетдинов, Н.К. Селезнева, М.С. Мифтахов. - DOI 10.1007/s11172-023-4043-3 // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2023. – Т. 72. – № 10. – С. 2425-2430.
102. Некоторые аспекты синтеза и модифицирования кросс-сопряженных циклопентеноновых простагландинов / А.М. Гимазетдинов, В.В. Загитов, З.Р. Макаев, Н.С. Востриков, М.С. Мифтахов. - DOI 10.1007/s11172-023-4026-4 // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2023. – Т.72. – № 10. – С. 2281-2296.