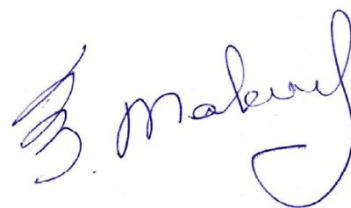


На правах рукописи



МАКАЕВ ЗАЙНУТДИН РАМИЛЕВИЧ

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

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата химических наук

Уфа – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении Уфимском федеральном исследовательском центре Российской академии наук (в лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (УФИХ УФИЦ РАН)).

Научный руководитель:	Мифтахов Мансур Сагарьярович доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией синтеза низкомолекулярных биорегуляторов Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук
Официальные оппоненты:	Злотский Семён Соломонович доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой общей, аналитической и прикладной химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет» (УГНТУ) Латыпова Эльвира Разифовна доктор химических наук, доцент, профессор кафедры органической и биорганической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский университет науки и технологий» (УУНиТ)
Ведущая организация:	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН) (г. Москва)

Защита диссертации состоится «16» сентября 2026 года в 11.00 на заседании диссертационного совета 24.1.218.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по адресу: 450054, Республика Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 69 (УФИХ УФИЦ РАН, зал заседаний). Тел./факс: (347) 2356066. E-mail: dissovetioh@mail.ru.

Отзывы на автореферат направлять по адресу: 450075, Республика Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 141.

С диссертацией и авторефератом диссертации можно ознакомиться в научной библиотеке Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук и на официальном сайте Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (ufaras.ru) по адресу: http://ufaras.ru/wp-content/uploads/2026/05/MakaevZR_Dissertaciya.pdf

Автореферат разослан «__» _____ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор химических наук, доцент



Травкина О.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 биорегуляторов 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 закате XX века была открыта цитотоксичность кросс-сопряжённых циклопентеноновых простагландинов (сuPG). Среди них особое внимание заслуживают кросс-сопряжённые циклопентеновые PG и простамиды (PM): 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ и 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -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, антивирусные 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-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -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, эптоилонов 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 сuPG 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 сuPG топологии более простого строения. В данной работе предлагается простой и практичный синтез рацемического метилового эфира 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂, также выполнен синтез α,ω -динораналогов кросс-сопряжённых

циклопентеноновых PG оригинальной структуры. Для 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PMJ₂ известны единичные примеры статей по синтезу и изучению противораковой активности.

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

Задачи работы:

1. Выполнить синтез производного PGF_{2 α} 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-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂.

2. Разработать условия селективного деблокирования силановой защитной группы при C-11 в бис-силановых предшественниках PGF_{2 α} .

3. Разработать эффективный способ формирования $\Delta^{12,14}$ -кросс-сопряженной диеновой системы на пути к целевой молекуле метилового эфира (\pm)-15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂.

4. Получение аналогов кросс-сопряженных циклопентеновых 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-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ 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 C-11 с сохранением TBS-группы при C-15. Найден способ диастереоспецифичного формирования E,E- $\Delta^{12,14}$ диеновой системы на завершающей стадии полного синтеза целевого простагландина. В рамках поиска аналогов кросс-сопряженных суPG 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 (1S*,5R*) 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-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -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-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -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 пропаргильного эфира, для

которых была выявлена цитотоксическая активность как по отношению к условно нормальным, так и раковым клеточным линиям. В ходе разработки подхода к 15-дезоксидельта^{12,14}-PML₂ из лактондиола Кори было выявлено альтернативное направление на этапе генерирования сопряженной диеноновой системы, приводящее к новому этаноламиду PML₂.

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 (±)-15-дезоксидельта^{12,14}-PGL₂ с использованием в подходе собственных оригинальных методических разработок.
2. Изучение тиа-реакции Михаэля с участием (±)-метил-[5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил] ацетата.
3. Проведение направленного синтеза этаноламида (±)-[5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил] уксусной кислоты и пропаргилового эфира (±)-[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 PML₂.

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 молодежной 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 молодежной 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 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.

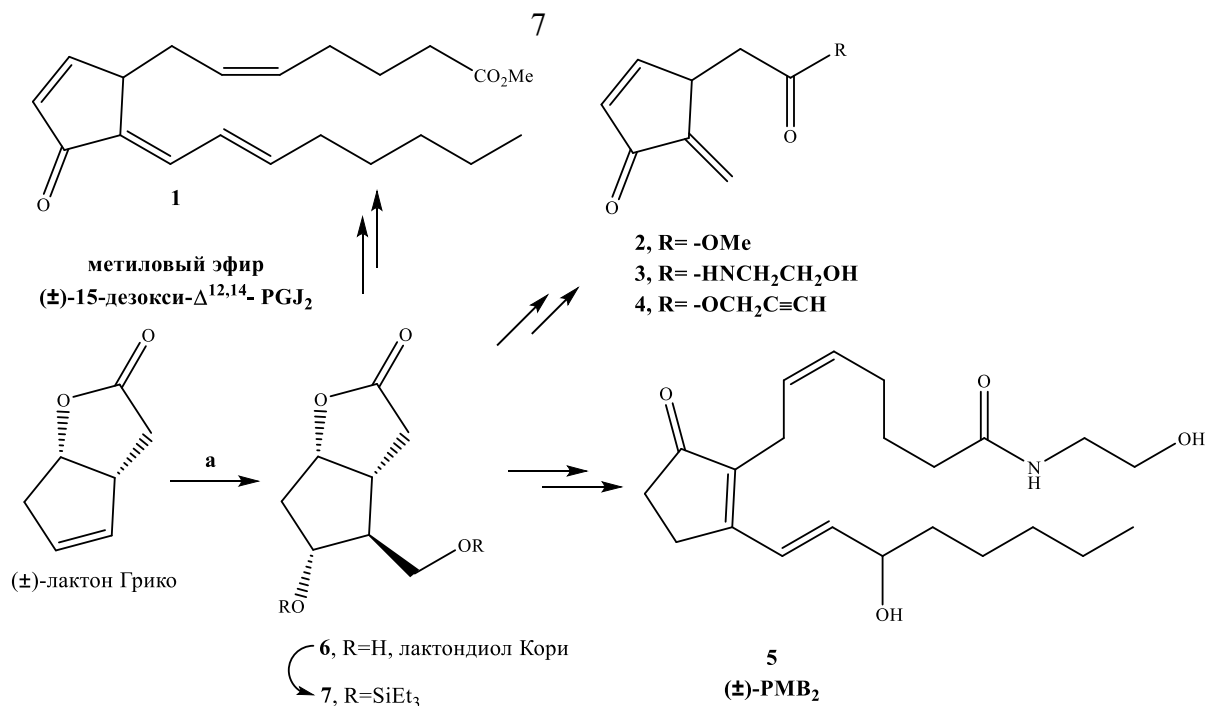
Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 144 страницах машинописного текста, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов, списка сокращений и списка литературы (102 наименования). Диссертация содержит 64 схемы, 21 рисунок,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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты данной диссертационной работы изложены в трех основных разделах. Во **введении** к диссертации обоснована актуальность научного исследования, определены цели диссертационной работы. Глава 1 «**Литературный обзор**» посвящена синтезу и изучению цитотоксических свойств кросс-сопряженных циклопентеноновых простагландинов J-типа и их аналогов. Приведены данные по цитотоксичности, а также для ряда случаев рассмотрены зависимости структура-активность. Собранный материал полезен при планировании и реализации проектов полного синтеза перекрёстно сопряжённых суPG, а также поиска в их ряду высокоактивных аналогов. В главе 2 – «**Обсуждение результатов**» представлены результаты выполненного исследования. Глава 3 «**Экспериментальная часть**» содержит методики синтеза и физико-химические характеристики полученных соединений.

В ряду простагландинов (PG) – кросс-сопряженные циклопентеновые простагландины (суPG) привлекают внимание не только своеобразием структуры, но и отличающимся от классических PG профилем проявляемой ими биоактивности. Из числа кросс-сопряженных суPG наиболее изучен и востребован 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландин J₂ (15-d-PGJ₂), известный лиганд-агонист PPAR_γ-рецепторов ядра, ответственных за транскрипцию генов, запуск апоптоза, репликацию вирусов, модуляцию воспалительных процессов и др. Высокоэлектрофильный суPG, как мощный акцептор Михаэля реагирует с SH-группами протеинов ядра, нарушая, тем самым, их биохимические функции, что, в итоге, и является предопределяющим фактором в проявлении биоактивности. Отметим, что в отличие от большинства провоспалительных простагландинов, 15-d-PGJ₂ проявляет противовоспалительные свойства. Целью данной работы является разработка метода и синтез метилового эфира (±)-15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландина J₂ (**1**) (Рисунок 1), его упрощенной структуры аналогов **2,3,4** с последующим *in vitro* исследованием их цитотоксических свойств, а также синтез этаноламида PGB₂ (PMB₂).

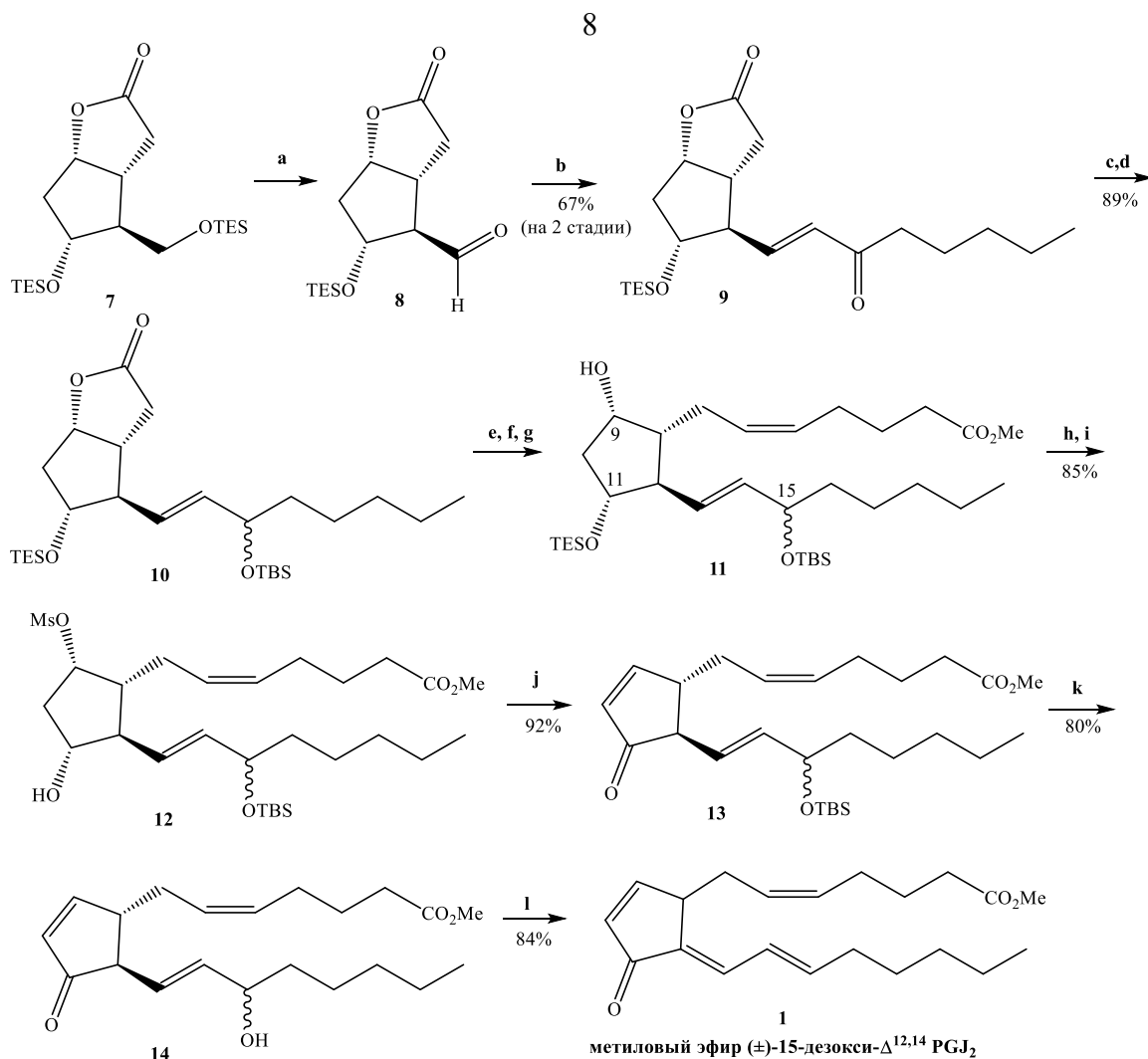


а: Мифтахов М.С., Валеев Р.А., Востриков Н.С., Ахметвалеев Р.Р., Толстикова Г.А., ЖОрХ (1989), Т.20, вып.1., с.221-222.

Рисунок 1 – Структуры метилового эфира (\pm)-15-дезоксиде- $\Delta^{12,14}$ -простагландин J₂ (1), аналогов 2-4 и PMB₂ (5)

1 Полный синтез метилового эфира (\pm)-15-дезоксиде- $\Delta^{12,14}$ -простагландин J₂

В предполагаемой схеме вначале бис-ТЭС-эфир **7** ввели в ранее разработанную в лаборатории [М.С. Мифтахов, М.Е. Адлер, Г.А. Толстикова, ЖОрХ 1990, ч.26. стр. 1476] последовательность реакций селективного окисления реагентом Сверна и олефинирования по Хорнеру-Водсворту-Эммонсу с диметил-2-оксогептилфосфонатом, которые приводили к енону **9** (Схема 1). Последующие стадии цератного ($\text{NaBH}_4\text{-CeCl}_3$) восстановления кето-группы енона **9** и защита аллилового гидроксила в виде ТБС-эфира, привели к лактону **10**. При построении α -цепи PG, лактон **10** восстановили $i\text{-Bu}_2\text{AlH}$ до лактола, который олефинированием илидом из трифенилфосфониевой соли 5-бромпентановой кислоты, превратили в соответствующую кислоту и далее в метиловый эфир **11**. После мезилирования C₉-ОН группы **11**, селективного гидролиза ТЭС- защитной группы при С-11, дальнейшим окислением C₁₁-ОН функции в **12** системой $\text{PhI}(\text{AcO})_2\text{-TEMPO}$, получили производное PGJ₂ **13**. На завершающем этапе, после гидролиза силильной защитной группы в **13**, образовался метиловый эфир PGJ₂ **14**, который в среде $p\text{-TSA-CH}_2\text{Cl}_2$ гладко трансформировался в целевой **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 1 – Синтез метилового эфира (±)-15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂

Следует отметить, что наблюдаемая на этапе генерирования (переход **14**→**1**) диеноновой системы диастереоизомерная чистота вероятно объясняется протеканием реакции через плоский гомоаллильный карбокатион **A** (Схема 2), что нивелирует возможное влияние изомерии в гидроксинесущем центре и образуется термодинамически выгодный *E,E*-изомер **1**.

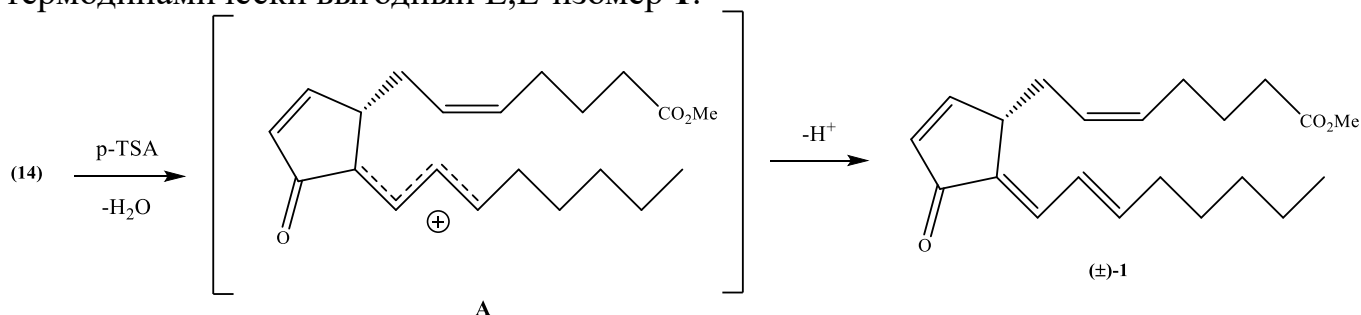


Схема 2 – Предполагаемое образование гомоаллильного карбокатиона **A** в переходе **14** → **1**

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

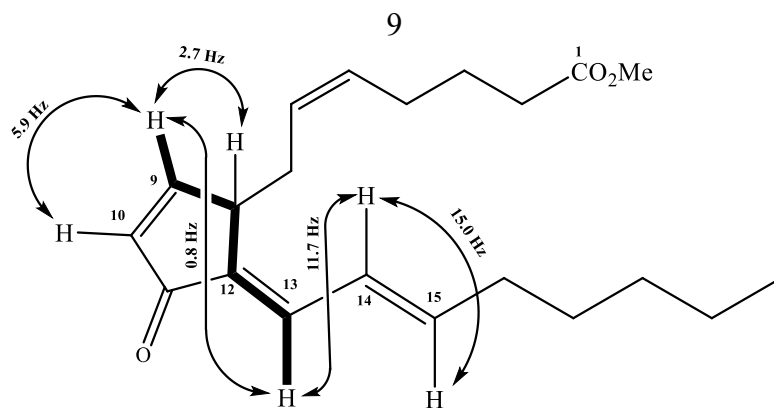


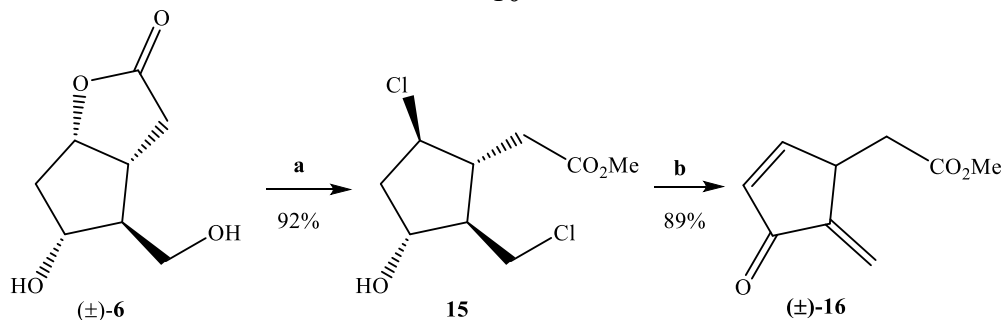
Рисунок 2 – Некоторые значения спин-спиновых взаимодействий в **1**

Так, при анализе тонкого расщепления сигналов (Рисунок 2) было выявлено наличие дальнедействующего спин-спинового взаимодействия ($^5J_{H9-H13}=0.8\text{ Гц}$) 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 $^3J_{H14-H13}=11.7\text{ Гц}$, свидетельствует о s-трансoidной конфигурации связи при $C_{13}-C_{14}$, кроме того имеется «обратное» спин-спиновое взаимодействие ($^3J_{H13-H14}=11.7\text{ Гц}$) атома H-13 резонирующего при $\delta=6.83$ м.д. в виде дублета дублетов. Вторая вицинальная константа атома H-14 равная 15.0 Гц ($^3J_{H14-H15}$), указывает на E-конфигурацию двойной связи $C_{14}-C_{15}$.

В целом, разработанный подход к синтезу метилового эфира (\pm)-15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PG₂ (**1**) базируется на использовании традиционных в химии простагландинов методологий и реагентов. Здесь заслуживает внимания переход **7**→**9** с использованием предложенного авторами [М.С. Мифтахов, М.Е. Адлер, Г.А. Толстикова, ЖОрХ–1990–ч.26.– С. 1476] метода селективного окисления TMS- и TES-эфиров, позволившего существенно сократить число стадий из лактондиола Кори к енону **9**, а так-же метод селективного гидролиза TES- эфира при C_{11} , в присутствии TBS-эфира при C_{15} (переход **11**→**12**). Найдены условия диастереоспецифичного генерирования диеновой системы в переходе **14**→**1**. Предлагаемая схема синтеза проста и пригодна для масштабирования и наработки хиральных α - и ω -модифицированных аналогов. Несмотря на высокие антираковые свойства, присущие кросс-сопряженным суPG, 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 последующие разделы данной работы.

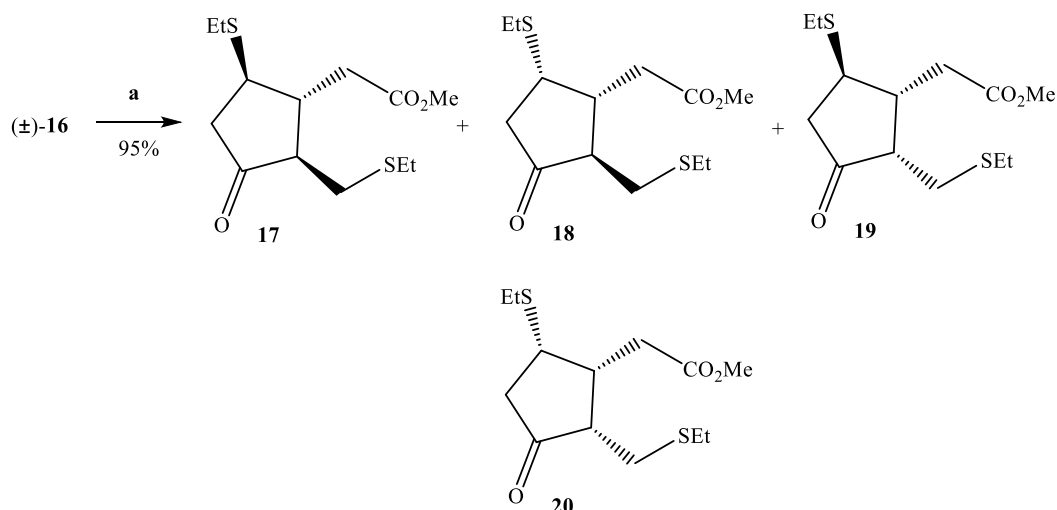
2 Простые модели для кросс-сопряженных циклопентеноновых простагландинов и их противоопухолевая активность.

С целью поиска стабильных аналогов простагландинов более простого строения первоначально внимание было сосредоточено на ранее полученном в лаборатории [А.М. Gimazetdinov, L.A. Khalitdinova, M.S. Miftakhov, Mendeleev Communications. – 2013. – V. 23. – No 6. – P. 321-322, DOI:10.1016/j.mencom.2013.11.005] рацемическом экзометиленциклопентеноне (\pm)-**16** (Схема 3), который содержит в α,ω -динор варианте кросс-сопряженный циклопентеноновый фрагмент, что и предопределяет его антираковый потенциал.



Реагенты и условия: а. SOCl_2 , MeOH , $0\text{ }^\circ\text{C}$; б. Реагент Джонса, 1.5 ч.
 Схема 3 – Получение диенона (±)-16

Учитывая, что циклопентеноновые простагландины проявляют биологическую активность за счет ковалентного связывания по Михаэлю с $-\text{SH}$ и $-\text{NH}_2$ группами белков и нуклеиновых кислот, первоначально диенон (±)-16 был протестирован в реакциях с тиолами. Так, при взаимодействии соединения 16 в растворе CH_2Cl_2 с избытком EtSH в присутствии Et_3N (Схема 4), наблюдается преимущественное образование термодинамически более выгодного 17, а также минорных диастереомеров 18 и 19 в соотношении 5:1:0.8 (согласно ЯМР ^1H , по интегральной интенсивности сигналов OMe). Аддукт 20, являющийся *all-cis* изомером, обнаружен не был.



Реагенты и условия: а. EtSH (избыток), Et_3N , CH_2Cl_2 , $20\text{ }^\circ\text{C}$.
 Схема 4 – Синтез бисульфидов 17-19

Установлено, 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 (Рисунок 3). Псевдоаксиальное расположение протона Н-5 подтверждает и величина вицинальной КССВ с одним из протонов при С-4, равная 10.6 Гц. Таким образом, соединение 17 имеет *транс*-, *транс*-конфигурацию с псевдоэкваториальной ориентацией заместителей.

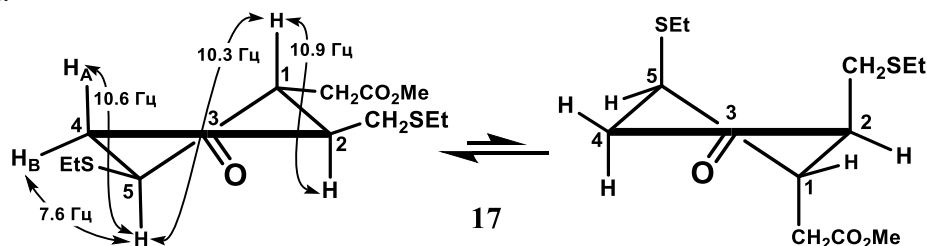


Рисунок 3 – Конформационное равновесие диастереомера 17

Для соединения **18** значение КССВ ${}^3J_{1-2} = 11.1$ Гц указывает на *транс*-диаксиальное расположение протонов Н-1 и Н-2 (Рисунок 4). Величина же КССВ протонов Н-1 и Н-5 ${}^3J_{1-5} = 5.8$ Гц свидетельствует о *цис*-расположении. С учетом этих данных стереоизомеру приписана структура **18** с *транс*-, *цис*-конфигурацией заместителей. Псевдоэкваториальное расположение протона Н-5 подтверждает малые величины КССВ этого протона с протонами при С-4 углеродном атоме равным 5.6 и 2.8 Гц.

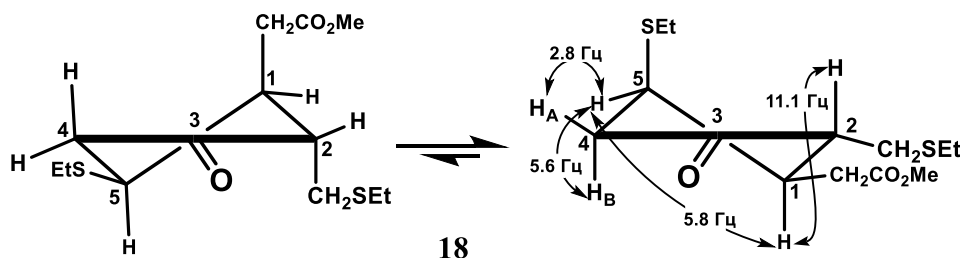


Рисунок 4 – Конформационное равновесие диастереомера **18**

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 (Рисунок 5). 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.

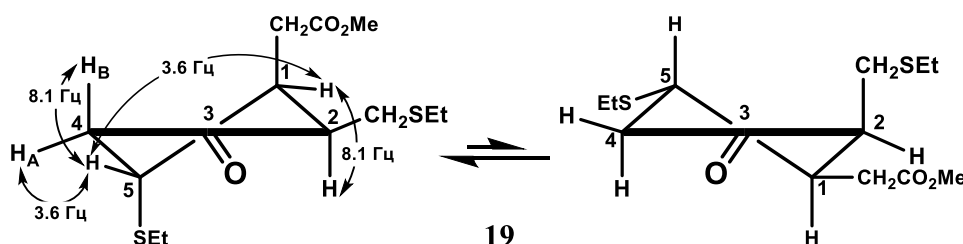


Рисунок 5 – Конформационное равновесие диастереомера **19**

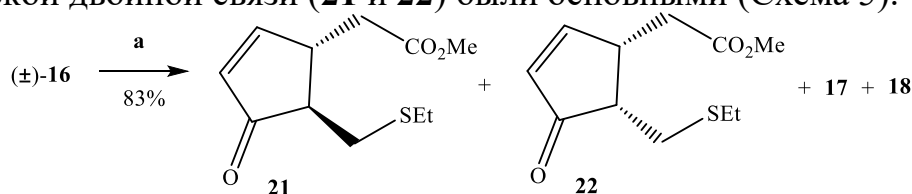
Химические сдвиги циклических углеродных атомов в спектре ЯМР ${}^{13}\text{C}$ (Таблица 1) подтверждают найденное расположение заместителей по данным спектров ЯМР ${}^1\text{H}$. Так, для *транс*-дизамещенного соединения **17** в сравнении с **18** и **19** все сигналы углеродных атомов при заместителях находятся в слабом поле: 53.99 (С-2), 43.08 (С-5) м.д. Для соединения **18**, где заместитель при С-2 атоме в *транс*-расположении к заместителю при С-1, имеет химический сдвиг С-2 атома также в слабом поле 51.19 м.д. Для соединения **19** с *цис*-расположением заместителей при С-2 и С-1 углеродных атомах наблюдаются сдвиги в сильное поле 48.92 (С-2) и 40.68 (С-1) м.д.

Таблица 1 – Данные спектров ЯМР ${}^1\text{H}$ и ${}^{13}\text{C}$ (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-Михаэля (17-19) полученных реакцией (\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 NEt₃, получены два типа аддуктов 17, 18 и 21, 22 где диастереомерные моноаддукты по эндоциклической двойной связи (21 и 22) были основными (Схема 5).

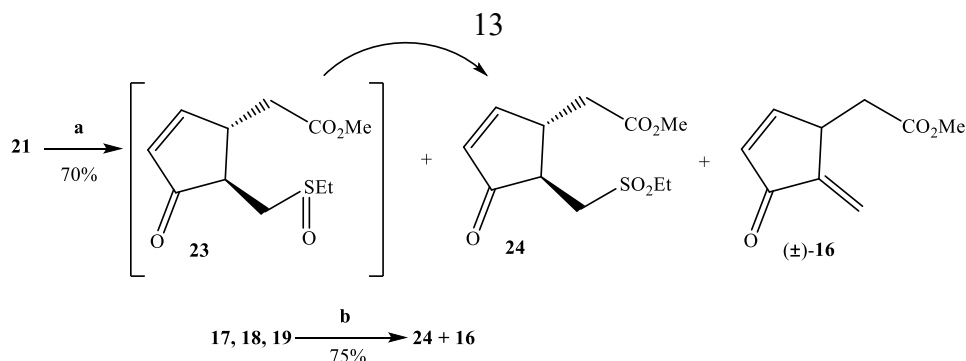


Соотношение: 53(21): 13(22): 20(17): 14(18)

Реагенты и условия: а. EtSH (1.1 экв.), Et₃N, CH₂Cl₂, 20°C.

Схема 5 – Синтез моносульфидов 21, 22 и дисульфидов 17, 18

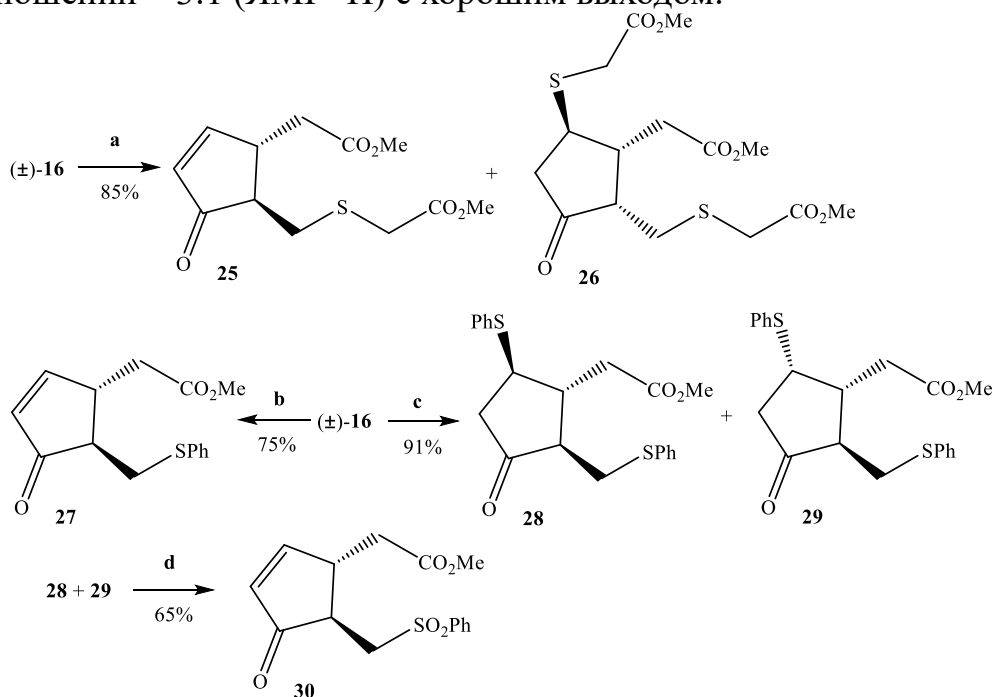
Группы соединений 21, 22 и 17, 18 существенно различаются по полярности и поэтому были разделены колоночной хроматографией на SiO₂. Моноаддукты 21 и 22 представляют собой смесь транс (21) и цис (22) изомеров в соотношении 4:1 (ЯМР ¹H). Из них 21 выделен в индивидуальном виде, а изомер 22 не может быть разделен на SiO₂ и охарактеризован в смеси 21+22. Стереохимические отнесения в 21 и 22 основаны на данных ЯМР ¹³C. В цис-изомере 22 сигналы соседних атомов C₁ и C₅ смещены в сильное поле (22: $\delta_{C_1} = 40.50$ и $\delta_{C_5} = 47.56$; 21: $\delta_{C_1} = 43.59$ и $\delta_{C_5} = 50.62$). По-видимому, незамещенная экзометиленовая двойная связь в (\pm)-16, более реакционноспособна как акцептор Михаэля, благодаря пространственной доступности. Группа соединений 17 и 18 с более высокой подвижностью на SiO₂ представляет собой смесь двух стереоизомеров 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 циклопентадиенона 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 CH₂Cl₂ при -30 °C (Схема 6). После расходования исходного соединения (ТСХ) реакционную смесь обрабатывали и фильтровали через слой SiO₂. 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 6).



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

Схема 6 – Синтез сульфона **24** и циклопентадиенона **16**

Для расширения спектра тиа-аддуктов были проведены реакции (±)-**16** с тиофенолом и метилтиоацетатом (Схема 7). Реакции проводили в CH₂Cl₂ при комнатной температуре с использованием 3 и 1.1 эквивалентов меркаптана и NEt₃ соответственно. Реакции протекали довольно медленно (~12 ч). Реакция с метилтиоацетатом дала моноаддукт **25** и бис-аддукт **26** в соотношении ~ 2:3. При использовании 1.1 эквивалента тиофенола (**16** → **27**) диенон (±)-**16** реагировал исключительно диастереоспецифично 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.** HSCH₂CO₂Me (3 экв.), Et₃N, CH₂Cl₂, 20 °С, 12 ч.; **b.** PhSH (1.1 экв.), Et₃N, CH₂Cl₂, 20 °С; **c.** PhSH (20 экв.), Et₃N (20 экв.), THF, hν, 20 °С; **d.** *m*-CPBA (5.0 экв.), CH₂Cl₂, 20 °С.

Схема 7 – Синтез сульфидов **25–29** и сульфона **30**

Изомеры **28** и **29** не проявляли заметных признаков разделения на SiO₂, поэтому на следующей стадии окисления при участии *m*-CPBA была использована смесь **28+29**, что привело к единственному продукту - сульфону **30**.

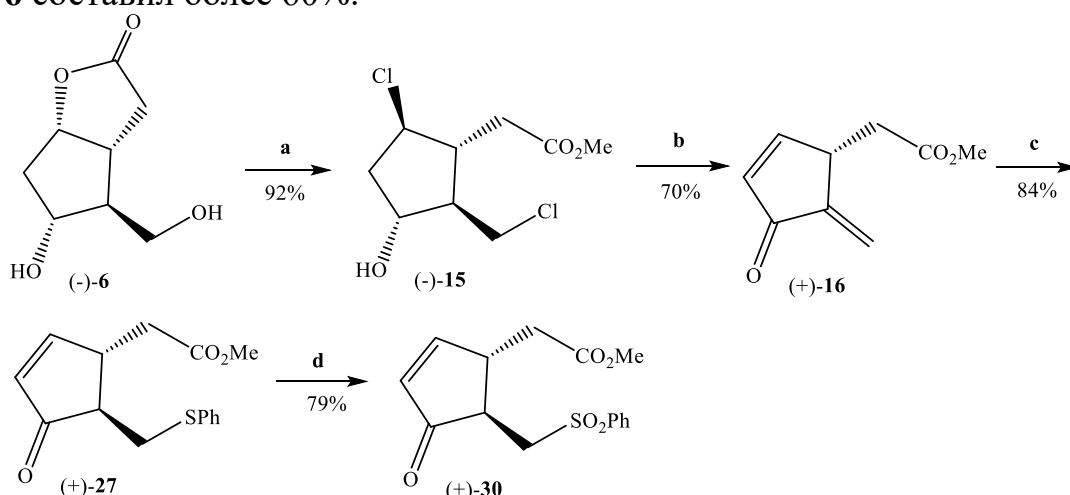
Цитотоксические свойства нескольких синтезированных соединений ((±)-**16**, **17**, **21+22**, **24**, **25**, **27**) были оценены на 3 линиях раковых клеток и на условно нормальных клетках НЕК293. Показано (Таблица 2), что все исследованные

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 (\pm)-**16**, **24**, **27** также проявляют значительный цитотоксический потенциал в отношении клеток аденокарциномы молочной железы (MCF-7). Среди соединений рассматриваемого ряда наиболее активны енон (\pm)-**16**, сульфен **24** и моноаддукт **27**, тогда как сульфиды **17** и, особенно, диастереомерная смесь **21+22** обладают меньшей способностью подавлять жизнеспособность соответствующих клеток. Последнее объясняется тем, что в случае сульфида **17**, в отличие от сульфена **24**, затруднено образование кросс-конъюгированной циклопентеноновой системы, ответственной за цитотоксичность (EtS - слабая уходящая группа).

Таблица 2 – Цитотоксичность соединений ((\pm)-**16**, **17**, **21+22**, **24**, **25**, **27**) (0.1 % ДМСО, 37 °С, 48 часов)

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

Синтез хирального экзометилиденциклопентенона (**+**)-**16** со стереоконфигурацией, соответствующей природной конфигурации C-8 стереоцентра суРГ, вели по аналогичным для (\pm)-**16** методикам (Схема 3). Вначале выдерживанием диола (**-**)-**6** в метанольном HCl был получен дихлорид (**-**)-**15**, который окислением по Джонсу с последующей обработкой сырого остатка NEt₃ был превращен в целевое соединение (**+**)-**16** (Схема 8). Общий выход (**+**)-**16** в расчете на исходный хиральный диол (**-**)-**6** составил более 60%.



Реагенты и условия: а. SOCl₂, MeOH, 0 °С; б. Реагент Джонса, 1.5 ч; в. PhSH (1.1 экв.), Et₃N, CH₂Cl₂, 20 °С; д. m-CPBA (5.0 экв.), CH₂Cl₂, 20 °С.

Схема 8 – Синтез соединений (**+**)-**16**, (**+**)-**27**, (**+**)-**30**

Далее, диастереоспецифичной тиа-реакцией Михаэля ((**+**)-**16**→(**+**)-**27**) синтезирован монофенилсульфид (**+**)-**27**, который был переведен в соответствующий

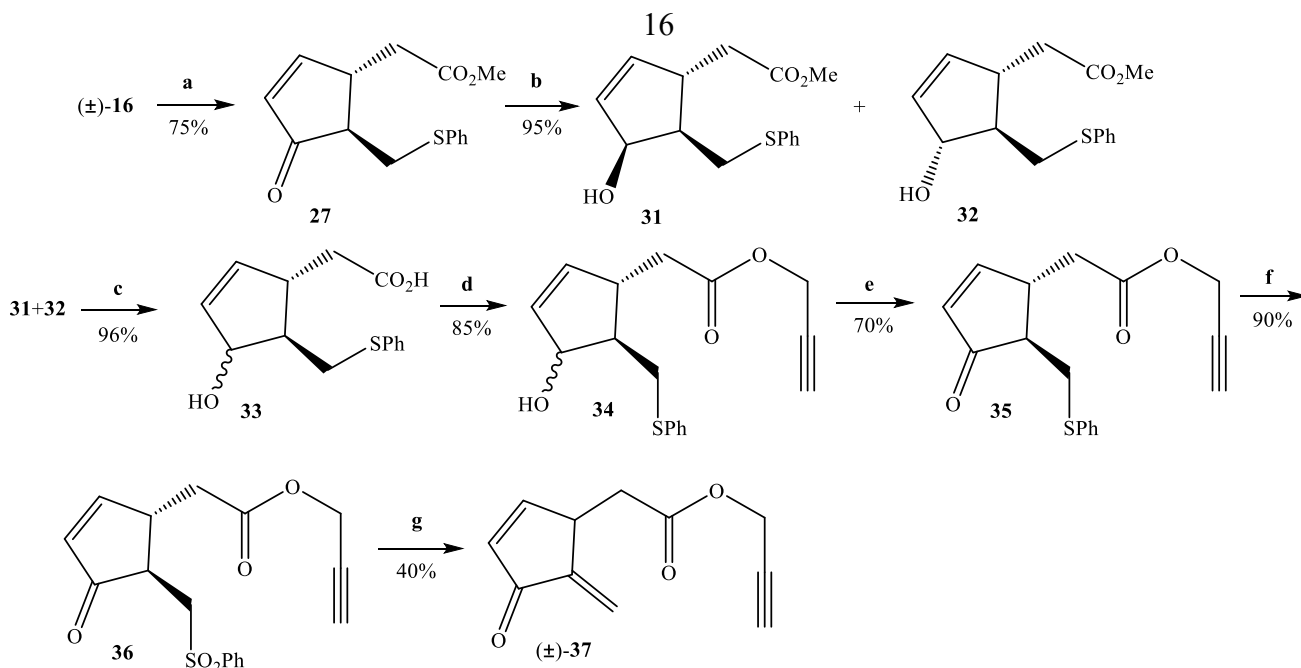
хиральный сульфон (+)-**30**. В Таблице 3 приведены данные по цитотоксичности соединений на 3 линиях раковых клеток (+)-**16**, (+)-**27**, (+)-**30** и их рацемических (+)-**16**, этилтио (\pm)-**21** и этилсульфонил (\pm)-**24** производных. Как видно из данных таблицы 3, в ряду рацемических экзометилиденциклопентенона (\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** элиминирует этансульфиновую кислоту (-EtSO₂H), превращаясь в более активный (\pm)-**16**. В то же время сульфид (\pm)-**21** менее активен (EtSH-плохая уходящая группа) поскольку это соединение более устойчиво, чем сульфон (\pm)-**24**. Однако, в отличие от пары (\pm)-**21** и (\pm)-**24** не наблюдается явных различий в цитотоксичности хирального сульфона (+)-**30** и сульфида (+)-**27**. Это объясняется большей химической стабильностью фенилсульфона **30** в сравнении с этилсульфоном (\pm)-**24**. Стоит отметить, что сравнение данных цитотоксичности рацемического (\pm)-**16** и (+)-**16** показывает, что хиральный (+)-**16** в 2-7 раз более активен, чем рацемическое соединение (\pm)-**16**. Также стоит отметить, что экзометилиденциклопентенон (+)-**16** проявляет сопоставимую с нативным метиловым эфиром Δ^{12} -PGJ₃ цитотоксичность в тесте с НЕК293 (Таблица 3).

Таблица 3 – Цитотоксичность соединений (+)-**16**, (\pm)-**16**, (+)-**30**, (+)-**27**, (\pm)-**21**, (\pm)-**24** и метилового эфира Δ^{12} -PGJ₃ (IC₅₀, μ M)

	НЕК293	A549	MCF	SH-SY5Y
(+)- 16	0.83±0.24	19.63±2.16	1.45±0.19	0.76±0.04
(+)- 27	1.80±0.30	17.14±2.03	3.09±0.15	1.25±0.14
(+)- 30	4.19±1.08	17.03±1.18	3.41±1.04	1.61±0.18
(\pm)- 16	6.17±1.63	58.77±3.32	2.95±0.93	2.44±0.20
(\pm)- 21	46.23±16.22	>100	35.25±1.29	17.49±1.00
(\pm)- 24	7.07±2.38	43.90±5.54	6.21±1.13	2.10±0.45
Метиловый эфир Δ^{12} -PGJ ₃	0.583	-	-	-

3 Синтез пропаргилового эфира (\pm)-(5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил)уксусной кислоты

С целью поиска более активных аналогов ранее полученного (\pm)-**16**, был синтезирован его соответствующий пропаргиловый эфир (\pm)-**37** (Схема 9). Выбор **37** в качестве целевой структуры обоснован тем, что в пропаргиловых эфирах кислот зачастую наблюдается усиление цитотоксичности или, в случае отсутствия этих свойств в родоначальных кислотах, появление антираковых свойств в пропаргиловых эфирах.



Реагенты и условия: **a.** PhSH (1.05 экв), Et₃N, CH₂Cl₂, 25 °C, 3 ч; **b.** NaBH₄, CeCl₃·7H₂O, MeOH, 0 °C, 3 мин; **c.** LiOH (3 экв) ТГФ-Н₂О (1:1, объемное соотношение), 25 °C, 12 ч; **d.** BrCH₂C≡CH, DIPEA, MeCN, 25 °C, 24 ч; **e.** Десс-Мартина периодинан, CH₂Cl₂, 25 °C; **f.** H₂O₂ (30 %-водн), (NH₄)₆Mo₇O₂₄, MeOH, 0 °C, 3 ч; **g.** DBU, PhH, 25 °C, 1 ч.

Схема 9 – Направленный переход метилового эфира диенона (±)-16 в его пропаргильный эфир 37

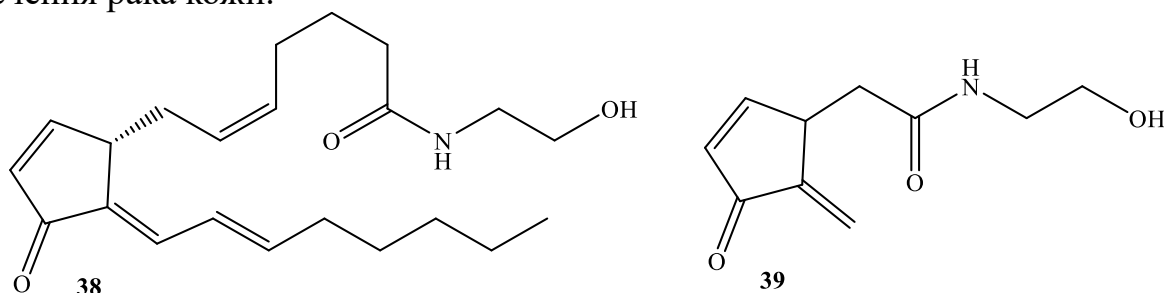
На пути к **37** попытки прямой транс-этерификации (±)-16, а также приложение более мягких вариантов гидролиза сложноэфирной группы не увенчались успехом. Поэтому решено было принять обходной путь, превратив диеноновую систему (±)-16 в удобную для работы, более стабильную циклопентенольную (Схема 9). Для этого, полученное из (±)-16 фенилтиопроизводное **27** было восстановлено путем обработки NaBH₄/CeCl₃·7H₂O что дало смесь эпимерных спиртов **31+32**, которые далее щелочным гидролизом были 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 С-4 и С-5 более сильнопольны из-за стерических факторов. Далее селективным алкилированием **33** пропаргилбромидом по кислотной части, с выходом близким к количественному, был получен пропаргильный сложный эфир **34**. Спирт **34** мягким окислением реагентом Десс-Мартина трансформирован в енон **35**. Селективное окисление последнего 30% H₂O₂ при катализе солями молибдена, привело к кетосульфону **36** с выходом 90%. На завершающей стадии, элиминированием из **36** PhSO₂H действием DBU получен целевой блок (±)-37. Полученное пропаргильное производное (±)-37 показало умеренную цитотоксичность в отношении некоторых линий раковых клеток (Таблица 4). Обращает на себя внимание резкое усиление цитотоксичности (IC₅₀ = 3.52±0.08 mM) пропаргильного эфира (±)-37 по сравнению с метиловым эфиром (±)-16 (IC₅₀ = 58.77±3.32 mM) в отношении человеческой карциномы легкого (клеточная линия A549).

Таблица 4 – Цитотоксичность пропаргилового эфира (\pm)-**37** и метилового эфира (\pm)-**16**

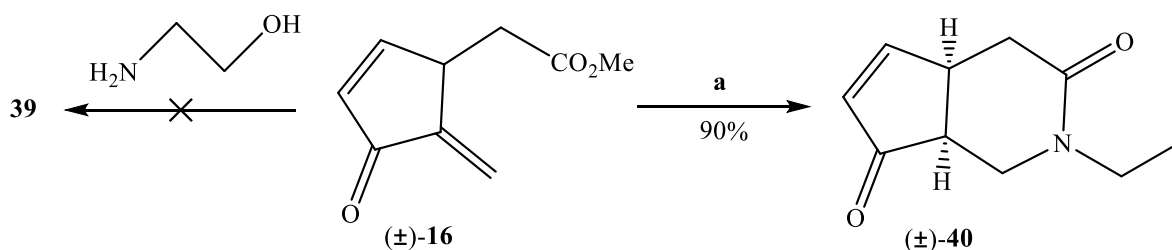
	HEK293	SH-SY5Y	MCF-7	A549
(\pm)- 37	8.89 \pm 0.54	1.73 \pm 0.02	8.62 \pm 0.29	3.52 \pm 0.88
(\pm)- 16	6.17 \pm 1.69	2.44 \pm 0.20	2.95 \pm 0.93	58.77 \pm 3.32

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

Этаноламид 15-дезоксидельта^{12,14}-простагландина J₂ **38** привлекает внимание как селективно действующий против раковых кератиноцитов и меланоцитов суPG, не затрагивающий при этом здоровые кератиноциты и меланоциты. Так, под внимание попал более простого строения легкодоступный блок **39** (Рисунок 6), содержащий ответственные за биоактивность фрагменты простамида **38**: систему 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.

Рисунок 6 – Структуры этаноламида 15-дезоксидельта^{12,14}-PGJ₂ **38** и биоизостерного аналога **39**

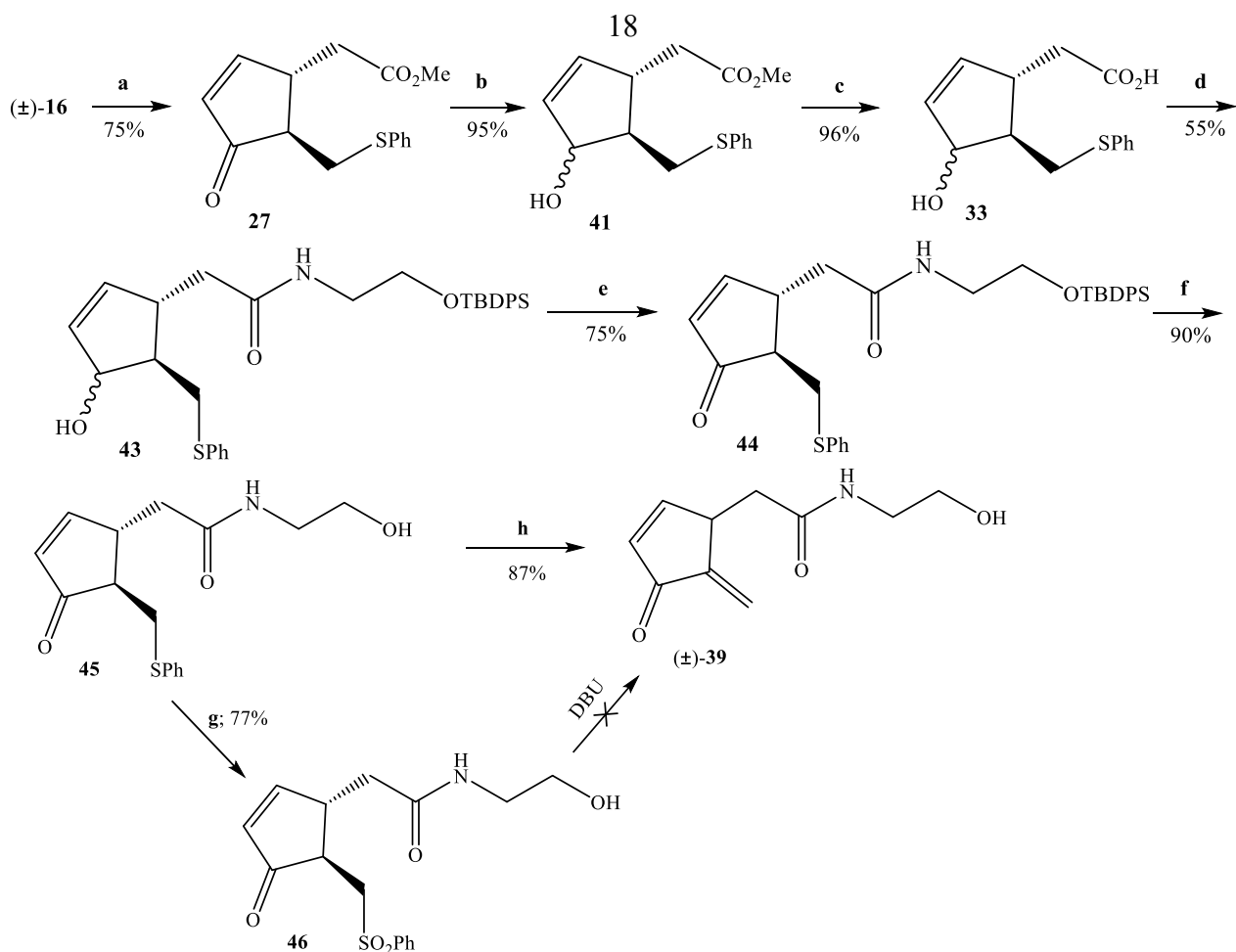
Запланированный вначале синтез **39** амидированием эфира (\pm)-**16** этаноламином в водной среде не привел к получению **39**, хотя подобная реакция с водным этиламином протекала гладко с образованием циклического амида **40** (Схема 10).



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

Схема 10 – Реакции (\pm)-**16** с некоторыми аминами

Разработанный далее «обходной» вариант получения **39** показан на Схеме 11. Здесь по рассмотренной ранее схеме диенон (\pm)-**16** переведен в циклопентенол **41**, что позволило обеспечить химическую стабильность 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 °С, 3 ч, 75 %; **b.** NaBH₄, CeCl₃·7H₂O; MeOH, 0 °С, 3 мин, 95%; **c.** LiOH (3 экв), THF-H₂O (1:1.3 v/v), 25 °С, 12 ч, 96%; **d.** TBDPSO(CH₂)₂NH₂ (**42**), EDCl, DIPEA, CH₂Cl₂, 25 °С, 12 ч, 55%; **e.** DMP, CH₂Cl₂, 25 °С, 6 ч, 75%; **f.** HF (40 %-водн.), MeCN, 0 °С to 25°С, 2 ч, 90%; **g.** *m*-CPBA (2.2 экв.), CH₂Cl₂, -78 °С to 25 °С, 5ч, 55%; **h.** 1,1-гем-дигидропероксид циклогексанона, PhH, 25 °С, 30 ч.

Схема 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 деблокированием 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 сульфида **45** 1,1-гем-дипероксидом циклогексанона с высоким выходом образуется целевой экзометилиденциклопентенон (±)-**39**. Полученный этаноламид (±)-**39** не проявил цитотоксичности в отношении НЕК-293, НТС-116 и МСF. Возможная этому причина – в подобной для 15-дезоксид-Δ^{12,14}-PMJ₂ (**38**) селективности действия против линий рака кожи, при которой другие линии не затрагиваются.

5 Полный синтез этаноламида простагландина В₂. Подходы к 15-дезоксид-Δ^{12,14}-простаמידу J₂

Простакиды *in vivo* образуются из этаноламида арахидоновой кислоты (анандамид) по сходной с простагландинами циклооксигеназной схеме окисления. На Схеме 12 приведены структуры Δ¹²-простамида J₂ (Δ¹²-PMJ₂) и 15-дезоксид-Δ^{12,14}-PMJ₂ (15-d-PMJ₂). Эти соединения, как и Δ¹²-PGJ₂ и 15-дезоксид-Δ^{12,14}-PGJ₂, цитотоксичны,

но более активны и более 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 простакиды имеют хорошие перспективы как потенциальные агенты для лечения рака кожи.

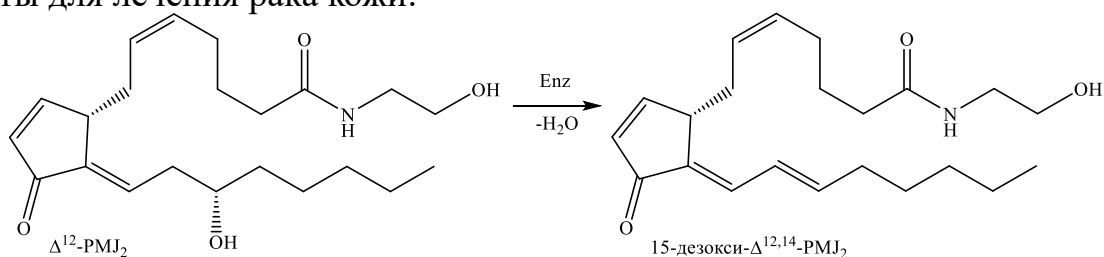
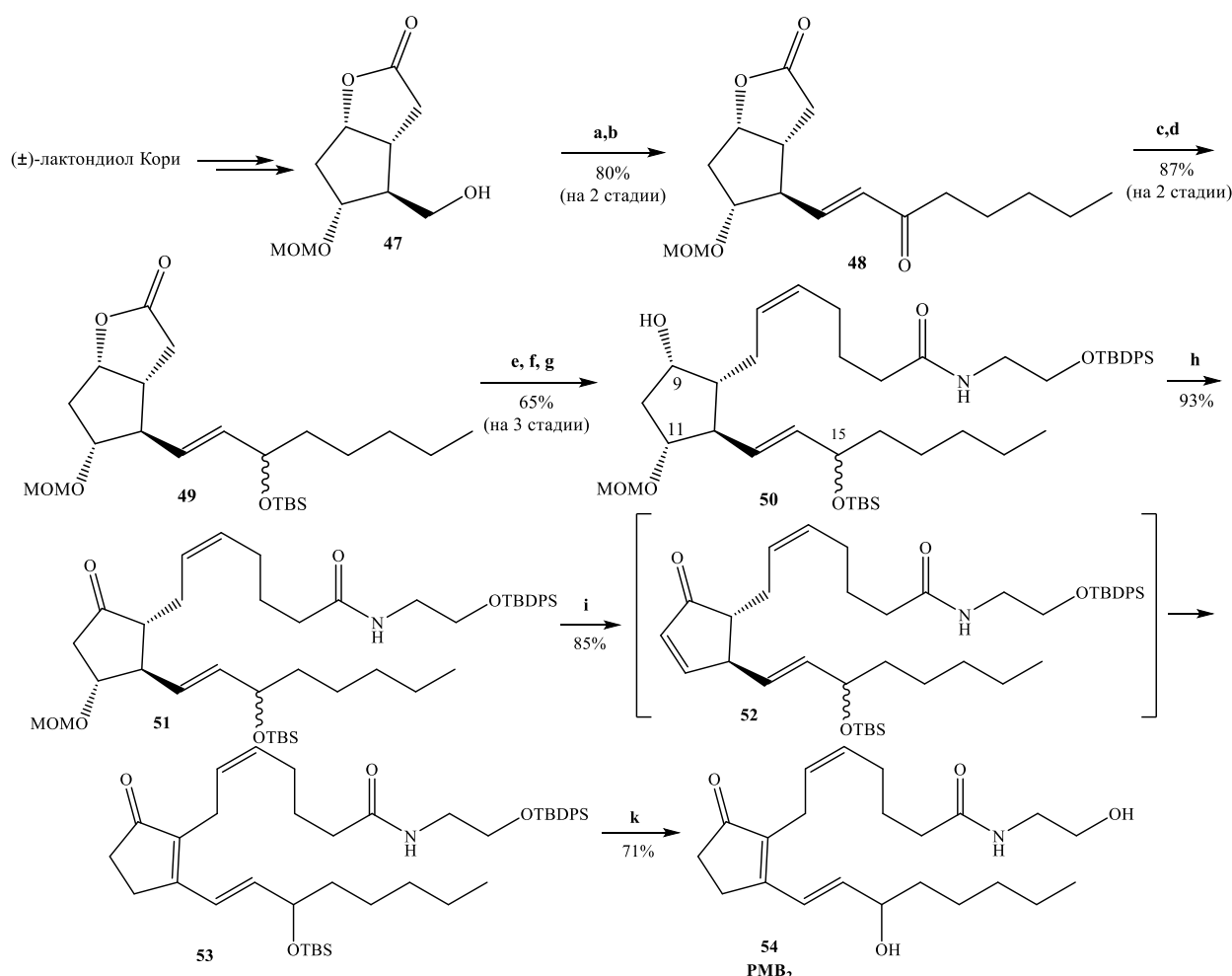


Схема 12 – Структуры Δ^{12} -PMJ₂ и 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PMJ₂

Вначале на основе полученного из лактондиола Кори блока **47** по принятой в лаборатории последовательности было синтезировано производное PMF_{2α} **50** (Схема 13). На пути из **50** 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 **50** с получением кетона **51**, 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 13 – Синтез этаноламида простагландина В₂ (PMB₂)

В испытанных условиях β -элиминирования MOM-ОН в **51**, произошел неконтролируемый сдвиг двойных связей (PGA(**52**) \rightarrow PGB) с образованием **53**, который после деблокирования Si-защитных групп гладко перешел в простагмид **54**, представляющий собой этаноламид простагландина B₂, имеющий самостоятельное значение в плане изучения биологической активности. Осуществить переход к 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PMJ₂ представляется вполне осуществимым, что будет реализовано в будущем.

Заключение

В рамках диссертационной работы разработан и выполнен полный синтез метилового эфира (\pm)-15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -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 \rightarrow 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -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 циклопентеновых 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-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -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-оксоциклопент-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-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂, исходя из коммерчески доступного (\pm)-лактондиола Кори. Ключевые стадии подхода включают селективное окисление по Сверну бис-OTES-эфира лактондиола Кори, с поэтапным построением вначале верхней α -цепи, а затем нижней ω -цепи, приводящее к получению разнотипно блокированного гидроксипроизводного PGF_{2 α} . 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;

– найдены условия диастереоспецифичного генерирования $\Delta^{12,14}$ -диеновой системы действием *p*-TSA в CH_2Cl_2 на завершающей стадии синтеза метилового эфира (\pm) -15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -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 (\pm) -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 экзоциклической 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 диеновой 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 B₂ (PMB₂). Ключевыми этапами предлагаемого синтетического подхода являются:

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

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

Основное содержание работы изложено в следующих работах:

1. Востриков Н.С. Установление строения диастереомеров бис-аддуктов Михаэля из реакции метил (5-метилен-4-оксоциклопент-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 // Журнал органической химии. – 2019. – Т. 55, № 3. – С. 386-390.

2. Vostrikov, N.S. 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. Макаев**, K.K. Pivnitsky, M.S. Miftakhov // Mendeleev Communications – 2019. – V. 29, № 4. – P. 372-374.

3. Востриков, Н.С. Метил[(S)-(5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил)] ацетат как легкодоступная фармакологически важная субъединица кросс-сопряженных циклопентеновых простагландинов / Н.С. Востриков, **З.Р. Макаев**, В.В. Загитов, М.С. Мифтахов // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2020. – № 3. – С. 547-551.

4. **Макаев З.Р.** Синтез пропаргилового эфира (\pm)-(5-метилен-4-оксопент-2-ен-1-ил) уксусной кислоты / **З.Р. Макаев**, Н.С. Востриков, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2022. – Т. 58, №11. – С. 1207-1213.

5. **Макаев Z.R.** A facile synthesis of (\pm)-15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂ methyl ester / **Z.R. Макаев**, N.S. Vostrikov, N.K. Selezneva, M.S. Miftakhov // Mendeleev Communications. – 2023. – V. 33. – P. 479-480.

6. **Макаев З.Р.** 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 // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2023. – Т. 72, № 10. – С. 2425-2430.

7. Гимазетдинов А.М. Некоторые аспекты синтеза и модифицирования кросс-сопряженных циклопентеновых простагландинов / А.М. Гимазетдинов, В.В. Загитов, **З.Р. Макаев**, Н.С. Востриков, М.С. Мифтахов // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2023. – Т.72, № 10. – С. 2281-2296.

Тезисы докладов в сборниках материалов конференций различного уровня:

8. **Макаев З.Р.** Установление строения диастереомеров бис-тиааддуктов Михаэля из реакции метил (5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1ил)ацетата с этилмеркаптаном / **З.Р. Макаев**, М.С. Мифтахов, Р.З. Биглова, Н.С. Востриков // X Международная школы-конференция студентов, аспирантов и молодых ученых, посвященная 100-летию первого декана математического факультета БашГУ Зигандара Иргалеевича Биглова: Тезисы докладов. – Уфа, 2018. – С. 292-293.

9. Востриков Н.С. Метил[(S)-(5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил)] ацетат как легкодоступная фармакологически важная субъединица кросс-сопряженных циклопентеновых простагландинов / Н.С. Востриков, **З.Р. Макаев**, В.В. Загитов, М.С. Мифтахов // Достижения молодых ученых: химические науки: тезисы докладов V Всероссийской молодежной конференции. – Уфа, 2020. – С. 106-108.

10. **Макаев З.Р.** Этаноламид 4-оксо-5-метиленциклопент-2-ен-1-ил уксусной кислоты как биоизостер 15-дезоксиде- $\Delta^{12,14}$ -простамина J₂ / **З.Р. Макаев**, М.С. Мифтахов // Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии: тезисы докладов XVI Всероссийской научной интернет-конференция. – Уфа, 2021. – С. 48-49.

11. **Макаев З.Р.** Получение пропаргилового эфира (\pm)-(5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил) уксусной кислоты из его метокси предшественника / **З.Р. Макаев**, М.С. Мифтахов // Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии, XVI Всероссийская научная интернет-конференция, секция «Био- и Органическая химия»: тезисы докладов Уфа, 2022. – С. 33-34.

12. **Макаев З.Р.** Простой и практичный синтез метилового эфира (\pm)-15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ / **З.Р. Макаев**, Н.С. Востриков, М.С. Мифтахов // Конкурс на лучшие научно-исследовательские работы Уфимского Института химии УФИЦ РАН, 2022. – С. 15-17.

13. **Макаев З.Р.** Простой и практичный синтез метилового эфира (\pm)-15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ / **З.Р. Макаев** // Вершины науки – покорять молодым! Современные достижения химии в работах молодых ученых: тезисы докладов III Всероссийской молодежной научно-практической конференции. – Уфа, 2023. – С. 22.

14. **Макаев З.Р.** Этаноламид (\pm)-5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил уксусной кислоты как более простого строения аналог 15-дезоксиде- $\Delta^{12,14}$ простамина J₂ / **З.Р. Макаев** // Конкурс на лучшие научно-исследовательские работы Уфимского Института химии УФИЦ РАН, 2023. – С. 33-35.

15. **Макаев З.Р.** Синтез метилового эфира (\pm)-15-деоху- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ и его некоторых α,ω – нораналогов / **З.Р. Макаев**, М.С. Мифтахов // Третья Всероссийская школа-конференция по медицинской химии для молодых ученых с международным участием: Тезисы докладов. – Уфа, 2025. – С. 108.