

В. А. Егоров (к.х.н., с.н.с.), Л. С. Хасанова (к.х.н., н.с.), Ф. А. Гималова (д.х.н., проф., в.н.с.),
Р. Х. Зигандарова (студ.) *, М. С. Мифтахов (д.х.н., проф., гл.н.с.)

НОВЫЕ ХЛОРСОДЕРЖАЩИЕ ЦИКЛОПЕНТЕНОНОВЫЕ БЛОКИ ДЛЯ КРОСС-СОПРЯЖЕННЫХ ЦИКЛОПЕНТЕНОНОВЫХ ПРОСТАГЛАНДИНОВ

Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра
Российской Академии наук, лаборатория синтеза низкомолекулярных биорегуляторов
450054, г. Уфа, пр. Октября, 69, тел.: (347) 23558047; e-mail: fangim@anrb.ru

*Башкирский государственный университет
450078, г. Уфа, ул. Мингажева, 100; e-mail: ruzalina.let@yandex.ru

V. A. Egorov, L. S. Khasanova, F. A. Gimalova, R. Kh. Zigandarova*, M. S. Miftakhov

NEW CHLORINE CONTAINING CYCLOPENTENONE BLOCKS FOR CROSS-COUPLED CYCLOPENTENONE PROSTAGLANDINS

Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences
69, Prospekt Oktyabrya Str., 450054, Ufa, Russia; e-mail: fangim@anrb.ru

*Bashkir State University
100, Mingazheva Str., 450078, Ufa, Russia; e-mail: ruzalina.let@yandex.ru

С целью разработки новых хлорсодержащих циклопентенонных блоков для получения биоизостеров простагландинов более простого строения, содержащих атом галогена в циклопентенонном остове (хлорвулонов, пунагландинов и др.), мы, исходя из легкодоступных бис-кеталей – 6,7,9-трихлор- и 7,9-дихлор-8,8-диметокси-1,4-диоксаспиро[4.4]нон-6-енов, разработали переходы к новым функционализированным циклопентенонам. Указанные бис-кетали при обработке избытком LiAlH_4 и кипячении в ТГФ с последующим кислотным гидролизом превращены в целевые 2,4-дихлорциклопент-4-ен-1,3-дион и 2-хлор- и 3-хлор-4-гидроксициклопент-2-ен-1-оны соответственно.

Ключевые слова: 2,4-дихлорциклопент-4-ен-1,3-дион; кетали; реакции восстановительного дехлорирования; 2,3,5-трихлор- и 2,3-дихлорциклопентеноны, 2-хлор- и 3-хлор-4-гидроксициклопент-2-ен-1-оны.

For development of new chlorine-containing cyclopentenone blocks to obtain a simpler structure of bioisosteres of prostaglandins containing a halogen atom in the cyclopentenone backbone (chlorovulons, punaglandins, etc.), we based on readily available bis-ketals - 6,7,9-trichloro- and 7,9-dichloro-8,8-dimethoxy-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-enes. These bis-ketals by treatment with excess LiAlH_4 and reflux in THF and subsequent acidic hydrolysis were converted into target 2,4-dichlorocyclopent-4-en-1,3-dione and 2-chloro- and 3-chloro-4-hydroxycyclopent-2-en-1-ones, respectively.

Key words: 2-chloro- and 3-chloro-4-hydroxycyclopent-2-en-1-ones; 2,4-dichlorocyclopent-4-en-1,3-dione; reductive dechlorination reactions; 2,3,5-trichloro- and 2,3-dichlorocyclopentenones, ketals.

Работа выполнена по теме №122031400261-4 госзадания Уфимского института химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской Академии наук (УФИХ УФИЦ РАН).

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ УФИЦ РАН.

The work was carried out on the theme No. 122031400261-4 of the state order of the Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences.

The analyzes were performed on the equipment of the Central Collective Use Center «Chemistry» UFIC UFRC RAS.

Дата поступления 24.06.22

Введение атома Cl в α -положение к карбонилу в цикlopентенонового кольца в ряду кросс-сопряженных цикlopентеноновых простагландинов (PG) $1-3$, «морских» прoстаноидов 4 и аналогов приводит к усилению цитотоксических свойств этих молекул по сравнению с родоначальными «бесхлорными» природными структурами. Механизм антиракового действия этих соединений связан с их способностью связываться по Михаэлю с цистеиновыми остатками протеинов ядра, что нарушает их биохимические функции (проявление биоактивности) 5 . Усиление электрофильности β -атома углерода цикlopентенона, а также оксигенирование при C-12 приводят к усилению цитотоксичности. Так, цитотоксичность 10-Cl- Δ^{12} -PGJ $_3$ выше, чем у природного 12-PGJ $_3$ 2 , также пунагландин IV (рис. 1) намного активнее, чем не содержащее Cl клавулоны $1,4$.

С целью разработки новых хлорсодержащих цикlopентеноновых блоков для экспресс-приготовления библиотек более простого строения биозостеров вышеуказанных простагландинов, мы, исходя из легкодоступного бис-кетала 1 6 разработали переходы к новым функционализированным цикlopентенонам $2, 3$ и 4 (схема 1). Здесь в обоих подходах к $2, 3$ и 4 основная задача состоит в максимально возможном селективном удалении одного из вицинальных атомов sp^2 -Cl.

Синтетическая часть работы приведена на схеме 2. Дихлорциклопентендион 4 получали с хорошим выходом кипячением бис-кетала 1 в ТГФ с 1 экв. LiAlH $_4$, и последующей обработкой соединения 5 H $_2$ SO $_4$. В синтезе гидроксикетонов 2 и 3 исходили из трансформированного производного 1 – кетала 6 7 . Аналогичная бис-кеталу 1 реакция соединения 6 с LiAlH $_4$ привела к смеси со-

единений $7, 8$ и 9 . Кислотным гидролизом этой смеси получили разделяемые на колонке с SiO $_2$ гидроксикетон 10 и смесь соединений 2 и 3 , которые были разделены повторной хроматографией на SiO $_2$. В отнесениях 2 и 3 в спектрах ЯМР ^{13}C и ^1H характеристичны более слабopольные сигналы $\underline{\text{C}}^3$ и $\text{C}^3\text{-H}$ соединения 2 в сравнении с таковыми для региоизомера 3 из-за $-I$ -эффекта карбонила на β -углеродный атом двойной связи.

В этом случае региоселективность восстановления обеспечивается хелатным контролем «подачи» гидрид-иона с промежуточного 1,2-аддукта А, и в генерируемом анионе В β -элиминированием Cl $^-$ после кислотного гидролиза образуется цикlopентенoл 2 . Образование 3 связано с частичной енолизацией карбонила в кетале 6 и затем восстановительным удалением $\text{C}^3\text{-Cl}$ следующей молекулой гидридного реагента, направленного этиленкетальным фрагментом (С). Аналогично, при восстановлении 1 осуществляется координационный контроль одним из кеталей. Например, в интермедиате D показана координация восстановителя с этиленкетальной группой 1 (схема 3).

В целом описанные в работе разнотипно функционализированные цикlopентеноновые блоки $2, 3$ и 4 и другие пригодны для многоцелевого использования в синтезе упомянутых хлорсодержащих кросс-сопряженных цикlopентаноидов и аналогов.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрофотометре «Shimadzu IR Prestige-21» в пленке или вазелиновом масле. Спектры ЯМР записаны на спектрометре Bruker AM-300 [рабочие частоты 300.13

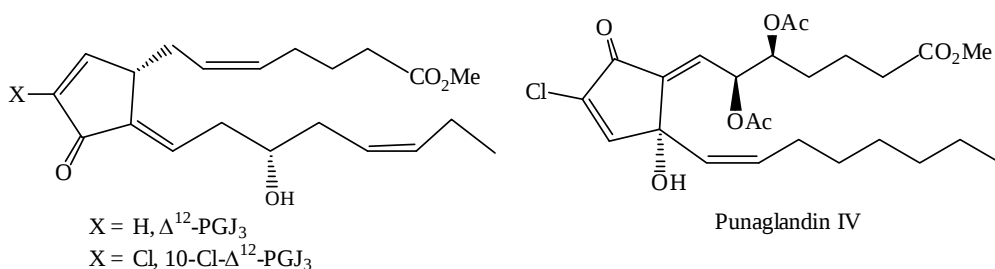


Рис. 1. Формулы природных цикlopентеноновых простагландинов

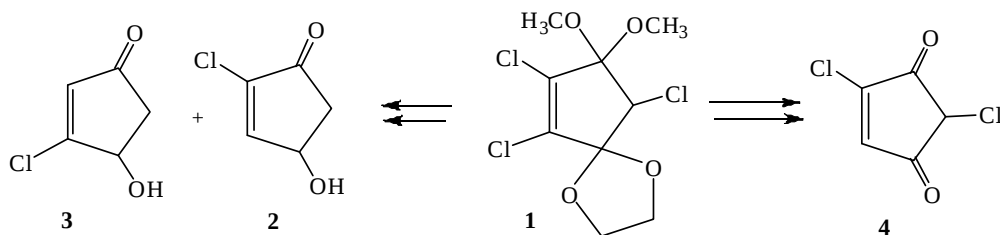


Схема 1

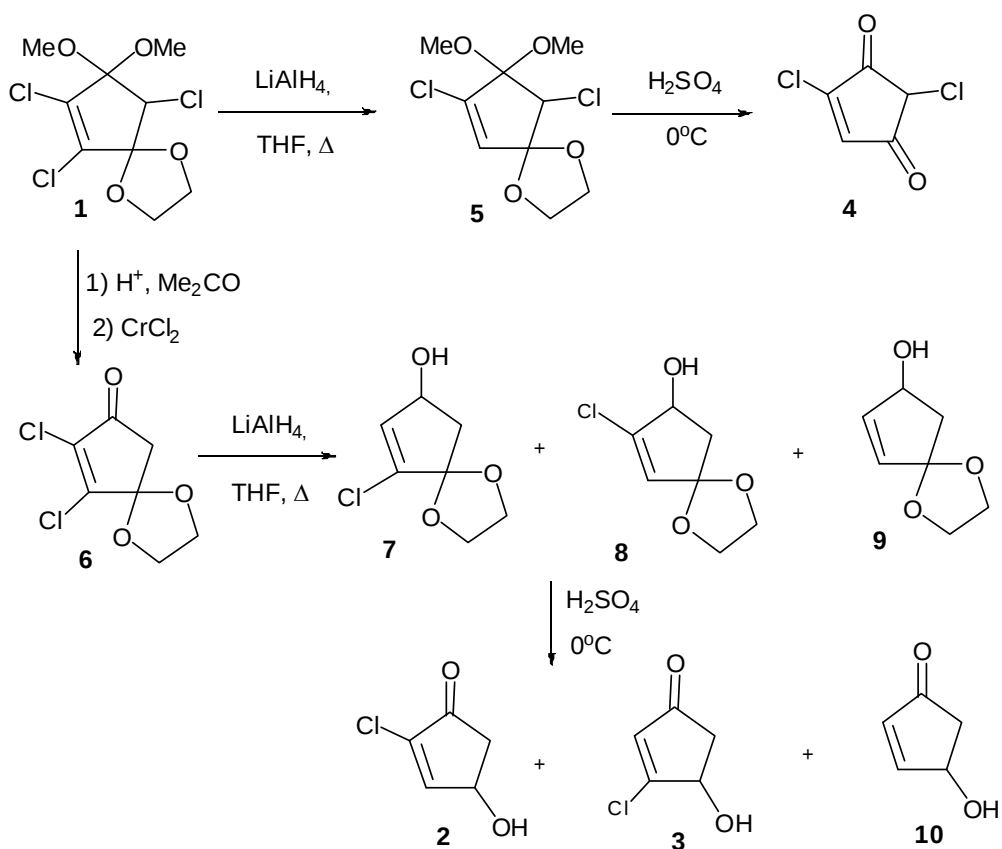


Схема 2

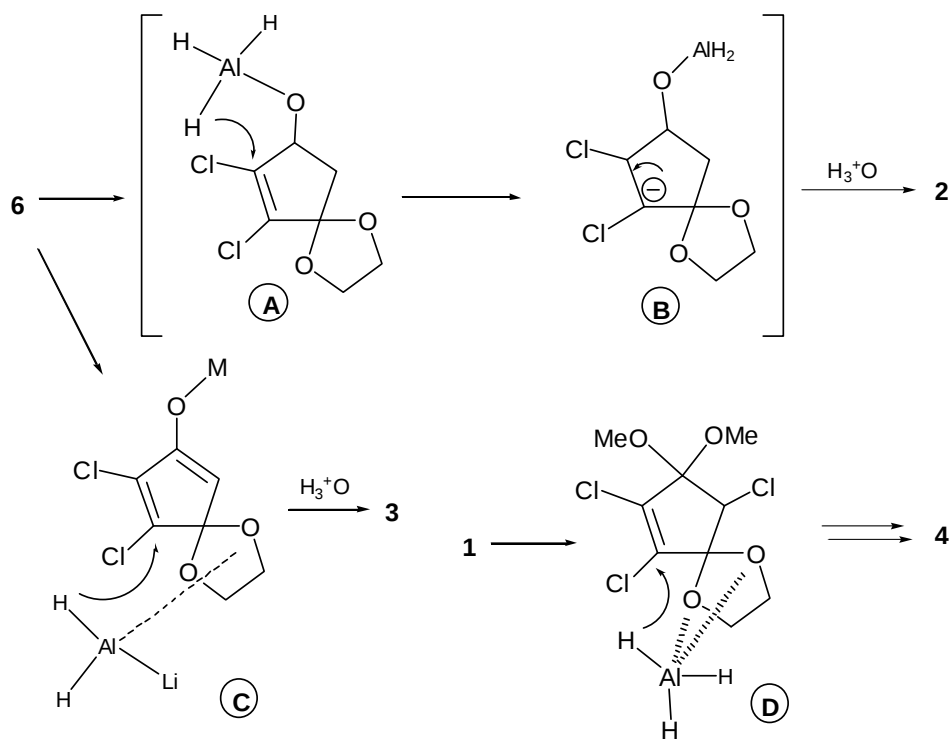


Схема 3

(^1H) и 75.47 МГц (^{13}C) или Bruker AVANCE-500 [рабочие частоты 500.13 (^1H) и 125.77 МГц (^{13}C)] в CDCl_3 или ацетон- d_6 , в спектре ЯМР ^{13}C за внутренний стандарт принято значение сигналов CDCl_3 , ацетон- d_6 (δ_{C} 77.00 и 28.83 м.д.), в спектре ЯМР ^1H за внутренний стандарт принято значение сигналов остаточных протонов в CDCl_3 , ацетон- d_6 (δ_{H} 7.27 и 2.07 м.д.). Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе «Euro-EA 3000». Масс-спектры ионизации электрораспылением (ИЭР, ESI [electrospray ionization]) были получены на ВЭЖХ масс-спектрометре LCMS-2010EV (Shimadzu) (шприцевой ввод, раствор образца в хлороформе/ацетонитриле при расходе 0.1 мл/мин, элюент – ацетонитрил/вода (95/5) в режиме регистрации положительных ионов при потенциале игольчатого ионизирующего электрода 4.5 кВ. Температура капилляра интерфейса 250 °С, напряжение на капилляре интерфейса 5 В. Скорость потока небулизированного (распыляющего) газа (азот) 1.5 л/мин для ХИАД. Напряжение на высокочастотных линзах (Q-array) 5 В. Протекание реакций контролировали методом ТСХ на пластинках «Sorbfil» (Россия) с обнаружением веществ с помощью щелочного раствора перманганата калия. Продукты реакции выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (30-60 г адсорбента на 1.0 г вещества).

7,9-Дихлор-8,8-диметокси-1,4-диоксапи-ро[4.4]-нон-6-ен (5). К раствору 2.0 г (6.91 ммоль) дикетала **1** в 25 мл ТГФ добавляли 0.996 г (26.25 ммоль) LiAlH_4 , реакционную массу кипятили в течение ~2 ч до израсходования исходного кетала (контроль методом ТСХ). По окончании реакции массу охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 80 мл диэтилового эфира, добавляли 25 мл 10%-ного раствора КОН. Органический слой отделяли, сушили MgSO_4 , растворители упарили. Получили 1.3 г (74%) соединения **5**. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3082, 2970, 2945, 2897, 2841, 1738, 1732, 1632, 1591, 1462, 1455, 1296, 1202, 1152, 1016, 951, 854, 802, 719, 604. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д.: 3.46 с (3H, OCH_3), 3.47 с (3H, OCH_3), 3.86-3.91 м (1H) и 4.01-4.05 м (1H, OCH_2), 4.08-4.12 м (2H, OCH_2), 4.29 с (1H, CHCl), 5.96 с (1H, CH=). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц), δ , м.д.: 51.30 (OCH_3), 51.86 (OCH_3), 65.69 и 66.51 (OCH_2), 67.62 (C^9), 102.08 (C^5), 110.05 (C^8), 130.76 (C^6), 139.00 (C^7). Масс-спектр, m/z (I , %): 223 (224, 225) $[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$ (100).

2,4-Дихлорциклопент-4-ен-1,3-дион (4). В реакционную колбу с 5 мл охлажденной до 0 °С $\text{H}_2\text{SO}_{4\text{конц.}}$ при перемешивании добавляли небольшими порциями 0.24 г (0.941 ммоль) соединения **5**. Массу перемешивали ~1 ч, добавляли 20 мл CHCl_3 , органический слой отделили и кислот-

ный слой экстрагировали CHCl_3 (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl (2×10 мл), сушили MgSO_4 , отфильтровали, упарили. Остаток очищали хроматографией на колонке с SiO_2 (элюент – EtOAc /петролейный эфир, 1:5). Выход 0.122 г (78%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3073, 2947, 2895, 2841, 1746, 1732, 1622, 1454, 1445, 1298, 1157, 1099, 1057, 1015, 951, 854, 802, 719, 606, 529. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д.: 4.69 с (1H, CHCl), 7.44 с (1H, CH=). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц), δ , м.д.: 52.60 (C^2), 144.17 (C^5), 156.12 (C^4), 187.73 (C^3), 189.65 (C^1). Масс-спектр, m/z (I , %): 163 (164) $[\text{M}-\text{H}]^-$ (88), 329 (328, 330) $[2\text{M}]^-$ (100).

Восстановление соединения 6. К раствору 0.3 г (1.43 ммоль) кетала **6** в 25 мл ТГФ добавляли 0.21 г (5.45 ммоль) LiAlH_4 , реакционную массу кипятили до израсходования исходного кетала (~2 ч, контроль методом ТСХ). По окончании реакции массу охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 50 мл диэтилового эфира, добавляли 25 мл 10%-ного раствора КОН. Органический слой отделяли, сушили MgSO_4 , растворители упарили. Остаток разделяли колоночной хроматографией на SiO_2 (элюент – этилацетат : гексан, 1:10), получили 0.16 г смеси соединений **7**, **8**, **9**, которую без дополнительной очистки направили в следующую стадию.

К 0.152 г смеси соединений **7–9** при 0 °С добавили 5 мл конц. раствора H_2SO_4 , смесь перемешивали при этой температуре 1 ч. Затем в реакционную смесь добавляли 20 мл CHCl_3 , органический слой отделили, кислотный слой экстрагировали CHCl_3 (2×10 мл), объединенные органические экстракты сушили MgSO_4 , упаривали. Остаток разделяли колоночной хроматографией на SiO_2 (элюент – этилацетат-гексан, 1:10), получили 96 мг смеси кетоспиртов **2** и **3** (50%) и 22 мг соединения **10** (15%). Смесь кетоспиртов **2** и **3** повторно хроматографировали на колонке с SiO_2 (элюент – этилацетат-гексан, 1:10). Получили 65 мг (35%) соединения **2** и 22 мг (10%) кетоспирта **3**.

2-Хлор-4(R,S)-гидроксициклопент-2-ен-1-он (2). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3420, 2926, 1732, 1605, 1398, 1315, 1248, 1227, 1161, 1109, 1067, 974, 854, 718, 599, 561. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д.: 2.42 д.д. (1H, J 1.8 и 18.7 Гц, CH_2) и 2.93 д.д. (1H, J 6.1 и 18.7 Гц, CH_2), 5.01 м (1H, OCH), 7.48 с (1H, CH=). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц), δ , м.д.: 43.41 (CH_2), 67.24 (C^4), 137.87 (C^3), 158.26 (C^2), 198.17 (C^1). Найдено, %: С 45.13, Н 4.01, Cl 26.97. $\text{C}_5\text{H}_5\text{ClO}_2$. Вычислено, %: С 45.31, Н 3.80, Cl 26.75.

3-Хлор-4(R,S)-гидроксициклопент-2-ен-1-он (3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3420, 2926, 1732, 1605, 1398, 1315, 1248, 1227, 1161, 1109, 1067, 974, 854, 718, 599, 561. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ ,

м.д.: 2.42 д.д (1H, J 1.8 и 18.7 Гц, CH₂) и 2.90 д.д (1H, J 6.5 и 18.2 Гц, CH₂), 4.91 д.д (1H, J 1.4 и 6.6 Гц, OCH), 7.47 с (1H, CH=). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ , м.д.: 42.36 (CH₂), 66.53 (C⁴), 137.99 (C³), 158.55 (C²), 195.26 (C¹).

4-Гидроксициклопент-2-ен-1-он (10). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3420, 2926, 2855, 1732, 1605, 1399, 1315, 1248, 1227, 1161, 1109, 1067, 974, 854, 718,

599, 591. Основной изомер. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ , м.д.: 2.86 к (1H, J 2.3 Гц, CH₂), 3.29 д.т (1H, J 2.4 и 6.7 Гц, CH₂), 4.22 д.д (1H, J 2.5 и 6.7 Гц, OCH), 6.28 т (1H, J 2.0 Гц, CH=), 7.68 д.т (1H, J 2.6 и 6.1 Гц, CH=). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ , м.д.: 39.78 (CH₂), 52.51 (C⁴), 132.03 (C²), 161.86 (C³), 202.47 (C¹).

Литература

1. Nicolaou K.C., Pulukuri K.K., Rigol S., Heretsch P., Yu R., Grove C.I., Hale C.R.H., El Marrouni A., Fetz V., Bronstrup M., Aujay M., Sandoval J., Gavriluk J. Synthesis and Biological Investigation of $\Delta(12)$ -Prostaglandin J₃ ($\Delta(12)$ -PGJ₃) Analogues and Related Compounds // *J. Am. Chem. Soc.* – 2016. – V.138. – Pp.6550-6560.
2. Roberts S.M., Santoro M., Sickel E. The emergence of the cyclopentenone prostaglandins as important, biologically active compounds // *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*. – 2002. – Pp.1735-1742.
3. Лоза В.В., Гимазетдинов А.М., Мифтахов М.С. Кросс-сопряженные цикlopентеновые простагландины. Последние достижения // *ЖОрХ*. – 2018. – Т. 54, №11. – С.1575-1620.
4. Nagaoka H., Iguchi K., Miyakoshi T., Yamada N., Yamada Y. Determination of absolute configuration of chlorovulones by CD measurement and by enantioselective synthesis of (–)-chlorovulone II // *Tetrahedron Lett.* – 1986. – V.27, №2. – Pp.223-226.
5. Suzuki M., Mori M., Niwa T., Hirata R., Furuta R., Ishikawa T., Noyori J. Chemical Implications for Antitumor and Antiviral Prostaglandins: Reaction of Δ^7 -Prostaglandin A₁ and Prostaglandin A₁ Methyl Esters with Thiols // *J. Am. Chem. Soc.* – 1997. – V.119. – Pp.2376-2385.
6. Кузнецов О.М., Ахметвалеев Р.Р., Мифтахов М.С., Востриков Н.С. Реакция 5,5-диметокси-1,2,3,4-тетрахлорциклопентадиена с алкоголями (Z)-бутен-1,4-диолами // *Изв. АН. Сер. хим.* – 1997. – №4. – С.1027-1028.
7. Ахметвалеев Р.Р., Имаева Л.Р., Белогаева Т.А., Мифтахов М.С. Дихлорид хрома (II) как высокоселективный C(5)-дехлорирующий реагент для функционализированных 2,3,5-трихлорциклопент-2-ен-1-онов // *Изв. АН. Сер. хим.* – 1997. – №9. – С.1699-1701.

References

1. Nicolaou K.C., Pulukuri K.K., Rigol S., Heretsch P., Yu R., Grove C.I., Hale C.R.H., El Marrouni A., Fetz V., Bronstrup M., Aujay M., Sandoval J., Gavriluk J. [Synthesis and Biological Investigation of $\Delta(12)$ -Prostaglandin J₃ ($\Delta(12)$ -PGJ₃) Analogues and Related Compounds]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, vol.138, pp.6550-6560.
2. Roberts S.M., Santoro M., Sickel E. [The emergence of the cyclopentenone prostaglandins as important, biologically active compounds]. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 2002, pp.1735-1742.
3. Loza V.V., Gimazetdinov A.M., Miftakhov M.S. [Cross-Conjugated Cyclopentenone Prostaglandins. Recent Advances]. *Russ. J. Org. Chem.*, 2018, vol.54, no.11, pp.1585-1629.
4. Nagaoka H., Iguchi K., Miyakoshi T., Yamada N., Yamada Y. [Determination of absolute configuration of chlorovulones by CD measurement and by enantioselective synthesis of (–)-chlorovulone II]. *Tetrahedron Lett.*, 1986, vol.27, no.2, pp.223-226.
5. Suzuki M., Mori M., Niwa T., Hirata R., Furuta R., Ishikawa T., Noyori J. [Chemical Implications for Antitumor and Antiviral Prostaglandins: Reaction of Δ^7 -Prostaglandin A₁ and Prostaglandin A₁ Methyl Esters with Thiols]. *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, vol.119, pp.2376-2385.
6. Kuznetsov O.M., Akhmetvaleev R.R., Vostrikov N.S., Miftakhov M.S. [Reaction of 5,5-dimethoxy-1,2,3,4-tetrachlorocyclopentadiene with (Z)-butene-1,4-diol alcoholate]. *Russ. Chem. Bull.*, 1996, vol.45, pp.982-983.
7. Akhmetvaleev R.R., Imaeva L.R., Belogaeva T.A., Miftakhov M.S. [Chromium(II) chloride as a highly selective (C(5)-dechlorinating agent for functionalized 2,3,5-trichlorocyclopent-2-en-1-ones]. *Russ. Chem. Bull.*, 1997, vol.46, pp.1622-1623.