

СИНТЕЗ БИОАКТИВНЫХ ГЕТЕРОПРОСТАНОИДОВ СЕРИИ В НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ ТЕТРОНОВЫХ КИСЛОТ

Ф.С. Пашковский, Ф.А. Лахвич

Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларусь, Минск,
Республика Беларусь

Дается обзор публикаций авторов, посвященных полному синтезу гетеропростаноидов серии В на основе тетроновых кислот и их производных.

Простагландины (ПГ) представляют уникальную группу природных низкомолекулярных биорегуляторов, которые синтезируются практически во всех тканях животных и человека и играют чрезвычайно важную роль в функционировании организма в норме и патологии. По своей природе они относятся к нетканеспецифическим «локальным» гормонам, принимающим участие в реакции клеток на внеклеточные гуморальные воздействия. Этим определяется широкий спектр биологического действия природных ПГ. Однако такая универсальность одновременно представляет собой одну из главных причин, препятствующих широкому их применению в медицинской и ветеринарной практике. Другой особенностью ПГ как локальных гормонов является их химическая неустойчивость и быстрый метаболизм. Перечисленные причины в совокупности с низким содержанием ПГ в природных объектах явились факторами, стимулирующими разработку методов полного химического синтеза природных ПГ и их аналогов.

Синтез модифицированных простаноидов, обладающих более специфическим и пролонгированным по сравнению с природными ПГ действием, – важная научная и практическая задача. Среди направлений структурной модификации ПГ замена одного либо нескольких углеродных атомов простанового скелета на гетероатомы (кислород, азот, сера) представляется одним из наиболее перспективных. Интерес к гетеропростаноидам связан с реальной возможностью создания на их основе селективно действующих антитромбозных, противоизвестенных, противовоспалительных и других биологически активных препаратов [1].

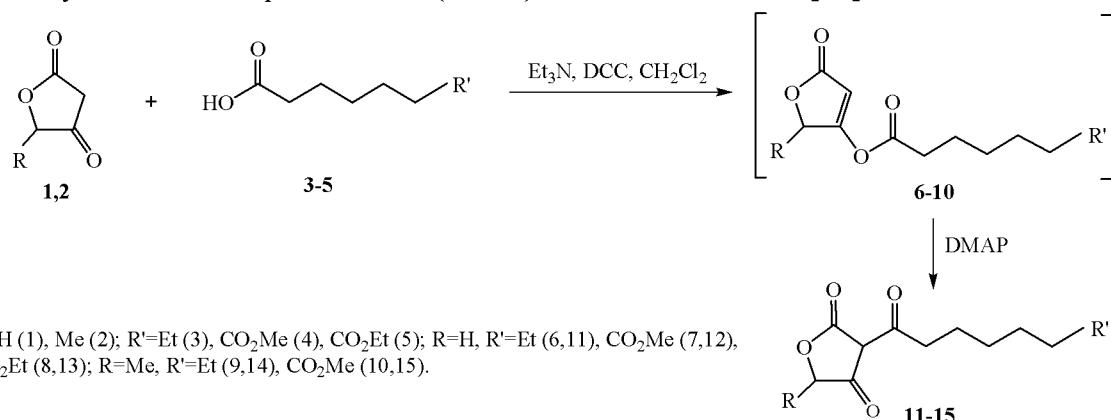
Стратегия полного синтеза ПГ и их аналогов основана на использовании, главным образом, так называемого синтонного подхода, который заключается в разработке методов синтеза ключевых промежуточных соединений – блоков-сintonов и их последующей трансформации в целевые продукты. С позиций синтонного подхода в развитии конвергентных схем синтеза ПГ одним из перспективных направлений, развивающихся в Институте биоорганической химии НАН Беларусь (ИБОХ НАН Беларусь), является использование производных циклических β -ди- и β -трикетонов, содержащих в той или иной мере элементы сформированной структуры целевых простаноидов. Богатый синтетический потенциал указанных полифункциональных соединений обусловлен многообразием химических реакций с участием кетометиленового (поликетидного) фрагмента. При этом избирательность включения различных центров кетометиленового фрагмента в реакции на различных этапах многостадийного синтетического процесса обеспечивается использованием как самих β -ди- и β -трикарбонильных соединений, так и производных их енольных форм (енолэфиров, енаминопроизводных, виниловых галоидангидридов и др.), а также латентных форм – производных изоксазола как скрытой формы β -дифункциональности. Многие из разработанных при этом схем конструирования скелета молекулы ПГ и родственных им других природных соединений (дикраненоны, жасмоноиды, морские простаноиды, фитопростаноиды) на основе избирательно С-алкилированных и С-ацилированных производных 1,3-циклогександиона и 1,3-цикlopентандиона и их последующих трансформаций стали классическими и вошли в практику тонкого органического синтеза [2–6].

В развитие указанного направления применительно к синтезу гетеропростаноидов с атомом кислорода в циклической части молекулы представлялось перспективным использование гетероциклических аналогов β -ди- и β -трикетонов – тетроновых кислот (тетрагидрофuran-2,4-дионов) и 3-ацилтетроновых кислот. Амбидентная природа последних, заключающаяся в химической неэквивалентности карбонильных групп гетероцикла, обусловливает дополнительные синтетические возможности таких соединений по сравнению с их карбоциклическими аналогами.

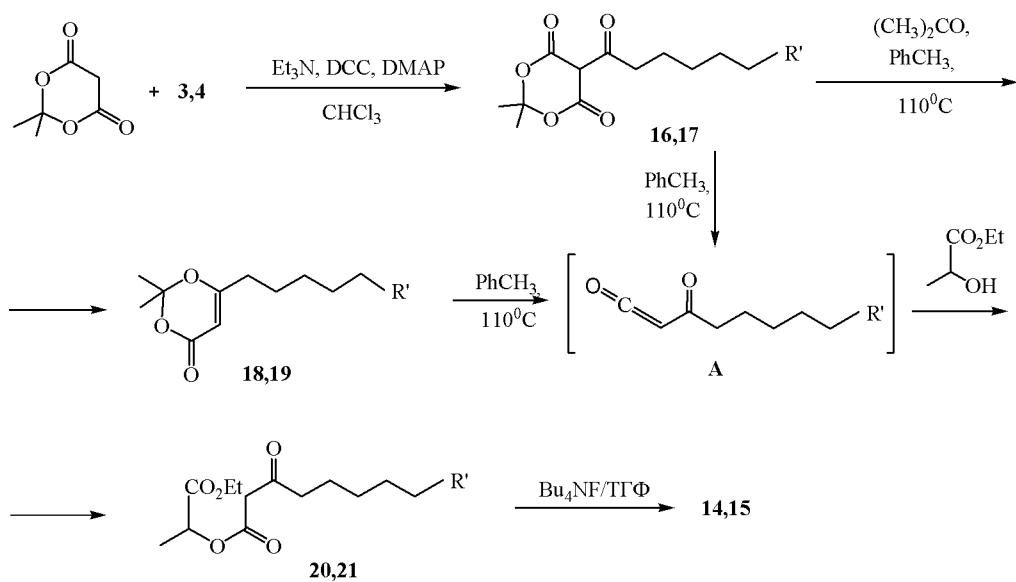
1. Синтез 3-ацилтетроновых кислот в качестве предшественников гетеропростаноидов

Одним из широко применяемых методов синтеза циклических β -трикетонов является впервые предложенный в ИБОХ НАН Беларуси двухстадийный подход, заключающийся в О-ацилировании 1,3-циклогексан- и 1,3-цикlopентандионов хлорангидридами карбоновых кислот и последующей О-С-изомеризации полученных енолацилатов под действием хлорида алюминия [7, 8]. Этот подход в различных модификациях в основном за счет варьирования кислот и оснований Льюиса получил широкое развитие и применение не только для синтеза ПГ и родственных соединений, что отмечено выше, но и в синтезе кайромонов и защитных веществ насекомых и растений [4, 9], глутаримидных антибиотиков [4], лекарственных [10] и пестицидных препаратов [4, 11].

Для синтеза 3-ацилтетроновых кислот нами использована методика [12], в соответствии с которой О-ацилированием триэтиламмонийных солей тетроновых кислот (**1,2**) монометиловым или моноэтиловым эфирами пимелиновой кислоты (**4,5**) в качестве заготовок природной α -цепи, а также каприловой кислотой (**3**) под действием дициклогексилкарбодиимида (DCC) и последующей изомеризацией промежуточно образующихся О-ацилпроизводных (**6–10**), катализируемой 4-(диметиламино)пиридином (DMAP), получены 3-ацилпроизводные (**11–15**) с выходом 85–90% [13].

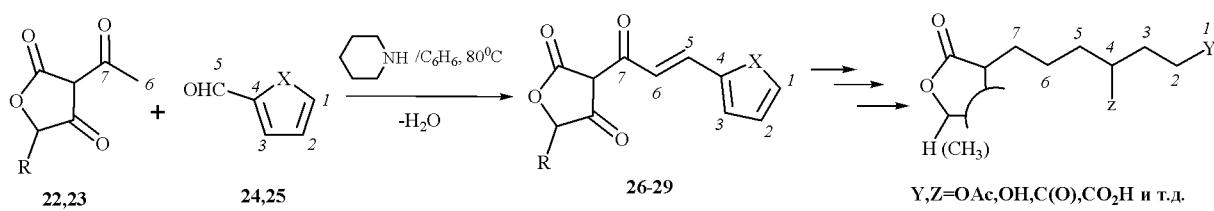


Альтернативный препаративный метод синтеза 3-ацилтетроновых кислот включает циклизацию по Дикману сложных эфиров γ -алкилзамещенных ацетоуксусных кислот, образующихся при термолизе смеси эквивалентных количеств сложных эфиров α -гидроксикислот и источников α -оксокетенов (A) [14]. В данном случае формирование гетероциклической β -трикарбонильной системы происходит в завершающей стадии синтеза. Так, ацилированием кислоты Мельдрума каприловой кислотой (**3**) либо монометиловым эфиром пимелиновой кислоты (**4**) получены β -трикарбонильные соединения (**16,17**). Кипячение последних либо продуктов их переацетонирования (**18,19**) с эквивалентным количеством этиллактата в толуоле приводит к сложным эфирам γ -замещенных ацетоуксусных кислот (**20,21**). Циклизация соединений (**20,21**) по Дикману под действием тетрабутиламмонийфторида дает 3-ацилтетроновые кислоты (**14,15**) с выходом 73 и 81%, соответственно [13].



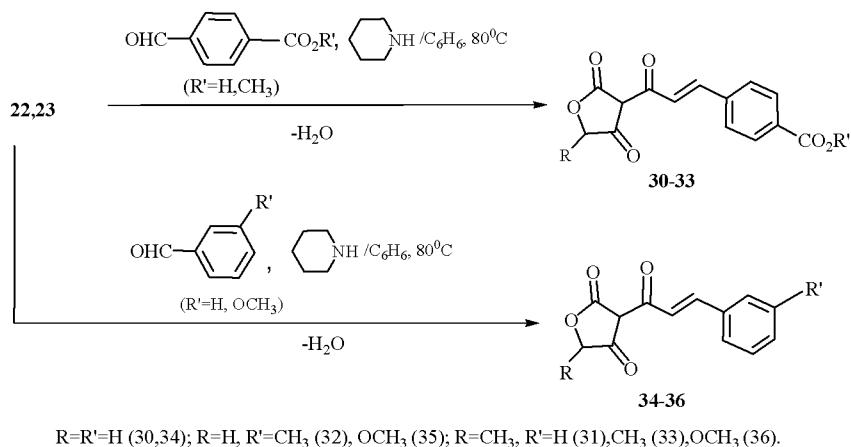
Особого внимания заслуживает синтез 3-арилметилиденацилтетроновых кислот, заключающийся в альдольно-кротоновой конденсации типа Кляйзена-Шмидта легкодоступных 3-ацетилтетроновых кислот (**22,23**) с ароматическими и гетероароматическими альдегидами.

Так, конденсация соединений (**22,23**) по боковой ацетильной группе с фурфуролом в присутствии пиперицина в качестве катализатора с высоким выходом приводит к фурилиденацилпроизводным (**26,27**). В полученных соединениях фурилиденацильный фрагмент представляет собой скрытую форму характерной для ПГ семиуглеродной алкильной простаноидной цепи, функционализированной по положениям 1 и 4, реализация которой предполагает раскрытие фуранового (либо тетрагидрофуранового) цикла на подходящем этапе формирования простаноидной молекулы. Таким образом, в данной реакции фурфурол (**24**) выступает в качестве C₁-C₅-компоненты, а 3-ацетилтетроновые кислоты (**22,23**) – C₆-C₁₂-фрагмента простаноидной молекулы (C₂ + C₅-вариант формирования α -простаноидных цепей) [15]. Реализация 1,4-бифункционализированной α -простаноидной цепи на основе фурилиденацилпроизводных (**26,27**) нами описана в разделе 4.



Для получения предшественников новых простаноидов с тиенильным фрагментом в боковых цепях конденсацией 3-ацетилтетроновых кислот (**22,23**) с 2-тиофенальдегидом (**25**) в аналогичных условиях осуществлен синтез 3-(2-тиенил)акрилоильных производных (**28,29**) [16].

Введение в данную конденсацию 4-карбоксибензальдегида [17] либо его метилового эфира [13] дает предшественники (**30–33**) 1,5-интерфениленовых аналогов ПГ, а бензальдегида [18] и 3-метоксибензальдегида [19] – предшественники (**34–36**) простаноидов с терминальным фенильным либо арильным фрагментами в α -либо ω -цепях.

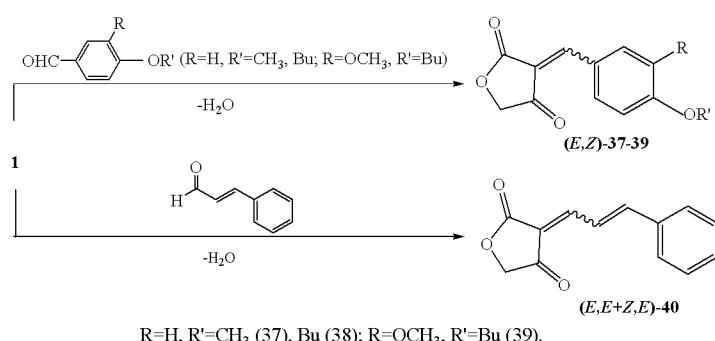


2. 3-Арилметилидентетроновые кислоты как предшественники 3,7-интерфениленовых гетеропростаноидов

Известно, что наличие гетероатома либо ароматического кольца в алифатической простаноидной цепи может повышать метаболическую устойчивость аналогов ПГ. В частности, атом кислорода в положении 3 простанового скелета [1] либо 3,7-интерфениленовый фрагмент [20] повышают устойчивость простаноидов к β -окислению α -цепи – одному из основных направлений метаболической дезактивации ПГ. Для синтеза 3,7-интерфениленовых гетеропростаноидов в качестве предшественников нами были использованы легкодоступные 3-арилметилидентетрагидрофуран-2,4-дионы, получаемые конденсацией по Кнёвенагелю тетроновых кислот с ароматическими альдегидами под действием как протонных кислот [21], включая сами тетроновые кислоты (автокатализ) [22], так и кислот Льюиса [23].

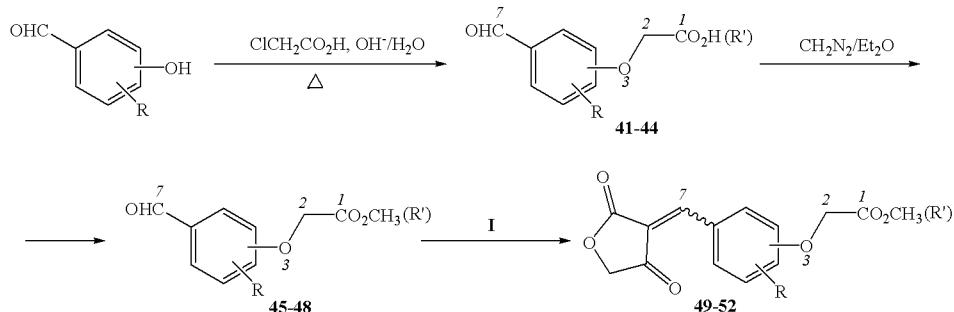
Например, конденсацией тетроновой кислоты (**1**) с анисовым альдегидом, 4-бутокси- и 4-бутокси-3-метоксибензальдегидами соответствующие β -дикарбонильные соединения (**37–39**) были получены с выходом 66–79% [18].

Конденсация тетроновой кислоты с коричным альдегидом в условиях аутокатализа и под действием конц. HCl приводит к (*E,Z*)-3-[*(E)*-(3-фенилаллиден)]тетрагидрофуран-2,4-диону (**40**), содержащему две сопряженные кратные связи в боковой цепи, с выходом 56 и 81%, соответственно [18].



Для формирования 3,7-интерфениленовых α -простаноидных цепей О-алкилированием фенолятов 4-гидроксибензальдегида, 3-гидроксибензальдегида, ванилина и изованилина хлоруксусной кислотой нами получены формилфеноксиуксусные кислоты (**41–44**). Обработка последних диазометаном привела к метиловым эфирам (**45–48**). Соединения (**45–48**) представляют собой заготовки 3-окса-3,7-интер-пара- либо мета-фениленовых α -цепей как с различным типом, так и с различным характером замещения ароматического ядра. Остаток уксусной кислоты служит фрагментом $\text{C}^1\text{-C}^2$ α -цепи, а формильная группа – связующим звеном между α -цепью и циклической частью будущего простаноида и атомом C^7 его углеродного скелета. «Стыковка» тетроновой кислоты с эфирами

формилфеноксикусных кислот (**45–48**) в различных условиях (под действием конц. HCl, хлорида алюминия в ТГФ, аутокатализ) привела к смеси (*E,Z*)-изомеров целевых арилметилиденпроизводных (**49–52**) с выходом 27–65% [18].



R=H, R'=n-OCH₂CO₂H (41), m-OCH₂CO₂H (42), n-OCH₂CO₂CH₃ (45,49), m-OCH₂CO₂CH₃ (46,50); R=m-OCH₃, R'=n-OCH₂CO₂H (43), n-OCH₂CO₂CH₃ (47,51); R=n-OCH₃, R'=m-OCH₂CO₂H (44), m-OCH₂CO₂CH₃ (48,52).

Примечание. *Положение радикалов R и R' в ароматическом кольце указано относительно C⁷-заместителя.

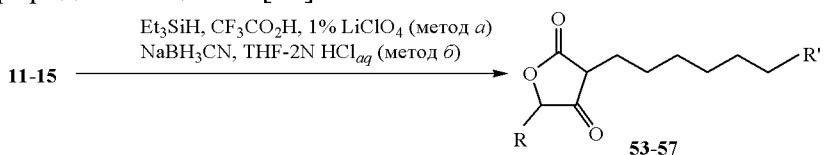
В гетеропростаноидах на основе предшественников (**49–52**) β-окислению α-цепи эффективно противостоит комбинация 3,7-интерфениленового фрагмента и 3-оксагруппы.

3. Селективные восстановительные трансформации 3-ацил- и 3-арилметилиден-тетроновых кислот. Синтез β-дикарбонильных предшественников гетероциклических простаноидов

Завершающая стадия формирования природной либо модифицированной α-простаноидной цепи предполагает региоселективный гидрогенолиз карбонильной группы ацильной цепи полученных 3-ацилтетроновых кислот либо хемоселективное восстановление активированной экзоциклической кросс-сопряженной (*E,Z*)-двойной связи смеси изомерных 3-арилоксибензилидентетроновых кислот.

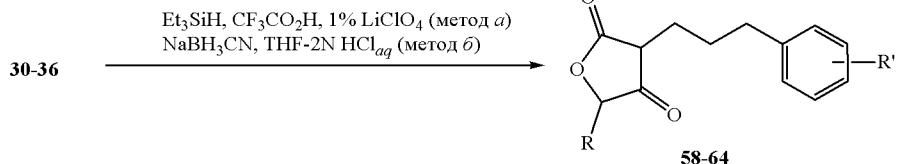
Для этой цели нами использованы разработанные в ИБОХ НАН Беларусь с участием авторов данного обзора простые общие препаративные методы получения α-алкилзамещенных циклических β-дикарбонильных соединений, заключающиеся в региоспецифическом восстановлении карбонильной группы боковой ацильной цепи соответствующих β-трикарбонильных соединений триэтилсиланом в трифтормуксусной кислоте (метод *a*) [24] и цианоборогидридом натрия в смеси ТГФ-2н. соляная кислота (метод *b*) [25, 26].

По обоим методам соответствующие 3-алкилзамещенные тетроновые кислоты (**53–57**) были получены с выходом 63–94%. Соединения (**54,55,57**) представляют собой β-дикарбонильные предшественники гетероциклических простаноидов серии I с полностью сформированной природной α-цепью [13].



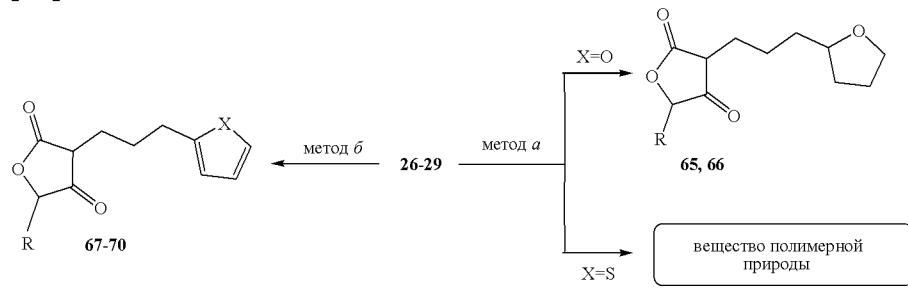
R=H, R'=Et (11,53), CO₂Me (12,54), CO₂Et (13,55); R=Me, R'=Et (14,56), CO₂Me (15,57).

При восстановлении 3-арилметиленацилпроизводных (**30–36**) как по методу *a*, так и по методу *b* наряду с гидрогенолизом карбонильной группы наблюдается насыщение сопряженной с ней кратной связи ацильной цепи с образованием соответствующих 3-(3-арилпропил)тетроновых кислот (**58–64**) с высоким выходом [13, 17–19]. Соединения (**58–61**) представляют собой β-дикарбонильные предшественники гетероциклических 1,5-интерфениленовых простаноидов.



$\text{R}=\text{H}, \text{R}'=n\text{-CO}_2\text{H}$ (30,58), $n\text{-CO}_2\text{CH}_3$ (32,60), H (34,62), $m\text{-OCH}_3$ (35,63); $\text{R}=\text{CH}_3, \text{R}'=n\text{-CO}_2\text{H}$ (31,59), $n\text{-CO}_2\text{CH}_3$ (33,61), $m\text{-OCH}_3$ (36,64).

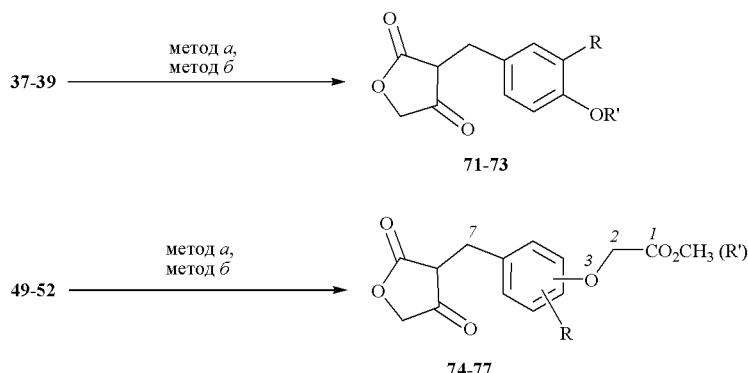
Напротив, результаты восстановления продуктов конденсации 3-ацетилтетроновых кислот с гетероароматическими альдегидами (**26–29**) по методу α и по методу δ резко отличаются. Так, при реакции 3-(фуранилметиленацил)тетроновых кислот (**26,27**) с триэтилсиланом в трифтторуксусной кислоте наряду с гидрогенолизом карбонильной группы наблюдалось восстановление всех кратных связей фуранилметиленацильного фрагмента с образованием (2-тетрагидрофуранил)пропильных производных (**65,66**) [15, 24]. Восстановление 3-(тиенилметиленацил)тетроновых кислот (**28,29**) по этому методу приводило к смеси веществ полимерной природы [16]. Реакция же соединений (**26–29**) с цианоборогидридом натрия в смеси ТГФ-2н. водная HCl сопровождалась исчерпывающим восстановлением только еноновой системы ацильной цепи с образованием β -дикарбонильных соединений с фуранильным (**67,68**) и тиенильным (**69,70**) фрагментами в 3-алкильной цепи [16].



$\text{R}=\text{H}$ (65), CH_3 (66); $\text{R}=\text{H}, \text{X}=O$ (26,67), S (28,69); $\text{R}=\text{CH}_3, \text{X}=O$ (27,68), S (29,70).

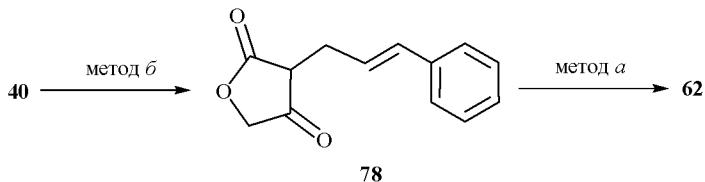
Наличие в молекуле продуктов восстановления (**67,68**) енолизованной β -дикарбонильной системы (виниловая кислота) и ацидофобного несопряженного фуранового ядра обусловливает низкую стабильность этих соединений, которые, однако, можно стабилизировать переводом в соответствующие еноильные эфиры.

Рассматриваемые восстановительные системы оказались эффективными и для хемоселективного восстановления кросс-сопряженной кратной связи 3-арилметиленитетроновых кислот [18, 27], при этом восстановление по методу α не требует применения кислот Льюиса (LiClO_4) в качестве катализатора. Так, восстановление соединений (**37–39,49–52**) по методу α и δ привело к соответствующим 3-бензильным производным (**71–77**) с выходом 59–97% [18].



$\text{R}=\text{H}, \text{R}'=\text{CH}_3$ (37,71), Bu (38,72); $\text{R}=\text{OCH}_3, \text{R}'=\text{Bu}$ (39,73); $\text{R}=\text{H}, \text{R}'=n\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ (49,74), $m\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ (50,75); $\text{R}=m\text{-OCH}_3, \text{R}'=n\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ (51,76); $\text{R}=n\text{-OCH}_3, \text{R}'=m\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ (52,77).

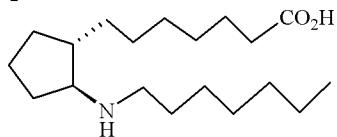
3-(3-Фенилаллиден)тетроновая кислота (**40**), содержащая две сопряженные кратные связи в боковой цепи, при действии триэтилсилана в трифторуксусной кислоте приводит к смеси веществ полимерной природы. Взаимодействие же соединения (**40**) с цианоборогидридом натрия в смеси ТГФ и водной HCl дает продукт восстановления только одной двойной связи боковой цепи – 3-циннамилтетроновую кислоту (**78**) [18, 27]. Кратная связь боковой цепи 3-циннамилтетроновой кислоты восстанавливается под действием триэтилсилана в трифторуксусной кислоте в присутствии LiClO₄ в качестве катализатора, при этом выход 3-(3-фенилпропил)тетроновой кислоты (**62**) после 48 часов реакции составил 79% [18, 27].



3-Алкил(арилалкил)тетроновые кислоты (**53–78**) содержат сформированные природные либо модифицированные $\alpha(\omega)$ -простаноидные цепи, а также гетероциклическую β -дикарбонильную систему, позволяющую в несколько стадий завершить конструирование конечной молекулы гетеропростаноида.

4. Синтез 10-окса-13-аза-, 11-окса-13-аза- и 9-окса-7-азапростаноидов на основе 3-алкил(арилалкил)тетроновых кислот

Уникальные свойства 13-азапростановой кислоты (**79**) – мощного и специфического ингибитора агрегации тромбоцитов побудили интерес к синтезу 13-азапростаноидов различной структуры и поиску среди них веществ с селективным и пролонгированным терапевтическим эффектом. У синтезированных соединений этого типа кроме антиагрегационной обнаружены также антифертильная, антиаритмическая и противовоспалительная активность [1].



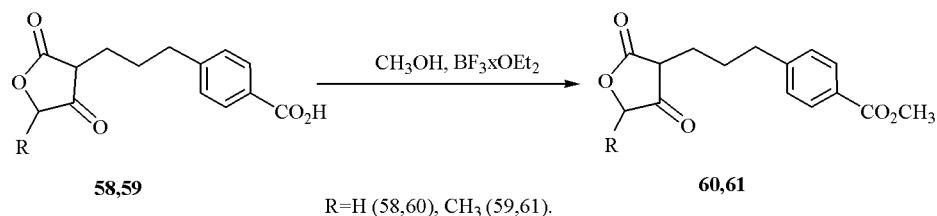
79

В связи с этим на основе гетероциклических β -дикарбонильных предшественников (**53–78**) нами осуществлен синтез серии структурно близких 13-азапростановой кислоте 10-окса-13-аза-, 11-окса-13-аза- [16–18, 28, 29] и 7-аза-9-оксапростаноидов [16, 18, 30, 31]. Кроме модификации α - и ω -простаноидных цепей от 13-азапростановой кислоты (**79**) эти соединения принципиально отличаются геометрией пятичлененного цикла вблизи фармакофорной группы NH [sp^2 гибридизация атомов углерода в положениях 8, 9 и 12 (по номенклатуре ПГ), наличие гетероатома в положении 9,10 либо 11 кольца] и вовлечением неподеленной электронной пары азота в систему сопряжения.

С точки зрения структурных особенностей целевые 10-окса-13-аза-, 11-окса-13-аза- и 7-аза-9-оксапростаноиды представляют собой енаминопроизводные (винилоговые амины) тетроновых кислот. Один из путей синтеза енаминопроизводных циклических β -дикарбонильных соединений заключается в непосредственном взаимодействии последних с аминами. Второй подход включает взаимодействие аминов с енолпроизводными β -дикарбонильных соединений (кетовинилхлориды, енольные эфиры). Преимущество второго подхода для синтеза енаминопроизводных тетроновых кислот обусловлено тем, что позволяет получать два типа различных енольных производных тетроновых кислот по кетонному и лактонному карбонилам.

Однако применение второго подхода к 3-замещенным тетроновым кислотам предполагает решение проблемы региоселективности их O-алкилирования при получении

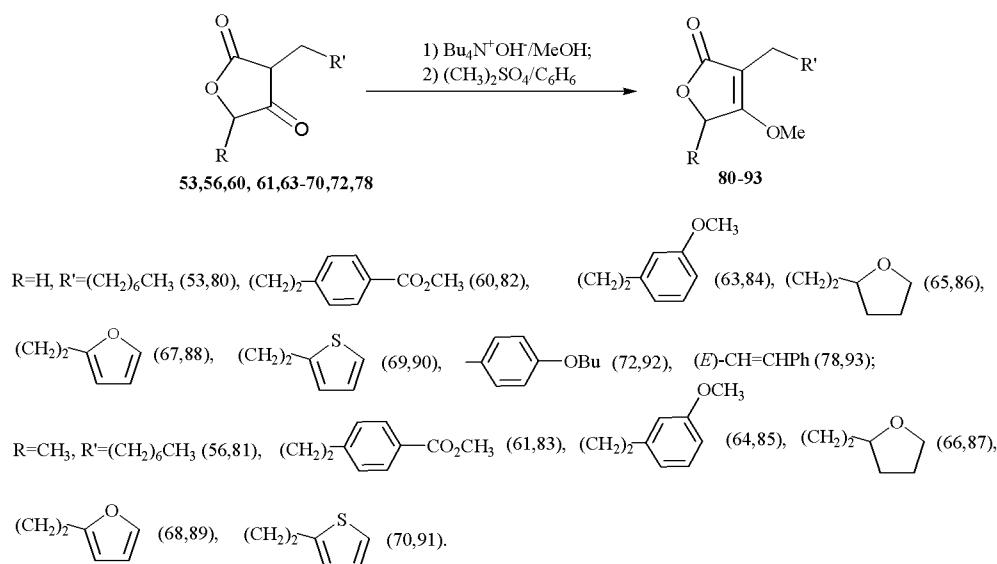
енольных эфиров. Известно, что алкилирование тетроновых кислот диазометаном либо их серебряных солей метилиодидом являются неселективными и приводят к смеси енольных эфиров по кетонному и лактонному карбонилам [32]. Как показали наши исследования, алкилирование 3-замещенных тетроновых кислот спиртами в присутствии кислотных агентов вообще не идет. Так, при взаимодействии соединений (58,59) с метанолом в присутствии эфирата трехфтористого бора образуются только моноэфиры (60,61) по карбоксильной группе бензольного ядра [17].

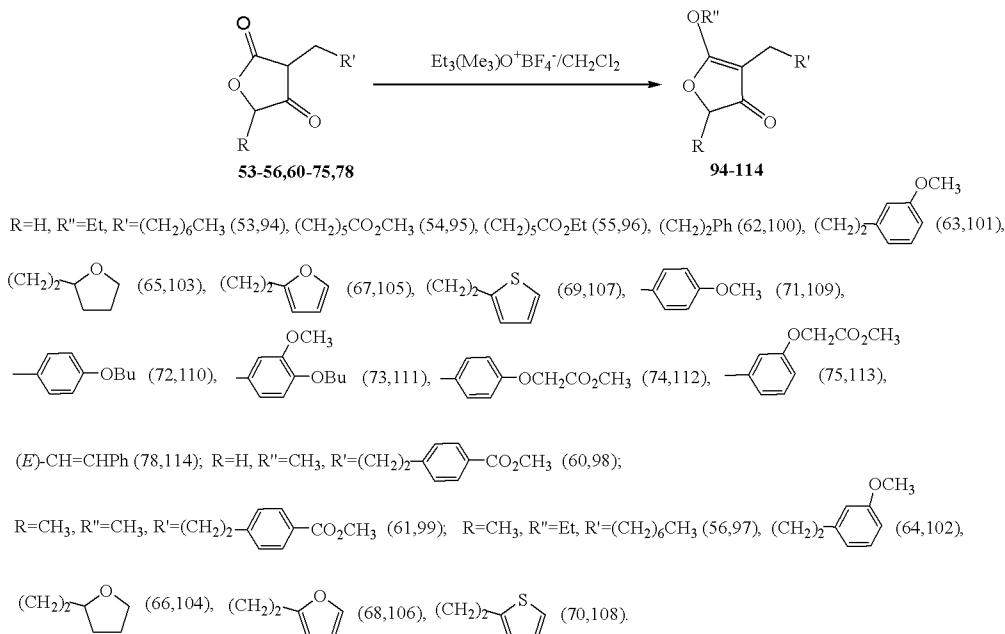


Поэтому из многочисленных методов синтеза енольных эфиров тетроновых кислот нами были выбраны два, характеризующиеся мягкими условиями проведения реакции и региоспецифичностью.

В частности, алкилирование тетрабутиламмонийных солей соединений (53,56,60,61, 63–70,72,78) диметилсульфатом [33] привело к 4-O-метилпроизводным (80–93) с выходом 59–96% [16–19, 28, 29].

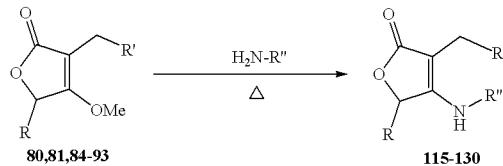
Взаимодействие же соединений (53–56,60–75,78) с солями Meerweina (тетрафторборатом триэтил- либо триметилоксония) в хлористом метилене [33] привело с выходом 80–98% исключительно к енольным эфирам тетроновых кислот (94–114) по лактонной карбонильной группе [16–18, 28–31]. Следует отметить, что в данном случае региоспецифичность протекания реакции связана с наличием алкильного или арилалкильного заместителя в положении 3 цикла тетроновых кислот. Поскольку 3-алкил(арилалкильная) цепь является необходимым элементом структуры β -дикарбонильных предшественников гетеропростаноидов, то использование солей Meerweina для селективного получения енолэфиров по лактонной карбонильной группе таких соединений является удачной находкой.





С целью получения 13-азапростаноидов региоизомерные эфиры енолов (**80–93**) и (**94–114**) ввели в реакцию с первичными алифатическими аминами и бензиламином. При этом оказалось, что эти эфиры обладают различной реакционной способностью по отношению к аминам.

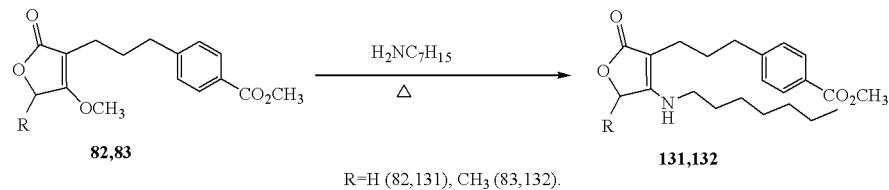
Так, 4-О-метилпроизводные (**80, 81, 84–93**) значительно менее реакционноспособны по сравнению с региоизомерами (**94–114**) и взаимодействуют с аминами лишь при кипячении реакционной смеси, приводя к соответствующим 10-окса-13-азапростаноидам (**115–130**) с выходом 36–76%.



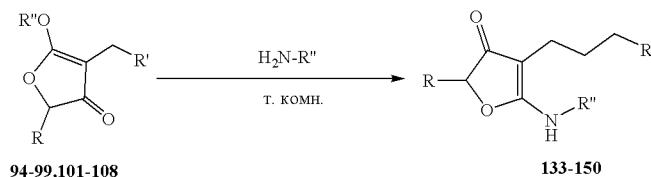
10-Окса-13-азапростаноиды (**115–130**) [16, 18, 28, 29]

| № п/п | R | R' | R'' | № п/п | R | R' | R'' |
|------------|---------------|---|-------------------------------------|------------|---------------|---|-------------------------------------|
| 115 | H | $(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$ | цикло- C_6H_{11} | 123 | H | $(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$ | C_7H_{15} |
| 116 | CH_3 | $(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$ | C_7H_{15} | 124 | CH_3 | $(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$ | C_7H_{15} |
| 117 | CH_3 | $(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$ | C_8H_{17} | 125 | H | $(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{S}$ | C_8H_{17} |
| 118 | CH_3 | $(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$ | CH_2Ph | 126 | CH_3 | $(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{S}$ | C_7H_{15} |
| 119 | H | $(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ | C_7H_{15} | 127 | H | $\text{C}_6\text{H}_4\text{OBu}$ | C_7H_{15} |
| 120 | CH_3 | $(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ | C_7H_{15} | 128 | H | $\text{C}_6\text{H}_4\text{OBu}$ | CH_2Ph |
| 121 | H | $(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$ | C_7H_{15} | 129 | H | $(E)\text{-CH}=\text{CHPh}$ | C_7H_{15} |
| 122 | CH_3 | $(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$ | C_7H_{15} | 130 | H | $(E)\text{-CH}=\text{CHPh}$ | цикло- C_6H_{11} |

Жесткие условия реакции 4-метоксипроизводных тетрагидрофуран-2,4-дионов с аминами осложняют получение 10-окса-13-азапростаноидов со сложноэфирной группировкой в α -цепи, так как в этом случае амин конкурентно реагирует с последней. Так, при взаимодействии енолэфиров (82,83) с гептиламином наряду с целевыми енамино-карбонильными соединениями (131,132) образуются продукты реакции амина со сложноэфирной группой ароматического кольца, которые преобладают в реакционной смеси [17].



Напротив, эфиры енолов по лактонной карбонильной группе (**94–99,101–108**) реагируют с аминами уже при комнатной температуре либо при незначительном (с целью ускорения реакции) нагревании реакционной смеси, приводя к соответствующим 11-окса-13-азапростаноидам (**133–146,149,150**) с выходом 60–81%.

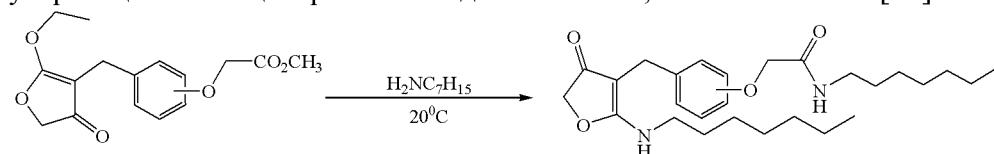


11-Окса-13-азапростаноиды (133–150) [16, 17, 28, 29]

| № п/п | R | R' | R'' | № п/п | R | R' | R'' |
|-------|-----------------|---|--|-------|-----------------|----|--|
| 133 | H | (CH ₂) ₄ CH ₃ | цикло- C ₆ H ₁₁ | 142 | H | | C ₇ H ₁₅ |
| 134 | H | (CH ₂) ₃ CO ₂ CH ₃ | C ₇ H ₁₅ | 143 | H | | цикло- C ₆ H ₁₁ |
| 135 | H | (CH ₂) ₃ CO ₂ CH ₃ | C ₈ H ₁₇ | 144 | CH ₃ | | C ₇ H ₁₅ |
| 136 | H | (CH ₂) ₃ CO ₂ CH ₃ | CH ₂ Ph | 145 | H | | C ₇ H ₁₅ |
| 137 | H | (CH ₂) ₃ CO ₂ Et | C ₇ H ₁₅ | 146 | CH ₃ | | C ₇ H ₁₅ |
| 138 | CH ₃ | (CH ₂) ₄ CH ₃ | C ₇ H ₁₅ | 147 | H | | C ₇ H ₁₅ |
| 139 | CH ₃ | (CH ₂) ₄ CH ₃ | CH ₂ Ph | 148 | CH ₃ | | C ₇ H ₁₅ |
| 140 | H | | C ₇ H ₁₅ | 149 | H | | C ₈ H ₁₇ |
| 141 | CH ₃ | | C ₇ H ₁₅ | 150 | CH ₃ | | C ₇ H ₁₅ |

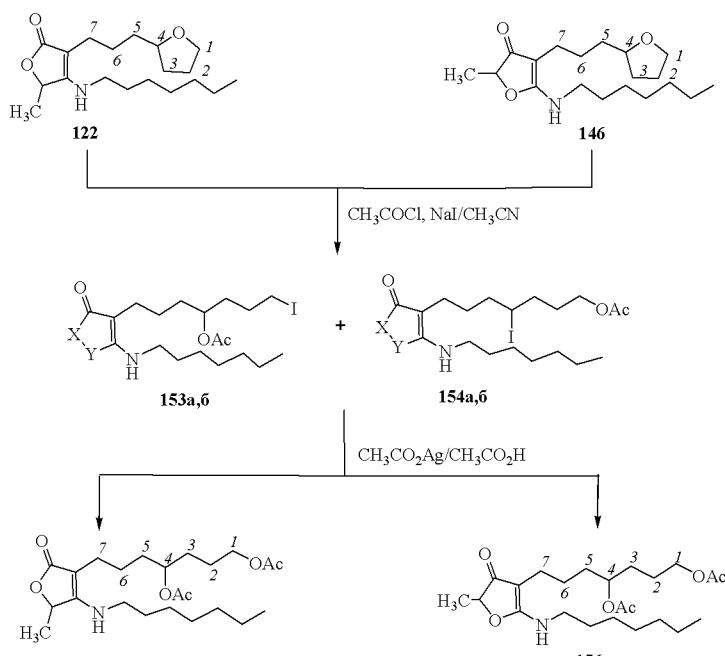
Более низкий общий выход 11-окса-13-азапростаноидов (**147,148**) (36 и 40%, соответственно) с фуриильным фрагментом в α -цепи обусловлен неустойчивостью промежуточных енольных эфиров (**105,106**).

Следует отметить, что терминальная сложноэфирная группировка α -цепи соединений (95,96,98,99) в этих условиях устойчива и гетеропростаноиды (134–137,140,141) образуются в качестве единственных продуктов реакции. Однако феноксигруппа в интерфениленовой α -цепи простаноидных предшественников (112,113) настолько активирует сложноэфирную группировку, что последняя легко реагирует с амином даже при комнатной температуре. Так, взаимодействие енолэфиров (112,113) с гептиламином приводит к продуктам (151,152) атаки амина по двум реакционным центрам с выходом 58 и 47%, соответственно [18].



Отдельного рассмотрения заслуживают гетеропростаноиды (121,122,145,146), тетрагидрофуанилпропильный фрагмент которых представляет собой скрытую форму 1,4-дифункционализированной семиуглеродной α -простаноидной цепи. Переход к последней предполагает раскрытие тетрагидрофуранового цикла.

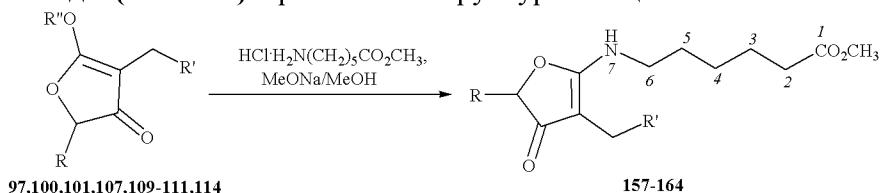
Такой переход нами осуществлен на примере 10-окса-13-аза- и 11-окса-13-азапростаноидов (122,146) [34]. Расщепление тетрагидрофуранового цикла в названных соединениях гладко протекало при действии на них хлористого ацетила и иодида натрия в ацетонитриле при комнатной температуре с образованием смеси региоизомерных иодоацетатов (153a,b,154a,b), которые без очистки вводили в реакцию с ацетатом серебра в уксусной кислоте. В результате получили 1,4-диацетоксипростаноиды (155,156) с общим выходом 50–61%. Следует отметить, что содержащаяся в синтезированных соединениях 4-ацетоксигруппа является характерным элементом структуры клавулонов – «морских простаноидов», обладающих высокой противовоспалительной и противоопухолевой активностью [35].



Реализация характерной для природных ПГ семиуглеродной цепи с терминальной карбоксифункцией может быть осуществлена в результате щелочного гидролиза диацетатов типа (155,156) и последующего окисления образующейся при этом 1,4-дигидроксифункциональности, что нами ранее было продемонстрировано на примере синтеза 11-дезокси-4-оксо-13,15-изоксазолопростаноида серии Е₁ [36]. Описанная последовательность

превращений представляет собой оригинальный и удобный вариант построения C⁴-функционализированных α -цепей простаноидов.

Реакцией енолпроизводных тетроновых кислот по лактонной карбонильной группе со сложными эфирами аминокислот в качестве заготовок α -цепи можно получать гетероциклические 7-азапростаноиды. Так, при взаимодействии соединений (**97,100,101,107,109–111,114**) с метиловым эфиром ϵ -аминокапроновой кислоты, полученным из его гидрохлорида путем обработки метанольным раствором метилата натрия, образуются 7-аза-9-оксапростаноиды (**157–164**) с различной структурой ω -цепи.



9-Окса-7-азапростаноиды (157–164) [16, 18, 30, 42]

| № п/п | R | R' | № п/п | R | R' |
|------------|-----------------|---|------------|---|--------------|
| 157 | CH ₃ | (CH ₂) ₆ CH ₃ | 161 | H | |
| 158 | H | (CH ₂) ₂ Ph | 162 | H | |
| 159 | H | | 163 | H | |
| 160 | H | | 164 | H | (E)-CH=CH-Ph |

Выводы

Таким образом, различные методы формирования 3-ацильной и 3-арилметилиденовой цепей тероновых кислот в совокупности с разработанными нами методами их селективной восстановительной трансформации, возможность введения в реакцию с енольными эфирами тетрагидрофуран-2,4-дионов различных первичных аминов, включая сложные эфиры аминокислот, обусловливают огромное структурное разнообразие α - либо ω -простаноидных цепей в синтезированных гетеропростаноидах. Кроме того, использование двух типов региоизомерных енольных эфиров тетроновых кислот в реакции с аминами приводит к двум типам енаминокарбонильных производных, относящихся к ряду енаминолактонов и енаминокетонов. Применительно к синтезу гетеропростаноидов это приводит к 10-окса-13-аза-, 11-окса-13-аза- и 9-окса-7-азапростаноидам серии В, таким как соединения (**115–132**), (**133–152**) и (**157–164**), соответственно.

В результате исследования биологической активности синтезированных гетеропростаноидов были обнаружены соединения с выраженным антиагрегационным эффектом [37, 38] и противоязвенным действием (на модели этанольных язв) [39–41]. Некоторые простаноиды проявили радиопротекторную активность [40], а также противо воспалительный [28], антиэксудативный, иммунотропный и противоопухолевый эффекты [29, 39]. Особого внимания заслуживают гетероаналоги простагландинов, например, соединение (**157**), которые в отличие от природных ПГ и родственных эйказаноидов обладают высокой иммуностимулирующей активностью, низкой токсичностью и могут быть перспективными в качестве средств терапии приобретенных иммунодефицитов и иммунотерапии злокачественных новообразований [30, 31, 42]. Другие соединения этого

ряда проявили иммуносупрессивную активность [29, 42]. Ряд синтезированных простаноидов проявил высокую гепатопротекторную активность. При этом оказалось, что эти гетеропростаноиды обладают более выраженными цитопротекторными свойствами, чем простаноиды Н- и Е-серий [43].

Список литературы

1. Лахвич, Ф.А. Гетеропростаноиды: синтез и биологическая активность / Ф.А. Лахвич, Ф.С. Пашковский, Е.В. Королева // Успехи химии. – 1992. – Т. 61, вып. 2. – С. 457–498.
2. Лахвич, Ф.А. Алкилированные простаноиды: синтез и биологическая активность / Ф.А. Лахвич, В.А. Козинец // Итоги науки и техники. Орг. хим. – 1991. – Т. 21. – С. 1–95.
3. Лахвич, Ф.А. Производные изоксазола в синтезе простаноидов / Ф.А. Лахвич, Е.В. Королева // ЖОрХ. – 1999. – Т.35, вып. 12. – С. 1749–1781.
4. Хлебникова, Т.С. Синтез природных и родственных им биоактивных веществ на основе производных циклических β -трикетонов / Т.С. Хлебникова, Ф.А. Лахвич // Итоги и перспективы развития биоорганической химии в Республике Беларусь: сб. науч. ст., посвященный 85-летию акад. А.А.Ахрема. – Гродно, 1998. – С. 157–182.
5. Schmidt, A. General Strategy for the Synthesis of B₁ Phytoprostanes, Dino_r Isoprostanes, and Analogs / A. Schmidt, W. Boland // J. Org. Chem. – 2007. – V. 72, № 5. – P. 1699–1706.
6. Евстигнеева, Р.П. Тонкий органический синтез: учеб. пособие для вузов / Р.П. Евстигнеева. – М.: Химия, 1991. – 184 с.
7. A New Simple Synthesis of 2-Acylcyclohexane-1,3-diones / A.A. Akhrem [et al.] // Synthesis. – 1978. – № 12. – P. 925–927.
8. Ахрем, А.А. Новый метод синтеза 2-ацилцикlopентан-1,3-дионов // А.А. Ахрем, Ф.А. Лахвич, Т.С. Хлебникова // Доклады АН СССР. – 1979. – Т. 246, № 2. – С. 330–332.
9. Zaitsev, V.G. Synthesis of 2-acyl-4-hydroxycyclohexane-1,3-diones, kairomones and defensive compounds of some insects / V.G. Zaitsev, G.I. Polozov, F.A. Lakhvich // Tetrahedron. – 1994. – V. 50, № 21. – P. 6377–6386.
10. Mode of Action of 4-Hydroxyphenylpyruvate Dioxygenase Inhibition by Triketone-type Inhibitors / C.-S. Wu [et al.] // J. Med. Chem. – 2002. – V. 45, № 11. – P. 2222–2228.
11. Rubinov, D.B. Chemistry of 2-Acylcycloalkane-1,3-diones / D.B. Rubinov, I.L. Rubinova, A.A. Akhrem // Chem. Rev. – 1999. – V. 99, № 4. – P. 1047–1066.
12. An efficient method for 3(C)-acylation of tetronic acids / K. Nomura [et al.] // Chem. Pharm. Bull. – 1986. – V. 34, № 12. – P. 5188–5190.
13. Гетероциклические аналоги простагландинов. I. Синтез 3-алкил(арилалкил)-замещенных 2,5-дигидро-2-фуранонов – синтонов для 10-окса-11-дезокси-простаноидов / Ф.С. Пашковский [и др.] // ЖОрХ. – 2003. – Т.39, вып. 7. – С. 1060–1072.
14. A Novel Synthetic Method for Tetronic Acids from 1,3-Dioxin-4-ones via Intra- or Intermolecular Ketene Trapping / M. Sato [et al.] // Chem. Pharm. Bull. – 1990. – V. 38, № 1. – P. 94–98.
15. Лахвич, Ф.А. Синтоны для 11-дезоксипростагландинов на основе 2-ацетилцикlopентан-1,3-диона и 3-ацетилтетроновых кислот / Ф.А. Лахвич, Ф.С. Пашковский, Л.Г. Лис // Весці АН БССР. Сер. хім. науок. – 1987. – № 5. – С. 53–59.
16. Гетероциклические аналоги простагландинов. III. Синтез 10-окса-13-аза-, 11-окса-13-аза- и 9-окса-7-азапростаноидов на основе 3-ацил(арилметиленацил)тетроновых кислот / Ф.С. Пашковский [и др.] // ЖОрХ. – 2006. – Т. 42, вып. 4. – С. 545–559.
17. Лахвич, Ф.А. Синтез 13-аза-1,5-интер-*n*-фениленовых простаноидов на основе 2-ацетилцикlopентан-1,3-диона и 3-ацетилтетроновых кислот / Ф.А. Лахвич, Ф.С. Пашковский, Л.Г. Лис // ЖОрХ. – 1992. – Т.28, вып.8. – С. 1626–1633.
18. Гетероциклические аналоги простагландинов. IV. Синтез 3,7-интерфениленовых 3,10(11)-диокса-13-азапростаноидов и 9-окса-7-азапростаноидов на основе тетроновой кислоты и ароматических альдегидов / Ф.С. Пашковский [и др.] // ЖОрХ. – 2008. – Т. 44, вып. 5. – С. 667–680.

19. Пашковский, Ф.С. Синтез 10-окса-13-тиапростаноидов на основе продуктов конденсации 3-ацетилтетроновых кислот с 3-метоксибензальдегидом / Ф.С. Пашковский, Е.М. Щукина, Ф.А. Лахвич // Весці НАН Беларусі. Сер. хім. науок. – 2002. – № 4. – С. 67–71.
20. Простагландини и их аналоги в репродукции животных и человека / Г.А. Толстиков [и др.]; под общ. ред. В.А. Кулавского. – Уфа: БНЦ УрО АН СССР, 1989. – 400 с.
21. Substituted γ -lactones. 28. 3-(Phenylmethylene)-2,4-(3H,5H)furan diones / H.Zimmer [et al.] // J. Org. Chem., – 1978. – V. 43, № 8. – P. 1541–1544.
22. Schmidt, D.G. Condensation of 2,4(3H,5H)-furan dione with heteroaromatic aldehydes / D.G. Schmidt , H. Zimmer // J. Heterocyclic Chem. – 1983. – V. 20, № 3. – P. 787–789.
23. Effenberger, F. Stereoselective synthesis of biologically active tetronic acids / F. Effenberger, J. Syed // Tetrahedron: Asymmetry. – 1998. – V. 9, № 5. – P. 817–825.
24. Синтез циклических 2-алкил-1,3-дионов путем региоспецифического восстановления β -трикарбонильных соединений / А.А. Ахрем [и др.] // Доклады АН СССР. – 1990. – Т. 311, № 6. – С. 1381–1384.
25. Pashkovsky, F.S. An efficient synthesis of alkyl substituted cyclic 1,3-diones / F.S. Pashkovsky, I.P. Lokot, F.A. Lakhvich // Synlett. – 2001. – № 9. – P. 1391–1394.
26. Пашковский, Ф.С. Избирательное восстановление ацильной группы в циклических α -ацил- β -дикарбонильных соединениях цианоборогидридом натрия. Эффективный синтез циклических α -алкил- β -дикарбонильных соединений / Ф.С. Пашковский, И.П. Локоть, Ф.А. Лахвич // Известия РАН, сер. хим. – 2001. – № 2. – С. 309–311.
27. Пашковский, Ф.С. Хемоселективное восстановление 3-арилметилидентетроновых кислот триэтилсиланом и цианоборогидридом натрия в кислых средах / Ф.С. Пашковский, Е.М. Щукина, Ф.А. Лахвич // ЖОРХ. – 2009. – Т. 45, вып. 6. – С. 871–875.
28. Синтез и биологическая активность 13-аза-, 10-окса-13-аза- и 11-окса-13-азапростаноидов / Ф.А. Лахвич [и др.] // Весці АН БССР. Сер. хім. науок. – 1988. – № 6. – С. 53–58.
29. Синтез и иммуносупрессивная активность 10-окса-13-аза- и 11-окса-13-азапростаноидов / Ф.С. Пашковский [и др.] // Весці НАН Беларусі. Сер. хім. науок. – 2009. – № 2. – С. 57–62.
30. Метиловый эфир 7-аза-9-окса-10-метил-11-оксопрост-8(12)-еновой кислоты, обладающий иммуностимулирующей активностью, и способ его получения: пат. 10155 Респ. Беларусь, МПК (2006) C 07D 307/00 A 61P 37/00 / М.Б. Голубева, М.Г. Грибовский, Н.А. Конопля, Б.Б. Кузьмицкий, Ф.А. Лахвич, Г.С. Любин, Ф.С. Пашковский, Е.М. Щукина; заявитель ИБОХ НАН Беларуси. – № а 20051144; заявл. 28.11.05; опубл. 30.12.07 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2007. – № 6. – С. 96.
31. Синтез и иммунобиологические свойства метилового эфира 7-аза-9-окса-10-метил-11-оксопрост-8(12)-еновой кислоты / Ф.С. Пашковский [и др.] // Доклады НАН Беларуси. – 2009. – Т. 53, № 5. – С. 63–66.
32. Haynes, L.J. Tetronic Acids / L.J. Haynes, J.R. Plimmer // Quart. Rev. – 1960. – V. 14, № 3. – P. 292–315.
33. Wengel, A.S. Regiospecific Alkylation of Tetronic Acids. Formation of 4-Alkoxy-5H-furan-2-ones and 2-Alkoxy-5H-furan-4-ones / A.S. Wengel, T. Reffstrup, P.M. Boll // Tetrahedron. – 1979. – V. 35, № 18. – P. 2181–2185.
34. Лахвич, Ф.А. Синтез 1,4-диацетокси-13-азапростаноидов / Ф.А. Лахвич, Ф.С. Пашковский, Л.Г. Лис // Весці АН Беларусі. Сер. хім. науок. – 1992. – № 3–4. – С. 120–122.
35. Морские простаноиды / М.С. Ми��тахов [и др.] // Успехи химии. – 1994. – Т. 63, вып. 6. – С. 543–555.
36. Лахвич, Ф.А. 11-Дезокси-13,15-изоксазолопростаноиды с функционализированной α -цепью на основе 2-ацетилциклопентан-1,3-диона и фурфурола / Ф.А. Лахвич, Ф.С. Пашковский, Л.Г. Лис // ЖОРХ. – 1992. – Т.28, вып.12. – С. 2483–2489.

37. О зависимости структура-антиагрегационная активность в ряду некоторых 13-азапростаноидов / Б.Б. Кузьмицкий [и др.] // Весці АН Беларусі. Сер. хім. науок. – 1992. – № 2. – С. 88–91.
38. Малаева, Л.П. Антиагрегационная активность некоторых 10-окса-13-аза- и 11-окса-13-азапростаноидов серии В₁ / Л.П. Малаева, Ф.С. Пашковский, Б.Б. Кузьмицкий // Весці АН Беларусі. Сер. біял. науок. – 1993. – № 2. – С. 59–62.
39. Цитопротекторная и иммунотропная активность 10-окса-13-аза- и 11-окса-13-азапростаноидов серии В₁ / Н.А. Конопля [и др.] // Весці АН Беларусі. Сер. біял. науок. – 1993. – № 3. – С. 75–79.
40. Защитное действие гетероаналогов простагландинов на слизистую оболочку желудка и клетки HeLa / И.Г. Дадьков [и др.] // Доклады НАН Беларуси. – 1998. – Т. 42, № 3. – С. 77–81.
41. Уплыў сінтэтычных аналагоў прастагландинаў, утрымліваючых атам азоту або серы у α- і ω-ланцугу, на страўнікава-кішачны тракт мышэй і міяметрый самак пацукоў / А.М. Кандраценка [і інш.] // Весці НАН Беларусі. Сер. біял. науок. – 1999. – № 4. – С. 63–66.
42. Синтез и иммуномодулирующая активность 7-аза-9-оксапростаноидов / Ф.С. Пашковский [и др.] // Весці НАН Беларусі. Сер. хім. науок. – 2011. – № 2. – С. 45–50.
43. Structural features of prostanoid analogues involved in hepatocytes protection against CCl₄-induced injury / M.V. Sholukh [et al.] // Prostaglandins & Other Lipid Mediators. – 2010. – V. 93, № 3–4. – P. 134–142.

**SYNTHESIS OF BIOACTIVE HETEROPROSTANOIDS OF B SERIES
ON THE BASIS OF TETRONIC ACID DERIVATIVES**

F.S. Pashkovsky, F.A. Lakhvich

Institute of Bioorganic Chemistry, NAS of Belarus, Minsk, Belarus

The review is devoted to the survey of the author's own publications concerning total synthesis of bioactive heteroprostanoids of B series on the basis of tetrone acids and their derivatives.