

ISSN 1561-8323 (Print)  
ISSN 2524-2431 (Online)

## ХИМИЯ CHEMISTRY

УДК 547.514.4  
<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-3-291-297>

Поступило в редакцию 01.10.2018  
Received 01.10.2018

**Ф. С. Пашковский, Д. И. Корнеев, академик Ф. А. Лахвич**

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

### СИНТОНЫ ДЛЯ НОВЫХ 11-ДЕЗОКСИ-3-ОКСА-3,7-ИНТЕР-*m*-ФЕНИЛЕНОВЫХ АНАЛОГОВ ПРОСТАГЛАНДИНОВ

**Аннотация.** Разработана схема синтеза циклопентеноновых синтонов для метаболически стабильных 11-дезоксидеокси-3-окса-3,7-интер-*m*-фениленовых аналогов простагландинов. Ключевой стадией схемы является конденсация циклопентан-1,3-диона с легко доступным метиловым эфиром 3-(формилфеноксид)уксусной кислоты по Кневенагелю в присутствии эфира Ганча.

**Ключевые слова:** циклопентан-1,3-дион, метиловый эфир 3-(формилфеноксид)уксусной кислоты, эфир Ганча, конденсация по Кневенагелю, циклопентеноновые синтоны, интерфениленовые аналоги простагландинов

**Для цитирования:** Пашковский, Ф. С. Синтоны для новых 11-дезоксидеокси-3-окса-3,7-интер-*m*-фениленовых аналогов простагландинов / Ф. С. Пашковский, Д. И. Корнеев, Ф. А. Лахвич // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2019. – Т. 63, № 3. – С. 291–297. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-3-291-297>

**Felix S. Pashkovsky, Dmitry I. Korneev, Academician Fedor A. Lakhvich**

*Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*

### SYNTHONS FOR NEW 11-DEOXY-3-OXA-3,7-INTER-*m*-PHENYLENE PROSTAGLANDIN ANALOGUES

**Abstract.** A synthetic scheme for obtaining cyclopentenone synthons for metabolically stable 11-deoxy-3-oxa-3,7-inter-*m*-phenylene prostaglandin analogues has been developed. The key step of the scheme is the Knoevenagel condensation of cyclopentane-1,3-dione with the readily available 3-(formylphenoxy)acetic acid methyl ester in the presence of Hantzsch ester.

**Keywords:** cyclopentane-1,3-dione, 3-(formylphenoxy)acetic acid methyl ester, Hantzsch ester, Knoevenagel condensation, cyclopentenone synthons, interphenylene prostaglandin analogues

**For citation:** Pashkovsky F. S., Korneev D. I., Lakhvich F. A. Synthons for new 11-deoxy-3-oxa-3,7-inter-*m*-phenylene prostaglandin analogues. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2019, vol. 63, no. 3, pp. 291–297 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-3-291-297>

**Введение.** Модифицированные ароматическим фрагментом по боковым цепям аналоги простагландинов (ПГ) и простаглицина находят широкое применение в медицинской и ветеринарной практике. Так, из 14 аналогов ПГ, разрешенных к применению Управлением по контролю за продуктами и лекарствами Министерства здравоохранения США (US Food and Drug Administration), 8 фармсубстанций в своей структуре содержат ароматический цикл [1]. Такие простаглицины используют в гинекологии (сульпростон) [2], в качестве эффективных лекарственных средств для лечения язвы желудка (энпростил) [2], легочно-артериальной гипертензии и болезни периферических артерий (трепростинил [3], берапрост [2; 4]), открытоугольной глаукомы (латанопрост, травопрост, биматопрост, тафлупрост) [5–7]. Препараты клопростенол, флупростенол, фенпростален широко применяют в ветеринарии в качестве лютеолитических агентов [2; 8].

Среди синтетических биоактивных простаглицинов большой интерес представляют 3,7-интерфениленовые [8; 9], а также 3-окса-аналоги [10]. Проявляя высокую биологическую активность, такие простаглицины обладают повышенной метаболической стабильностью за счет устойчивости интерфениленового фрагмента и/либо 3-окса-группы к β-окислению α-цепи – одному из основных направлений метаболического распада ПГ в организме [8]. В связи с этим синтез новых

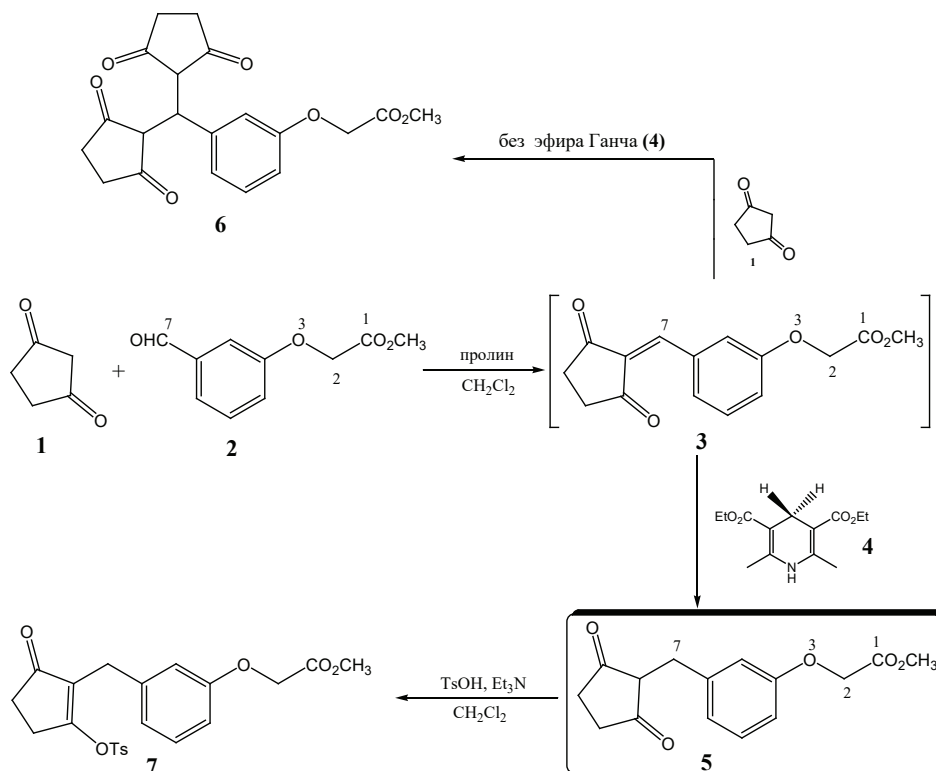
биоактивных метаболически стабильных 3,7-интерфениленовых и 3-окса-аналогов ПГ является важной научной и практической задачей.

**Результаты и их обсуждение.** Ранее нами на основе тетроновой кислоты и алкоксизамещенных ароматических альдегидов была разработана схема синтеза 3,7-интерфениленовых гетеропростаноидов серии В [11; 12], ключевыми стадиями в которой были конденсация тетроновой кислоты с замещенными ароматическими альдегидами по Кневенагелю и последующее хемоселективное восстановление экзоциклической кросс-сопряженной двойной связи в образующихся при этом 3-арилидентетрагидрофуран-2,4-дионах.

В настоящем сообщении мы описываем синтетическую схему получения циклопентеноновых синтонов для 11-дезоксид-3-окса-3,7-интер-*m*-фениленовых простаноидов на основе циклопентан-1,3-диона (**1**) и метилового эфира 3-(формилфенокси)уксусной кислоты (**2**).

В разработанной нами схеме циклопентан-1,3-дион (**1**) служит предшественником циклической части целевых синтонов, а легко доступный метиловый эфир 3-(формилфенокси)уксусной кислоты (**2**) – предшественником 3-окса-3,7-интер-*m*-фениленовой  $\alpha$ -простаноидной цепи. Остаток уксусной кислоты в соединении (**2**) служит фрагментом  $C^1-C^2$   $\alpha$ -цепи, а формильная группа – связующим звеном между  $\alpha$ -цепью и циклической частью будущего аналога ПГ и атомом  $C^7$  его углеродного скелета.

«Стыковку» соединений (**1**) и (**2**) можно осуществить путем их конденсации по Кневенагелю с образованием кросс-сопряженного дикетона (**3**). Как указано выше, такой подход мы использовали для получения 3,7-интерфениленовых 3,10(11)-диокса-13-аза- и 9-окса-7-азапростаноидов на основе тетроновой кислоты [11; 12]. Однако в отличие от образующихся при этом 3-арилидентетрагидрофуран-2,4-дионов родственные им кросс-сопряженные дикетоны типа (**3**) являются реакционноспособными соединениями, которые *in situ* реагируют с другой молекулой циклопентан-1,3-диона с образованием михаэлевских аддуктов типа (**6**). Поэтому для предотвращения образования нежелательного аддукта (**6**) в реакционной смеси необходимо присутствие реагента-«ловушки», способного быстро и селективно восстановить реакционноспособную кросс-сопряженную кратную связь в интермедиате (**3**). В предлагаемой нами схеме в качестве такой «ловушки» мы использовали эфир Ганча (**4**). Так, катализируемая пролином конденсация соединений (**1**) и (**2**) по Кневенагелю в присутствии 1,1 экв. эфира Ганча (**4**) привела к  $\beta$ -дикарбонильному соединению (**5**) с выходом 60 %.



Следует отметить, что восстановление эфирами Ганча представляет собой биомиметический процесс, так как он имитирует биохимическое восстановление субстратов ферментами, реакционным центром кофакторов которых является 1,4-дигидропиридиновый гетероцикл (НАДН, НАДФН) [13].

Реакция диона (5) с *p*-толуолсульфонилхлоридом в присутствии 1 экв. триэтиламина с количественным выходом приводит к образованию тозилата (7). Известно, что сопряженная карбонильная группа в тозилатах типа (7) хемоселективно восстанавливается борогидридом натрия с образованием соответствующих аллильных спиртов. Обработка последних дигидратом щавелевой кислоты либо *p*-толуолсульфокислотой во влажном хлороформе приводит к последовательному отщеплению тозильной группы и молекулы воды с образованием циклопентенонов [14].

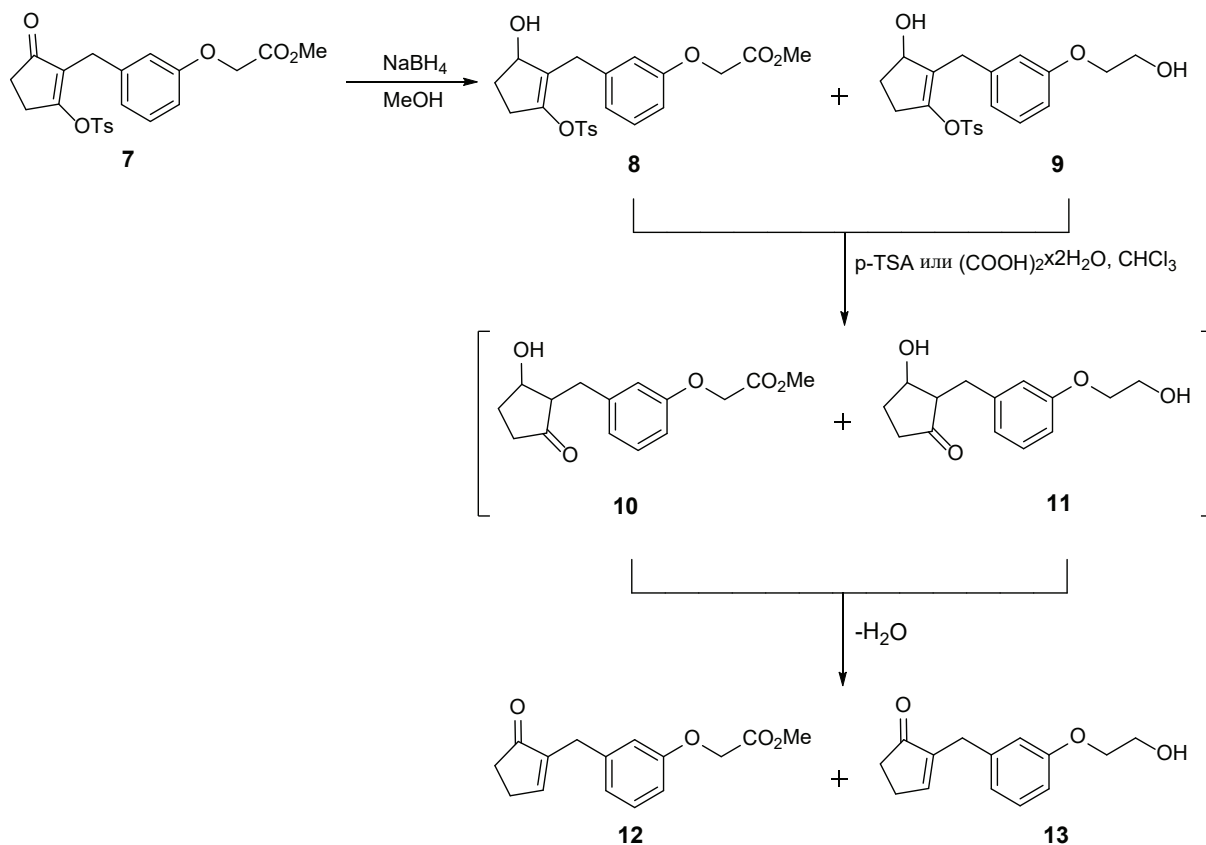
Однако в случае тозилата (7) по указанному методу образуются два продукта реакции, которые были разделены хроматографически. Общим для полученных соединений является то, что в их ИК спектрах наблюдается интенсивная полоса валентных колебаний сопряженной карбонильной группы пятичленного цикла в области 1694–1695  $\text{см}^{-1}$ , а в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  присутствует однопротонный узкий мультиплет в области 7,14–7,18 м. д., характерный для винильного протона циклопентенонового фрагмента. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  обоих соединений циклопентеноновому фрагменту отвечают сигналы атома углерода винильной группы =CH при 159,0 м. д. и атома углерода сопряженной карбонильной группы цикла в области 209,1–209,2 м. д.

В ИК спектре хроматографически более подвижного продукта реакции присутствует интенсивная полоса валентных колебаний карбонила сложноэфирной группировки при 1740  $\text{см}^{-1}$ . В его спектре ЯМР  $^1\text{H}$  наблюдается синглетный трехпротонный сигнал метильной группы сложного эфира в области 3,80 м. д. и двухпротонный синглетный сигнал смежной со сложноэфирной группировкой  $\text{OCH}_2$ -группы в области 4,61 м. д. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  этого соединения характеризуется наличием сигнала первичного атома углерода метильной группы сложного эфира при 52,2 м. д., четырех сигналов вторичных атомов углерода метиленовых групп, а также сигнала атома углерода карбонильной группы сложного эфира при 169,4 м. д. На основании вышеприведенных данных можно сделать вывод, что хроматографически более подвижному продукту реакции отвечает целевой циклопентенон (12). Структура последнего косвенно подтверждается наличием в его масс-спектре пиков ионов 261,1  $[\text{M} + \text{H}]^+$  и 283,1  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .

В ИК спектре хроматографически менее подвижного продукта реакции отсутствует полоса валентных колебаний карбонильной группы сложного эфира, при этом наблюдается широкая полоса в области 3417  $\text{см}^{-1}$ , отвечающая валентным колебаниям гидроксильной группы. В его спектре ЯМР  $^1\text{H}$  отсутствуют синглетные сигналы протонов метильной группы сложного эфира и  $\text{OCH}_2$ -группы. Вместо этого в области 3,95 и 4,06 м. д. наблюдаются два двухпротонных триплета с КССВ 4,5 Гц, а также широкий сигнал при 2,03–2,17 м. д. от протона гидроксигруппы. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  этого соединения отсутствует сигнал первичного атома углерода метильной группы и сигнал атома углерода карбонильной группы сложного эфира и наблюдаются сигналы вторичных атомов углерода пяти метиленовых групп. Исходя из этого можно заключить, что менее подвижному продукту реакции отвечает первичный спирт (13), образующийся в результате кислотной обработки присутствующего в смеси со сложным эфиром (8) соединения (9). Диол (9) является результатом восстановления сложноэфирной группировки в тозилате (7) борогидридом натрия. Структуру соединения (13) косвенно подтверждает масс-спектр по наличию пика иона 233,1  $[\text{M} + \text{H}]^+$  и характерного для спиртов пика  $[\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$  (215,0). Образование циклопентеноновых синтонов (12, 13) на основе тозилата (7) отражено на схеме ниже.

Таким образом, нами обнаружен редкий случай восстановления сложноэфирной группировки борогидридом натрия в спиртовом растворе при комнатной температуре, поскольку в большинстве описанных в научной литературе методик сложноэфирная группа характеризуется устойчивостью к борогидридному восстановлению. В нашем случае восстановление сложноэфирной группы при комнатной температуре можно объяснить ее активацией феноксиметиленовой группировкой.

**Экспериментальная часть.** Температуры плавления полученных соединений измерены на блоке Voëtius. ИК спектры сняты на приборе FT-IR PerkinElmer Spectrum 100 для образцов



в пленке или в таблетках КВг. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц) и <sup>13</sup>C (125,7 МГц) записаны на спектрометре Bruker Avance-500 с использованием остаточного сигнала растворителя в качестве внутреннего стандарта (CDCl<sub>3</sub>: 7,26 м. д. для ядер <sup>1</sup>H, 77,0 м. д. для ядер <sup>13</sup>C; DMSO-*d*<sub>6</sub>: 2,50 м. д. для ядер <sup>1</sup>H, 39,5 м. д. для ядер <sup>13</sup>C; CD<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D: 2,04 м. д. для ядер <sup>1</sup>H, 20,0 м. д. для ядер <sup>13</sup>C). Различение сигналов первичных, вторичных, третичных и четвертичных атомов углерода в спектре <sup>13</sup>C синтезированных веществ проводилось на основании результатов эксперимента DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer). Масс-спектры полученных соединений зарегистрированы на комплексе ВЭЖХ Agilent 1200 с масс-спектрометром типа тройной квадруполь Agilent 6410 в режиме ионизации ESI (электроспрей) с детектированием положительных ионов. Контроль протекания реакций и чистоты всех полученных соединений проводили методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 или Alufol UV-254 (Merck). Для хроматографии использовали силикагель Kieselgel 60 HF254 TLC-стандарт (Merck) и Kieselgel 60 (Fluka).

**Метил-2-(3-формилфенокси)ацетат (2)** был получен по методу [15] с выходом 95 %. Маслообразное вещество. ИК спектр ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 1765 (C=O сл. эфира), 1710 (C=O аром. альдегида), 1595, 1490, 1460, 1445, 1220 (макс.). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м. д.): 3,82 с (3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,70 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7,23 д. д. (1H<sub>аром</sub>, <sup>3</sup>J 8,0, <sup>4</sup>J<sub>1</sub> 2,5, <sup>4</sup>J<sub>2</sub> 1,0 Гц), 7,36 д. д. (1H<sub>аром</sub>, H<sup>2</sup>, <sup>4</sup>J<sub>1</sub> 2,5, <sup>4</sup>J<sub>2</sub> 1,0 Гц), 7,47 т (1H<sub>аром</sub>, H<sup>5</sup>, <sup>3</sup>J 8,0 Гц), 7,51 д. т (1H<sub>аром</sub>, <sup>3</sup>J 7,5, <sup>4</sup>J<sub>1</sub> 1,0 Гц), 9,97 с (1H, CHO). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м. д.): 52,2 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 65,0 (CH<sub>2</sub>), 112,7 (CH<sub>аром</sub>), 121,9 (CH<sub>аром</sub>), 124,3 (CH<sub>аром</sub>), 130,2 (CH<sub>аром</sub>), 137,7 (C<sub>аром</sub>), 158,2 (C<sub>аром</sub>), 168,7 (C=O сл. эфира), 191,7 (CHO).

**Метил-2-{3-[(2,5-диоксоциклопентил)метил]фенокси}ацетат (5)**. К суспензии 0,637 г (6,5 ммоль) циклопентан-1,3-диона (1) в 40 мл дихлорметана при комнатной температуре добавили 2,17 г (13 ммоль) метилового эфира 2-(3-формилфенокси)уксусной кислоты (2), 2,63 г (10,4 ммоль) диэтил-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата (4) и 0,038 г (5 мол. %) *L*-пролина. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре, затем растворитель упаривали в вакууме. Твердый замасленный остаток промывали диэтиловым эфиром для удаления избытка метилового эфира 2-(3-формилфенокси)уксусной кислоты, затем для удаления *L*-пролина остаток промывали водой и твердое вещество растворяли в хлороформе,

раствор сушили сульфатом натрия. После упаривания растворителя продукт реакции выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – хлороформ). Получили 0,4 г соединения (**5**) в виде белого кристаллического вещества. Выход: 60 %. Т. пл. 154–156 °С. ИК спектр ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 2740–2423 широк., 1764 (C=O сл. эфира), 1602, 1586, 1439, 1386 (макс.), 1373, 1267, 1224, 1176. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м. д.): 3,28 с (2H, CH<sub>2</sub>Ar), 3,34 с (4H, 2CH<sub>2</sub> цикла), 3,69 с (3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,71 с (2H, OCH<sub>2</sub>), 6,67 д. д (1H<sub>аром</sub>, <sup>3</sup>J 8,0, <sup>4</sup>J 2,5 Гц), 6,69 уш. с (1H<sub>аром</sub>), 6,76 д (1H<sub>аром</sub>, <sup>3</sup>J 8,0 Гц), 7,12 т (1H<sub>аром</sub>, <sup>3</sup>J 8,0 Гц), 11,74 уш. с (1H, OH енола). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D,  $\delta$ , м. д.): 2,81 с (4H, 2CH<sub>2</sub> цикла), 3,67 с (2H, CH<sub>2</sub>Ar), 3,98 с (3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,85 с (2H, OCH<sub>2</sub>), 6,89 д. д (1H<sub>аром</sub>, <sup>3</sup>J 8,0, <sup>4</sup>J 2,0 Гц), 7,00 т (1H<sub>аром</sub>, <sup>4</sup>J 2,0 Гц), 7,06 д (1H<sub>аром</sub>, <sup>3</sup>J 8,0 Гц), 7,34 т (1H<sub>аром</sub>, <sup>3</sup>J 8,0 Гц). C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>. Масс-спектр,  $m/z$ : 277,1 [ $M + H$ ]<sup>+</sup> (100 %), 299,1 [ $M + Na$ ]<sup>+</sup>, 315,1 [ $M + K$ ]<sup>+</sup>, 553,2 [ $2M + H$ ]<sup>+</sup>.

**Метил-2-{3-[(5-оксо-2-(тозилокси)циклопент-1-енил)метил]фенокси}ацетат (7)**. К суспензии 0,4 г (1,45 ммоль)  $\beta$ -дикарбонильного соединения (**5**) в дихлорметане при перемешивании по каплям добавили 0,3 мл (1,45 ммоль) триэтиламина, а затем – 0,414 г (1,45 ммоль) *p*-толуолсульфохлорида. Реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре и оставляли на ночь. Целевое вещество выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – хлороформ). Получено 0,62 г маслообразного продукта реакции. Выход 99 %. ИК спектр ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 1761 (C=O сл. эфира), 1711 (C=O в цикле), 1663, 1599, 1493, 1442, 1386, 1336, 1312, 1269, 1245, 1208, 1171 (макс.), 1094. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м. д.): 2,47 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2,51–2,53 м (2H, CH<sub>2</sub> цикла), 2,90–2,92 м (2H, CH<sub>2</sub> цикла), 3,31 с (2H, CH<sub>2</sub>Ar), 3,81 с (3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,58 с (2H, OCH<sub>2</sub>), 6,67 т (1H<sub>аром</sub>, <sup>4</sup>J 1,5 Гц), 6,70–6,74 м (2H<sub>аром</sub>), 7,12 т (1H<sub>аром</sub>, <sup>3</sup>J 8,0 Гц), 7,37 д (2H<sub>аром</sub>, <sup>3</sup>J 8,5 Гц), 7,78 д (2H<sub>аром</sub>, <sup>3</sup>J 8,5 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м. д.): 21,8 (CH<sub>3</sub>), 26,9 (CH<sub>2</sub>), 27,3 (CH<sub>2</sub>), 34,5 (CH<sub>2</sub>), 52,2 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 65,2 (OCH<sub>2</sub>), 112,5 (CH<sub>аром</sub>), 114,9 (CH<sub>аром</sub>), 122,1 (CH<sub>аром</sub>), 128,0 (2CH<sub>аром</sub>), 128,9 (C), 129,5 (CH<sub>аром</sub>), 130,3 (2CH<sub>аром</sub>), 132,7 (C), 139,6 (C), 146,4 (C), 157,8 (C), 169,4 (C=O сл. эфира), 174,7 (C), 203,8 (C=O в цикле). C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub>S. Масс-спектр,  $m/z$ : 431,1 [ $M + H$ ]<sup>+</sup> (100 %), 453,1 [ $M + Na$ ]<sup>+</sup>.

**Синтез циклопентенонов (12, 13)**. К раствору 0,6 г (1,4 ммоль) тозилата (**7**) в 4,2 мл метанола по порциям добавляли борогидрид натрия до исчезновения исходного соединения в реакционной смеси (контроль методом ТСХ). Метанол упаривали, к остатку добавляли хлороформ и 1 н. раствор соляной кислоты. Органический слой отделяли, остатки продукта реакции из водной фазы экстрагировали хлороформом. К объединенным экстрактам добавляли *p*-толуолсульфокислоту либо дигидрат щавелевой кислоты и полученную смесь интенсивно перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Продукты реакции разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – хлороформ). Масса вещества верхней фракции составила 0,17 г, а нижней фракции – 0,14 г.

**Метил-2-{3-[(5-оксоциклопент-1-енил)метил]фенокси}ацетат (12)**. Маслообразное вещество верхней фракции. Выход 47 %. ИК спектр ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 1740 (C=O сл. эфира, макс.), 1695 (C=O циклопентенона, макс.), 1630, 1600, 1490, 1445, 1260, 1160, 1090, 1050. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м. д.): 2,40–2,44 м (2H, CH<sub>2</sub> в цикле), 2,51–2,56 м (2H, CH<sub>2</sub> в цикле), 3,44 уш. с (2H, CH<sub>2</sub>Ar), 3,79 с (3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,61 с (2H, OCH<sub>2</sub>), 6,73 д. д (1H<sub>аром</sub>, <sup>3</sup>J 8,0, <sup>4</sup>J 2,0 Гц), 6,75 уш. с (1H<sub>аром</sub>), 6,83 уш. д (1H<sub>аром</sub>, <sup>3</sup>J 8,0 Гц), 7,14–7,17 узк. м (1H, CH<sub>винильн</sub>), 7,20 т (1H<sub>аром</sub>, <sup>3</sup>J 8,0 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м. д.): 26,4 (CH<sub>2</sub>), 31,2 (CH<sub>2</sub>), 34,5 (CH<sub>2</sub>), 52,2 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 65,2 (OCH<sub>2</sub>), 112,1 (CH<sub>аром</sub>), 115,4 (CH<sub>аром</sub>), 122,4 (CH<sub>аром</sub>), 129,5 (CH<sub>аром</sub>), 140,6 (C<sub>аром</sub>), 145,5 (C), 157,8 (C<sub>аром</sub>), 159,0 (CH<sub>винильн</sub>), 169,3 (C=O сл. эфира), 209,1 (C=O в цикле). C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>. Масс-спектр,  $m/z$ : 261,1 [ $M + H$ ]<sup>+</sup> (100 %), 283,1 [ $M + Na$ ]<sup>+</sup>.

**2-{3-(2-Гидроксиэтокси)бензил}циклопент-2-енон (13)**. Маслообразное вещество нижней фракции. Выход 46 %. ИК спектр ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3417 (широк.), 3049, 2925, 2875, 1694 (C=O, макс.), 1630, 1600, 1585, 1491, 1447, 1300, 1261, 1158, 1085, 1052. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м. д.): 2,03–2,17 уш. сигнал (1H, OH), 2,42–2,44 м (2H, CH<sub>2</sub> в цикле), 2,53–2,56 м (2H, CH<sub>2</sub> в цикле), 3,45 к (2H, CH<sub>2</sub>Ar, <sup>4</sup>J = <sup>5</sup>J = 1,0 Гц), 3,95 т (2H, CH<sub>2</sub>OH, <sup>3</sup>J 4,5 Гц), 4,06 т (2H, OCH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J 4,5 Гц), 6,75–6,80 м (2H<sub>аром</sub>), 6,80 уш. д (1H<sub>аром</sub>, <sup>3</sup>J 7,5 Гц), 7,16–7,18 узк. м (1H, CH<sub>винильн</sub>), 7,20 д. д (1H<sub>аром</sub>, <sup>3</sup>J<sub>1</sub> 8,5, <sup>3</sup>J<sub>2</sub> 7,5 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м. д.): 26,5 (CH<sub>2</sub>), 31,3 (CH<sub>2</sub>), 34,6 (CH<sub>2</sub>), 61,4 (CH<sub>2</sub>), 69,0 (OCH<sub>2</sub>), 112,2 (CH<sub>аром</sub>), 115,3 (CH<sub>аром</sub>), 121,7 (CH<sub>аром</sub>), 129,5 (CH<sub>аром</sub>), 140,6 (C<sub>аром</sub>), 145,7 (C), 158,8 (C<sub>аром</sub>),

159,0 (CH<sub>2</sub><sup>винилы</sup>), 209,2 (C=O в цикле). C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>. Масс-спектр,  $m/z$ : 215,0 [ $M - H_2O + H$ ]<sup>+</sup>, 233,1 [ $M + H$ ]<sup>+</sup> (100 %), 255,0 [ $M + Na$ ]<sup>+</sup>.

**Заключение.** Нами разработана схема синтеза циклопентеноновых синтонов для новых биоактивных метаболически стабильных 11-дезоксидеокси-3-окса-3,7-интер-*m*-фениленовых аналогов простагландинов, ключевой стадией которой является конденсация циклопентан-1,3-диона с легко доступным метиловым эфиром 3-(формилфенокси)уксусной кислоты по Кневенагелю в присутствии эфира Ганча. Обнаружено, что сложноэфирная группа 3-окса-3,7-интерфениленовой  $\alpha$ -цепи склонна к восстановлению борогидридом натрия в мягких условиях за счет ее активации феноксиметиленовой группировкой.

### Список использованных источников

1. Ge, Y.-Y. Progress in the Total Synthesis of Prostaglandins / Y.-Y. Ge, Z.-Y. Cai, W.-C. Zhou // *Chin. J. Pharm.* – 2013. – Vol. 44, N 7. – P. 720–728.
2. Collins, P. W. Synthesis of Therapeutically Useful Prostaglandin and Prostacyclin Analogs / P. W. Collins, S. W. Djuric // *Chem. Rev.* – 1993. – Vol. 93, N 4. – P. 1533–1564. <https://doi.org/10.1021/cr00020a007>
3. Budev, M. M. Overview of treprostinil sodium for the treatment of pulmonary arterial hypertension / M. M. Budev, O. A. Minai, A. C. Arroliga // *Drugs Today (Barc).* – 2004. – Vol. 40, N 3. – P. 225–234. <https://doi.org/10.1358/dot.2004.40.3.820086>
4. Melian, E. B. Beraprost: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of peripheral arterial disease and pulmonary arterial hypertension / E. B. Melian, K. L. Goa // *Drugs.* – 2002. – Vol. 62, N 1. – P. 107–133. <https://doi.org/10.2165/00003495-200262010-00005>
5. Analytic review of bimatoprost, latanoprost and travoprost in primary open angle glaucoma / S. Holmstrom [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2005. – Vol. 21, N 11. – P. 1875–1883. <https://doi.org/10.1185/030079905x65600>
6. Curran, M. P. Bimatoprost: a review of its use in open-angle glaucoma and ocular hypertension / M. P. Curran // *Drugs Aging.* – 2009. – Vol. 26, N 12. – P. 1049–1071. <https://doi.org/10.2165/11203210-000000000-00000>
7. Tafluprost for glaucoma / M. Papadia [et al.] // *Expert. Opin. Pharmacother.* – 2011. – Vol. 12, N 15. – P. 2393–2401. <https://doi.org/10.1517/14656566.2011.606810>
8. Простагландины и их аналоги в репродукции животных и человека / Г. А. Толстиков [и др.]. – Уфа, 1989. – 400 с.
9. Простаноиды. XI. Синтез некоторых *o*-интерфенилен-оксааналогов 11-дезоксипростагландина E<sub>1</sub> / Г. А. Толстиков [и др.] // *ЖОрХ.* – 1984. – Т. 20, вып. 11. – С. 2285–2295.
10. Лахвич, Ф. А. Гетеропростаноиды: синтез и биологическая активность / Ф. А. Лахвич, Ф. С. Пашковский, Е. В. Королева // *Усп. хим.* – 1992. – Т. 61, вып. 2. – С. 456–495.
11. Пашковский, Ф. С. Синтез предшественников 3,7-интерфениленовых гетеропростаноидов на основе тетрановых кислот / Ф. С. Пашковский, М. Г. Грибовский, Ф. А. Лахвич // *Докл. Нац. акад. наук Беларуси.* – 2006. – Т. 50, № 3. – С. 69–72.
12. Гетероциклические аналоги простагландинов. IV. Синтез 3,7-интерфениленовых 3,10(11)-диокса-13-азапростаноидов и 9-окса-7-азапростаноидов на основе тетрановой кислоты и ароматических альдегидов / Ф. С. Пашковский [и др.] // *ЖОрХ.* – 2008. – Т. 44, вып. 5. – С. 667–680.
13. Zheng, C. Transfer hydrogenation with Hantzsch esters and related organic hydride donors / C. Zheng, S.-L. You // *Chem. Soc. Rev.* – 2012. – Vol. 41, N 6. – P. 2498–2518. <https://doi.org/10.1039/c1cs15268h>
14. Лахвич, Ф. А. 11-Дезокси-13,15-изоксазолпростаноиды с функционализированной  $\alpha$ -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.
15. Cheng, M.-F. Liquid-Phase Combinatorial Synthesis of 1,4-Benzodiazepine-2,5-diones as the Candidates of Endothelin Receptor Antagonism / M.-F. Cheng, J.-M. Fang // *J. Comb. Chem.* – 2004. – Vol. 6, N 1. – P. 99–104. <https://doi.org/10.1021/cc030034d>

### References

1. Ge Y.-Y., Cai Z.-Y., Zhou W.-C. Progress in the Total Synthesis of Prostaglandins. *Chinese Journal of Pharmaceutics*, 2013, vol. 44, no. 7, pp. 720–728.
2. Collins P. W., Djuric S. W. Synthesis of Therapeutically Useful Prostaglandin and Prostacyclin Analogs. *Chemical Reviews*, 1993, vol. 93, no. 4, pp. 1533–1564. <https://doi.org/10.1021/cr00020a007>
3. Budev M. M., Minai O. A., Arroliga A. C. Overview of treprostinil sodium for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Drugs of Today (Barcelona)*, 2004, vol. 40, no. 3, pp. 225–234. <https://doi.org/10.1358/dot.2004.40.3.820086>
4. Melian E. B., Goa K. L. Beraprost: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of peripheral arterial disease and pulmonary arterial hypertension. *Drugs*, 2002, vol. 62, no. 1, pp. 107–133. <https://doi.org/10.2165/00003495-200262010-00005>
5. Holmstrom S., Buchholz P., Walt J., Wickström J., Aagren M. Analytic review of bimatoprost, latanoprost and travoprost in primary open angle glaucoma. *Current Medical Research and Opinion*, 2005, vol. 21, no. 11, pp. 1875–1883. <https://doi.org/10.1185/030079905x65600>

6. Curran M. P. Bimatoprost: a review of its use in open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Drugs and Aging*, 2009, vol. 26, no. 12, pp. 1049–1071. <https://doi.org/10.2165/11203210-000000000-00000>
7. Papadia M., Bagnis A., Scotto R., Traverso C. E. Tafluprost for glaucoma. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2011, vol. 12, no. 15, pp. 2393–2401. <https://doi.org/10.1517/14656566.2011.606810>
8. Tolstikov G. A., Miftakchov M. S., Lazareva D. N., Pomoinetskii V. D., Sidorov N. N. *Prostaglandins and their analogues in reproduction of animals and humans*. Ufa, 1989. 400 p. (in Russian).
9. Tolstikov G. A., Miftakchov M. S., Adler M. E., Sidorov N. N. Prostanoids. XI. Synthesis of some o-interphenylene-oxa-analogues of 11-deoxyprostaglandin E<sub>1</sub>. *Zhurnal Organicheskoi Khimii = Russian Journal of Organic Chemistry*, 1984, vol. 20, no. 11, pp. 2285–2295 (in Russian).
10. Lakhvich F. A., Pashkovsky F. S., Koroleva E. V. Heteroprostanoids: synthesis and biological activity. *Russian Chemical Reviews*, 1992, vol. 61, no. 2, pp. 243–266 <https://doi.org/10.1070/rc1992v061n02abeh000943>
11. Pashkovsky F. S., Gribovsky M. G., Lakhvich F. A. Synthesis of 3,7-interphenylene heteroprostanoid precursors on the basis of tetriconic acids. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2006, vol. 50, no. 3, pp. 69–72 (in Russian).
12. Pashkovskii F. S., Shchukina E. M., Gribovskii M. G., Lakhvich F. A. Heterocyclic analogs of prostaglandines: IV. Synthesis of 3,7-interphenylene 3,10(11)-dioxo-13-azaprostanoids and 9-oxa-7-azaprostanoids based on tetriconic acid and aromatic aldehydes. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2008, vol. 44, no. 5, pp. 657–670. <https://doi.org/10.1134/s1070428008050047>
13. Zheng C., You S.-L. Transfer hydrogenation with Hantzsch esters and related organic hydride donors. *Chemical Society Reviews*, 2012, vol. 41, no. 6, pp. 2498–2518. <https://doi.org/10.1039/c1cs15268h>
14. Lakhvich F. A., Pashkovsky F. S., Liss L. G. 11-Deoxy-13,15-isoxazolooprostanoids with functionalized  $\alpha$ -chain on the basis of 2-acetylcyclopentane-1,3-dione and furfural. *Zhurnal Organicheskoi Khimii = Russian Journal of Organic Chemistry*, 1992, vol. 28, no. 12, pp. 2483–2489 (in Russian).
15. Cheng M.-F., Fang J.-M. Liquid-Phase Combinatorial Synthesis of 1,4-Benzodiazepine-2,5-diones as the Candidates of Endothelin Receptor Antagonism. *Journal of Combinatorial Chemistry*, 2004, vol. 6, no. 1, pp. 99–104. <https://doi.org/10.1021/cc030034d>

### Информация об авторах

*Пашковский Феликс Сигизмундович* – канд. хим. наук, заведующий лабораторией. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: pashkovsky61@mail.ru.

*Корнеев Дмитрий Игоревич* – мл. науч. сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: nocterumm@gmail.com.

*Лажвич Федор Адамович* – академик, д-р хим. наук, профессор, гл. науч. сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: lakhvich@iboch.by.

### Information about the authors

*Pashkovsky Felix Sigizmundovich* – Ph. D. (Chemistry), Head of the Laboratory. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: pashkovsky61@mail.ru.

*Korneev Dmitry Igorevich* – Junior researcher. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: nocterumm@gmail.com.

*Lakhvich Fedor Adamovich* – Academician, D. Sc. (Chemistry), Professor, Chief researcher. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: lakhvich@iboch.by.