



УДК 547.514.4'42'39.057

ПОЛНЫЙ СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ПРОСТАГЛАНДИНОВ

X. ГИДРОКСИЛСОДЕРЖАЩИЕ ЭФИРЫ 11-ДЕЗОКСИПРОСТАГЛАНДИНА E₁*Соколов Г. П., Казла И. Я., Фрейманис Я. Ф.,
Гаваре М. П.**Институт органического синтеза Академии наук ЛатвССР, Рига*

Методами смешанных ангидридов и нуклеофильного замещения синтезирован ряд гидроксилсодержащих эфиров 11-дезоксипростагландина E₁.

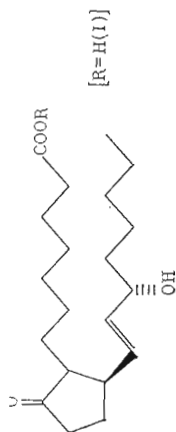
Синтезы эфиров простагландинов осуществляются с различной целенаправленностью: для модифицирования или пролонгирования физиологического действия исходных простагландинов, для получения устойчивых кристаллических соединений [1–7]. Ряд глицеридных и глицерофосфатных производных простагландинов имеют более продолжительное время распада в крови, чем исходные простагландины [8–9]. Производные эфирного и амидного типа с фосфатидилэтаноламином, фосфатидилинозитом, фосфатидилсерином и фосфатидилгликолем создают не только депозит-эффект, но и обладают избирательностью действия на различные органы [10]. Методами биотрансформации созданы препараты простагландинов повышенной стабильности на основе фосфолипидов, триглицеридов и углеводов [11].

С целью модификации поверхностно-активных свойств и водорастворимости соединений, из которых в дальнейшем предполагается получить простагландины пролонгированного действия, нами предпринят синтез ряда гидроксилсодержащих эфиров 11-дезоксипростагландина E₁.

11-Дезоксипростагландин E₁, 15- α -изомер (I), легко этерифицируется гликолями и двухосновными фенолами по методу смешанных ангидридов в присутствии *n*-толуолсульфохлорида (см. «Экспериментальную часть», метод 1) или изобутилового эфира хлоругольной кислоты (метод 2). Применение того или другого реагента и различия в методиках определяют препаративными удобствами. Выходы эфиров (II)–(VIII), за исключением эфира с пентаэритритом (V), достигают 70% (табл. 1). Выявлены и некоторые другие особенности этой реакции: не удалось получить эфиры с 1,2- и 1,3-дигидроксициклогексаном, 1,3-бензилиденглицерином и 1-нодпропандиолом; у эфиров с ацетилованной глюкозой и галактозой выход не превышает 15%. Из-за плохой растворимости глицерина в органическо-растворителе соответствующий эфир (X) получен через изопронилиденное производное глицерина с последующим удалением защитной группы (табл. 2). Удаление изопронилиденной группы из соединения (X) можно осуществить только в относительно жестких условиях: при нагревании с соляной кислотой (60°C) в течение 6 ч. Переход 15- α -изомера простагландина в 15- β -изомер в данном случае не происходит. Затруднения с удалением изопронилиденной защитной группы глицеридов жирных кислот и ряда других соединений типа липидов и эфиров углеводов наблюдались ранее [12, 13].

Для разработки метода получения эфиров соединения (I) на основе углеводов первоначально в обменной реакции с калиевой солью соединения (I) применили тозилат 1,2,3,4-ди-*O*-изопронилиден- α -*D*-галактопирапозы. После нагревания в растворе диметилформамида до 120°C выход эфира (XI) достигает 42% (табл. 2). Однако в отличие от производного глицерина (X) удалить изопронилиденные группы в этом соединении не удалось даже с помощью соляной, серной и трифторуксусной кислот. Син-

Характеристика соединений (II) — (VIII)



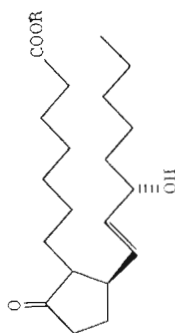
Номер соединения	R	Метод	Выход, %	R_f^*	Масс-спектр, m/z
II	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	1	70	0,23	364 ($M - \text{H}_2\text{O}$) ⁺ ; 346 ($M - \text{H}_2\text{O}$) ⁺ ; 322 ($M - \text{OC}_2\text{H}_4\text{O}$) ⁺ ; 311 ($M - \text{C}_3\text{H}_4$) ⁺ ; 303 ($M - \text{H}_2\text{O} - \text{OC}_2\text{H}_4\text{OH}$) ⁺ ; 293 ($M - \text{H}_2\text{O} - \text{C}_3\text{H}_4$) ⁺ ; 249 ($M - \text{C}_3\text{H}_4 - \text{HOC}_2\text{H}_4\text{OH}$)
III	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	1	70	0,23	378 ($M - \text{H}_2\text{O}$) ⁺ ; 360 ($M - 2\text{H}_2\text{O}$) ⁺ ; 325 ($M - \text{C}_3\text{H}_4$) ⁺ ; 322 ($M - \text{OC}_3\text{H}_6\text{O}$) ⁺ ; 307 ($M - \text{H}_2\text{O} - \text{C}_3\text{H}_4$) ⁺ ; 303 ($M - \text{H}_2\text{O} - \text{OC}_3\text{H}_6\text{OH}$) ⁺ ; 249 ($M - \text{C}_3\text{H}_4 - \text{HOC}_3\text{H}_6\text{OH}$) ⁺
IV	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	1	70	0,23	410 M^+ ; 392 ($M - \text{H}_2\text{O}$) ⁺ ; 339 ($M - \text{C}_3\text{H}_4$) ⁺ ; 322 ($M - \text{OC}_4\text{H}_8\text{O}$) ⁺ ; 321 ($M - \text{H}_2\text{O} - \text{C}_3\text{H}_4$) ⁺ ; 303 ($M - \text{H}_2\text{O} - \text{OC}_4\text{H}_8\text{OH}$) ⁺ ; 249 ($M - \text{C}_3\text{H}_4 - \text{HOC}_4\text{H}_8\text{OH}$) ⁺
V	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$		30	0,18 **	438 ($M - \text{H}_2\text{O}$) ⁺ ; 420 ($M - 2\text{H}_2\text{O}$) ⁺ ; 367 ($M - \text{H}_2\text{O} - \text{C}_3\text{H}_4$) ⁺ ; 303 [$M - \text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$] ⁺ ; 249 [$M - \text{C}_3\text{H}_4 - \text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$] ⁺
Спектр ПМР, δ , м. д.					
VI	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$ $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{OH}$	(m)	70	0,24	0,89 т (3H, CH ₃); 4,00 м (1H, HCONH); 4,57 и 5,06 с (2H, CH ₂ OH + COCH ₂); 5,50 м (2H, CH=CH); 7,17 м (4H, C ₆ H ₄)
VII	$-\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$ (n) ***	2	60	0,45	0,89 т (3H, CH ₃); 4,03 м (1H, HCONH); 5,59 м (2H, CH=CH); 6,85 м (4H, C ₆ H ₄)
VIII	$-\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$ (o)	2	75	0,55	0,89 т (3H, CH ₃); 4,41 м (1H, HCONH); 5,59 м (2H, CH=CH); 6,99 м (4H, C ₆ H ₄)

* В системе бензол — этилацетат, 6 : 4, после двойного проявления.

** В системе бензол — этилацетат — этанол, 6 : 3 : 1, после двойного проявления.

*** Т, шл. 78—80° С (из смеси этилацетат — гексан).

Характеристики соединений (IX) - (XII)



Номер соединения	R	Выход, %	R_f^*	Масс-спектр, m/z ***
IX	$-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2$ 	70	0,60	437 ($M - \text{CH}_3$) ⁺ ; 435 ($M - \text{OH}$) ⁺ ; 419 ($M - \text{CH}_3 - \text{H}_2\text{O}$) ⁺ ; 394 [$M - \text{CO}(\text{CH}_3)_2$] ⁺ ; 376 [$M - \text{H}_2\text{O} - \text{CO}(\text{CH}_3)_2$] ⁺ ; 323 [$M - \text{CO}(\text{CH}_3)_2 - \text{C}_5\text{H}_{11}$] ⁺ ; 303 ($M - \text{H}_2\text{O} - \text{OR}$) ⁺ ; 267; 249 ($M - \text{C}_3\text{H}_7 - \text{HOR}$) ⁺
X	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 	65	0,05	394 ($M - \text{H}_2\text{O}$) ⁺ ; 376 ($M - 2\text{H}_2\text{O}$) ⁺ ; 341 ($M - \text{C}_5\text{H}_{11}$) ⁺ ; 323 ($M - \text{H}_2\text{O} - \text{C}_5\text{H}_{11}$) ⁺ ; 303 ($M - \text{H}_2\text{O} - \text{OCH}_2\text{CHONCH}_2\text{OH}$) ⁺ ; 267; 249 ($M - \text{C}_3\text{H}_7$) ⁺
XI		42	0,67	565 ($M - \text{CH}_3$) ⁺ ; 563 ($M - \text{OH}$) ⁺ ; 547 ($M - \text{CH}_3\text{H}_2\text{O}$) ⁺ ; 522 [$M - \text{CO}(\text{CH}_3)_2$] ⁺ ; 504 [$M - \text{H}_2\text{O} - \text{CO}(\text{CH}_3)_2$] ⁺ ; 451 [$M - \text{CO}(\text{CH}_3)_2 - \text{C}_5\text{H}_{11}$] ⁺ ; 393 [$M - 2\text{CO}(\text{CH}_3)_2 - \text{C}_5\text{H}_{11}$] ⁺ ; 303 ($M - \text{H}_2\text{O} - \text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_6$) ⁺ ; 249 ($M - \text{C}_5\text{H}_{11} - \text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_6$) ⁺
XII		28	0,3 **	788 ($M - \text{C}_5\text{H}_{12}$) ⁺ ; 770 ($M - \text{HOTMS}$) ⁺ ; 755 ($M - \text{HOTMS} - \text{CH}_2$) ⁺ ; 699 ($M - \text{HOTMS} - \text{C}_5\text{H}_{11}$) ⁺ ; 680 ($M - 2\text{HOTMS}$) ⁺ ; 610 ($M - 2\text{HOTMS} - \text{C}_5\text{H}_{10}$) ⁺ ; 609 ($M - 2\text{HOTMS} - \text{C}_5\text{H}_{11}$) ⁺ ; 590 ($M - 3\text{HOTMS}$) ⁺ ; 393; 303

* В системе бензол — этилацетат, 6 : 4, после двойного проявления.

** В системе хлороформ — метанол — уксусная кислота — вода, 79 : 11 : 8 : 2.

*** Масс-спектр соединения (XII) получен для полностью силилированного производного; TMS — триметилсилил.

Растворимость эфиров в воде и коэффициент распределения $\lg p$ *

Номер соединения	Растворимость в воде, мкмоль/л	$\lg p$
II	4,97	3,265
V	6,61	2,871
VII	0	—
VIII	1,11	3,826
X	11	2,719

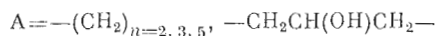
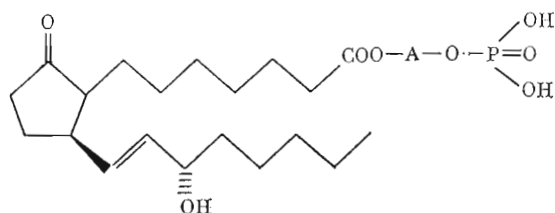
* Система октанол — вода.

тез эфира (XII) (табл. 2) осуществлен из 6-подгалактопиранозы с выходом 28% [15].

С целью изучения гидрофобности полученных эфиров для некоторых соединений определили растворимость в воде (табл. 3) и вычислили коэффициент распределения $\lg p$ в системе октанол — вода по [14]. Как видно из таблицы, полученные эфиры, несмотря на присутствие в молекуле дополнительных гидроксильных групп, характеризуются низкой растворимостью в воде.

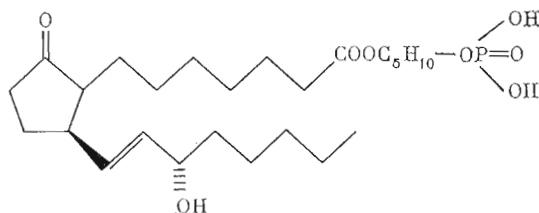
Соединение (XII) растворимо в воде в любых соотношениях.

Далее, были предприняты попытки синтеза эфиров простагландина (I) с ω -фосфатной группой в эфирной части молекулы:



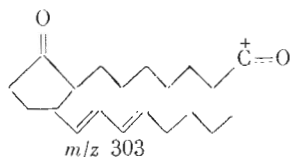
Для этого избрали метод серебряных солей, характеризующийся однозначностью направления реакции. Первоначально, исходя из ω, ω -диодалкилов, синтезировали ряд ω -иодалкиловых эфиров (XIII)–(XV) (табл. 4). Синтез производного (XVI) на основе 1,3-диизопропилового спирта легче осуществим при использовании соединения, защищенного по гидроксилу; в противном случае выход эфира (XVI) не превышает 13%.

Фосфатную группу пытались ввести с помощью серебряной соли ди(*n*-метилбензил)фосфата, полученной по видоизмененной прописи [16]. При этом было обнаружено интересное явление. Оказалось, что соединения (XIII) и (XIV) с длиной алкильных звеньев $n=2, 3$, а также производное глицерина (XVI) в реакцию обмена с фосфатным эфиром не вступают. Достаточно полный обмен осуществим только для соединения (XV) при длине алкильных звеньев $n=5$. Таким образом был получен ω -ди(*n*-метилбензил)фосфат 5-гидроксипентилового эфира 11-дезоксипростагландина E₁ (XVIII). Метилбензильные группы удаляются сухим хлористым водородом без затруднений. Полученный фосфат (XVIII) не растворим в воде, но растворяется при нейтрализации щелочами. Соединение (XVIII) осаждается из метапольного раствора ацетатом бария в виде бариевой соли.



XVIII

В масс-спектрах соединений (см. табл. 1, 3, 4) проявляются подтверждающие строение ключевые малоинтенсивные ионы с m/z выше 303. Характерный для 11-дезоксипростагладина E_1 фрагмент $M-H_2O-OH$ с m/z 303 имеет высокую интенсивность.



При распаде простагландинового фрагмента молекулы элиминируется вода и C_5H_{11} -группа. Эфирные остатки теряют обычные структурные фрагменты. Так, например, иодсодержащие соединения элиминируют атом иода, а соединения с изопропилидеповыми защитными группами — метильную и $CO(CH_3)_2$ -группы. Интересно отметить, что защитные группы оказывают стабилизирующее воздействие на простагландиновую часть молекулы. В соединениях (IX) и (XI) на первом этапе обычной потери воды наблюдается отрыв гидроксила, а потеря молекулярным ионом группы C_5H_{11} происходит только на дальнейших этапах распада.

Авторы благодарны О. В. Сахартовой за определение концентрации веществ в растворах методом хроматографии, И. В. Туревскому за съемку спектров ПМР и Л. Г. Игнатович за патентный поиск.

Экспериментальная часть

Масс-спектры сняты на приборе KRATOS MS-50 (Великобритания) с прямым вводом вещества. Температура ионизационной камеры поддерживалась в пределах 150–250° С. Энергия ионизирующих электронов 70 эВ.

Спектры ПМР сняты на приборе Bruker WH-90 (ФРГ) для 5% раствора в $DMSO-d_6$ и $CDCl_3$ с тетраметилсиланом в качестве внутреннего стандарта. Спектр ^{31}P -ЯМР снят на приборе Bruker WH-360 (ФРГ) с 85% H_3PO_4 в качестве внутреннего стандарта.

Качественный состав хроматографируемых смесей, содержание фракций и значения R_f определяли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254. Пятна обнаруживали опрыскиванием 3% раствором вератрового альдегида в этаноле с добавкой серной кислоты (2 мл H_2SO_4 на 100 мл раствора) с последующим нагреванием пластинок до 120° С.

Выделение и очистка продуктов осуществлены путем колоночной хроматографии на силикагеле Lachema 40/100 и.

Эфиры (II) — (IV) (общий метод 1). К раствору 0,4 г соединения (I) в смеси 0,25 г триэтиламина, 5 мл 1,2-, 1,3- или 1,5-гликоля и 20 мл дихлорэтана при интенсивном перемешивании добавляли 0,25 г *n*-толуолсульфохлорида. Через 5 ч разбавляли эфиром, промывали насыщенными растворами $NaHCO_3$ и $NaCl$. Эфирный слой высушивали Na_2SO_4 и растворители упаривали. Остаток хроматографировали на колонке с 30 г силикагеля, элюируя смесью этилацетат — бензол в градиенте этилацетата от 10 до 40%. Получали светло-желтые маслообразные вещества.

Эфиры (VI) — (VIII) (общий метод 2). Раствор 0,4 г соединения (I) в 0,25 г триэтиламина и 30 мл ацетона охлаждали до $-5^\circ C$. Добавляли 0,32 г изобутилового эфира хлоругольной кислоты и выдерживали 15 мин. Затем добавляли предварительно приготовленный раствор 0,31 г *m*-оксибензилового спирта или 0,27 г гидрохинона или пирокатехина в 5 мл ацетона и 0,25 г триэтиламина. Смесь выдерживали 1 сут при 20° С. Ацетон отгоняли в вакууме, остаток обрабатывали как в методе 1 и хроматографировали на колонке с 65 г силикагеля, элюируя смесью этилацетата с бензолом как в методе 1. Получали светло-желтые маслообразные вещества.

2,2,2-Трис(гидроксиетил)этиловый эфир 11-дезоксипростагладина E_1 (V). Раствор 0,4 г соединения (I) в 0,25 г триэтиламина и 30 мл ацетона охлаждали до $-5^\circ C$. Добавляли 0,32 г изобутилового эфира хлор-

угольной кислоты и выдерживали 15 мин. Затем добавляли предварительно приготовленный раствор 0,16 г пентаэритрита в 5 мл DMF и 0,25 г триэтиламина. Далее поступали как в методе 2, но элюировали сначала смесью этилацетат — бензол, 3:7 (200 мл), получая 10–15% непрореагировавшего соединения (I). Элюирование продолжали смесью этилацетат — бензол — этанол, 3:7:1 (300 мл). Целевое вещество элюируется последним.

2,3-Дигидроксипропиловый эфир 11-дезоксипростагландина E₁ (X).
2,3-О-Изопропилиденное производное 2,3-дигидроксипропилового эфира 11-дезоксипростагландина E₁ (IX) получали по методу 2, исходя из 1,2-О-изопропилиденглицерина.

1 г соединения (IX), 15 мл тетрагидрофурана и 20 мл 0,1 н. соляной кислоты интенсивно перемешивали (необходимо образование суспензии) при 60° С до полного растворения (5–6 ч). Охлажденный раствор разбавляли эфиром, обрабатывали как в методе 1 и остаток хроматографировали на колонке с 65 г силикагеля, элюируя сначала смесью этилацетат — бензол, 4:6 (300 мл), затем этилацетатом (500 мл).

6-Ацилат 1,2,3,4-ди-О-изопропилиден-α-D-галактопиранозы (XI, ацил — остаток 11-дезоксипростагландина E₁). Смесь 0,4 г соединения (I) и 11,8 мл 0,1 М раствора едкого калия в метаноле упаривали в вакууме досуха. К остатку добавляли 15 мл DMF, 0,5 г 1,2,3,4-ди-О-изопропилиден-6-О-тозил-α-D-галактопиранозы и нагревали 25 ч при 115–120° С. После стандартной обработки (см. выше) остаток хроматографировали на колонке с 50 г силикагеля, элюируя смесью этилацетат — бензол, в градиенте этилацетата от 5 до 40%.

6-Ацилат α-D-галактопиранозы (XII, ацил — остаток 11-дезоксипростагландина E₁). Смесь 0,4 г соединения (I), 5 мл ацетонитрила, 0,31 г диизопропилэтиламина и 0,5 г 6-дезоксид-6-идогалактопиранозы нагревали 15 ч при 40° С. Растворитель отгоняли в вакууме. Остаток растворяли в хлороформе, обрабатывали как описано выше, остаток хроматографировали на колонке с 50 г силикагеля, элюируя смесью метанол — хлороформ в градиенте метанола от 5 до 15%.

2-Иодэтиловый эфир 11-дезоксипростагландина E₁ (XIII). Смесь 0,4 г соединения (I), 5 мл ацетонитрила, 0,62 г диизопропилэтиламина и 0,9 г 1,2-дибромэтана выдерживали 1 сут при 20° С. Затем нагревали до 80° С в течение 1 ч и растворитель отгоняли в вакууме. Остаток разбавляли эфиром, обрабатывали по стандартной методике и остаток хроматографировали на колонке с 50 г силикагеля, элюируя смесью этилацетат — бензол в градиенте этилацетата от 10 до 30%. Получали 0,25 г ω-бромэтилового эфира (I) (47%). Его растворяли в 2 мл ацетона, добавляли 0,1 г безводного иодистого натрия и выдерживали 2 ч при 20° С и затем слегка нагревали. Разбавляли эфиром, промывали растворами тиосульфата, двууглекислого натрия, хлористого натрия и высушивали сульфатом натрия. После отгона эфира получали 0,27 г (98%) (XIII).

3-Иодпропиловый и 5-иодпентиловый эфиры 11-дезоксипростагландина E₁ (XIV, XV). Смесь 0,4 г соединения (I), 5 мл ацетонитрила, 0,31 г диизопропилэтиламина и 0,71 г 1,3-диодпропана или 0,92 г 1,5-диодпентана выдерживали 1 сут при 20° С. Затем слегка нагревали и растворитель отгоняли в вакууме. Остаток обрабатывали, как при получении производного (XIII), и хроматографировали.

3-Иод-2-тетрагидрофуранилоксипропиловый эфир 11-дезоксипростагландина E₁ (XVI). Смесь 0,4 г соединения (I) и 11,8 мл 0,1 М раствора едкого калия в метаноле упаривали в вакууме досуха. К остатку добавляли 5 мл DMF, 0,92 г 1,3-диод-2-тетрагидрофуранилоксипропана и выдерживали 1 сут. Затем слегка нагревали и растворитель отгоняли в вакууме. Остаток обрабатывали, промывали и хроматографировали, как при получении (XIII). Все иодпроизводные представляют собой желтые масляобразные вещества.

*Трис(*n*-метилбензил)фосфат.* К раствору 20 г *n*-метилбензинового спирта, 20 мл пиридина и 120 мл хлороформа при охлаждении до –15° С в течение 15 мин добавляли раствор 5 мл хлорокси фосфора в 25 мл хло-

роформа. Температуру реакционной смеси поднимали до 20° С в течение 1 ч и выдерживали еще 2 сут. Затем добавляли 600 мл эфира, промывали 200 мл 5% HCl, насыщенными растворами NaHCO₃, NaCl и высушивали Na₂SO₄. Оставшееся после отгонки растворителя масло вносили на колонку с 500 г силикагеля и элюировали смесью этилацетата и бензола в градиенте этилацетата от 10 до 30%. Вначале элюируется небольшое количество *n*-метилбензилхлорида, затем трис(*n*-метилбензил)фосфат и потом непрореагировавший *n*-метилбензиловый спирт. Выход трис(*n*-метилбензил)фосфата 8,2 г (36,6%), т. пл. 63–64° С (из смеси хлороформа и гексана).

*Натриевая соль бис(*n*-метилбензил)фосфата.* 8,2 г трис(*n*-метилбензил)фосфата растворяли в 80 мл ацетона, добавляли 3,2 г безводного иодистого натрия и киятили при перемешивании 10 ч. Затем охлаждали до 0° С, осадок отфильтровывали, промывали холодным ацетоном и высушивали. Выход 6,32 г (96,4%), т. пл. 225–227° С.

*Серебряная соль бис(*n*-метилбензил)фосфата.* 6,3 г натриевой соли бис(*n*-метилбензил)фосфата растворяли в 90 мл метанола и добавляли раствор 3,6 г азотнокислого серебра в 50 мл 50% водного метанола. После перемешивания белый осадок отфильтровывали, промывали 50% метанолом, чистым метанолом и высушивали в вакууме. Выход 6,8 г (85,7%), т. пл. 194–196° С.

ω-Фосфат 5-гидроксипентилового эфира 11-дезоксипростагландина E₁ (XVIII). 0,44 г соединения (XV), 5 мл бензола и 0,38 г серебряной соли бис(*n*-метилбензил)фосфата нагревали 1 ч при кипении. Раствор хроматографировали на колонке с 50 г силикагеля, элюируя смесью этилацетата с бензолом в градиенте этилацетата от 10 до 40%. Получали 0,48 г (81,9%) триалкилфосфата (XVII). Его растворяли в 20 мл хлороформа, охлаждали до 0° С и, поддерживая эту температуру 5 ч, пропускали ток сухого хлористого водорода. Затем растворитель и избыток хлористого водорода отгоняли в вакууме. Остаток хроматографировали на колонке с 15 г силикагеля, элюируя 20% смесью ацетона с хлороформом (200 мл). Затем фосфат вымывали смесью 87 мл хлороформа, 13 мл метанола и 1 мл конц. соляной кислоты. Получали 0,22 г (66%) соединения (XVIII), *R_f* 0,48, на пластинке Silufol UV-254, импрегнированной щавелевой кислотой и проявленной вышеуказанной смесью растворителей. Спектр ПМР, δ, м.д.: 0,86 (3H, т, CH₃); 3,97 (H, м, OCH); 5,68 (2H, м, CH=CH). Спектр ³¹P-ЯМР, δ, м.д.: -4,29 т.

Бариевую соль соединения (XVIII) осаждали из его метанольного раствора раствором ацетата бария в воде, т. пл. >300° С (разложение). Найдено, %: С 46,25; Н 7,00. C₂₅H₄₃ВaO₈P. Вычислено, %: С 46,92; Н 6,74.

ЛИТЕРАТУРА

1. Van der Wolf L., Kloeze J., Pabon M. J., van Dorp D. A. Prostaglandins, 1978, v. 15, № 5, p. 795–781.
2. Morozowich W., Oesterling T. O., Miller W. L., Lawson C. F., Weeks J. R., Stehle R. G., Douglas S. L. J. Pharm. Sci., 1979, v. 68, № 7, p. 833–838.
3. Пат. 2628564 (1976), ФРГ – С. А., 1978, v. 88, 120676.
4. Пат. 2460711 (1974), ФРГ – С. А., 1977, v. 86, 89257.
5. Пат. 1255 (1977), ЕР – С. А., 1979, v. 91, 38997.
6. Пат. 4044043 (1975), США – С. А., 1978, v. 88, 6420.
7. Пат. 2653564 (1977), США – С. А., 1978, v. 89, 146491.
8. Пат. 3632627 (1972), США – С. А., 1972, v. 76, 99208.
9. Пат. 2629135 (1976), ФРГ – С. А., 1978, v. 88, 120678.
10. Lekim D., Sieck A., Betzing H., Kunze H. In: Advances in prostaglandin and thromboxane research/Eds Samuelsson B., Paoletti R. N. Y.: Raven Press, 1978, v. 3, p. 193–198.
11. Белова М. Р., Устынюк Т. К., Брагинцева Л. М., Осипов Г. А. Фармация, 1984, № 5, с. 25–28.
12. Кочетков Н. К., Бочков А. Ф., Дмитриев Б. А. Химия углеводов. М.: Химия, 1967, с. 168–176.
13. Евстигнеева Р. П., Звонкова Е. И., Серебренникова Г. А., Швец В. Н. Химия липидов. М.: Химия, 1983, с. 21, 24.
14. Rekker R. F. The hydrophobic fragmental constant/Amsterdam: Elsevier Sci. Publ., 1977, p. 1–10.

15. *Raymond A. L., Schroeder E. F.* J. Amer. Chem. Soc., 1948, v. 70, № 8, p. 2785–2791.
16. *Бергельсон Л. Д., Дягловицкая Э. В., Мологковский Ю. Г., Ватраков С. Г., Барсуков Л. И., Проказова Н. В.* Препаративная биохимия липидов. М.: Наука, 1981, с. 172–173.

Поступила в редакцию
15.IV.1986

**THE TOTAL SYNTHESIS AND PROPERTIES OF PROSTAGLANDINS.
X. HYDROXYL-CONTAINING 11-DEOXYPROSTAGLANDIN E₁ ESTERS**

SOKOLOV G., KAULA I., FREIMANIS J., GAVARS M.

Institute of Organic Synthesis, Academy of Sciences of the Latvian SSR

Hydroxyl-containing 11-deoxyprostaglandin E₁ esters were synthesised by using the methods of mixed anhydrides and nucleophilic displacement.