



УДК 547.245'427.1

ТОТАЛЬНЫЙ СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ПРОСТАГЛАНДИНОВ
XXI.* СИНТЕЗ 4,4-ДИМЕТИЛ-4-СИЛА-АНАЛОГА
11-ДЕЗОКСИПРОСТАГЛАНДИНА E₁Гориц В. Р., Розите С. Х., Туровский И. В.,
Фрейманис Я. Ф.

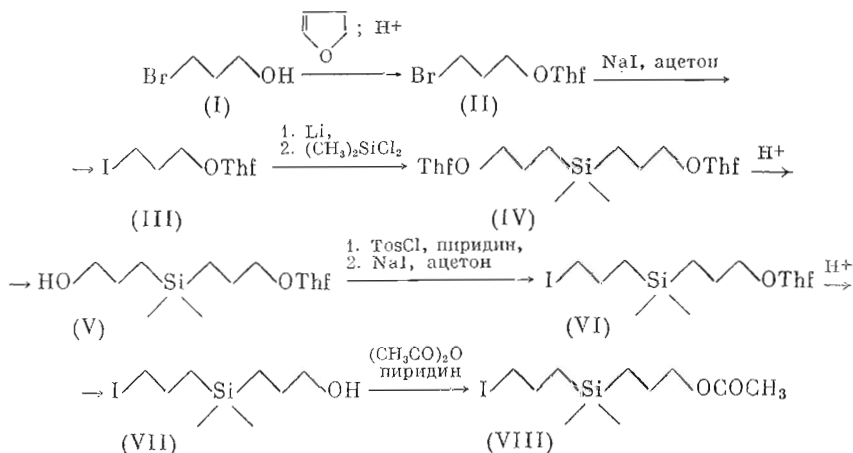
Институт органического синтеза АН ЛатвССР, Рига

Описан тотальный синтез нового аналога простагландина (PG), имеющего диметилсилильную группу вместо метиленовой в положении С-4 молекулы PG.

В предыдущей статье [1] нами изложен синтез аналогов простагландина (PG) с триметилсилилалкильными α -цепями различной длины. По простоте своей структуры эти соединения являются лишь модельными для новых кремнийсодержащих простаноидов. Цель настоящей работы — максимально сохраняя скелет молекулы природных PG, ввести атом кремния вместо углеродного атома С-4, получим таким образом новый, химически стабильный аналог PG.

Стратегия синтеза вышеуказанного, сравнительно легко получаемого диметилсилильного аналога 11-дезоксипGE₁ предполагает три этапа: 1) синтез предшественника α -цепи PG с диметилсилильной группой в нужном положении (схема 1); 2) получение 2-замещенного циклопентанона и генерирование в нем двойной связи (схема 2); 3) присоединение октенольной ω -цепи PG с помощью купратного реагента (схема 3). Синтез 11-дезоксипGE₁ по такой схеме описан ранее [2—4].

Схема 1



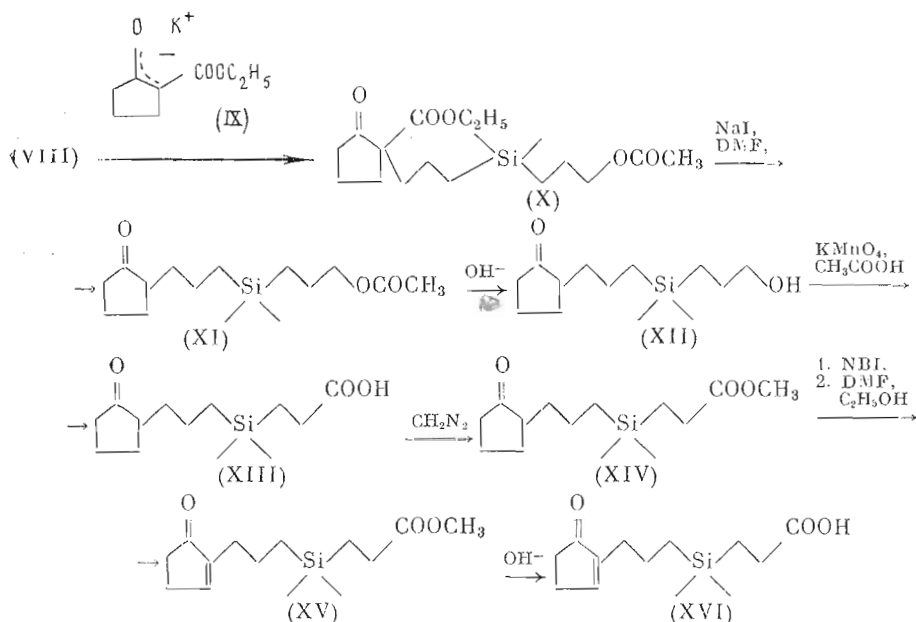
Синтез α -цепи целевого соединения начинается с защиты 3-бромпропанола (I) 2,3-дигидрофураном в присутствии кислоты. В полученном Thf-эфире (II) атом брома замещают иодом обработкой его иодидом натрия в ацетоне. Для предотвращения образования кислот, разрушающих защитную группу, к реакционной смеси добавляют карбонат натрия.

* Сообщение XX см. [1]. Сокращения: PG — простагландин; Thf — тетрагидрофуранил-; TosCl — *n*-толуолсульфохлорид; DMF — диметилформамид; NBI — *N*-бромсукцинимид. В работе кроме простагландиновой номенклатуры применена номенклатура циклопентана.

Thf-Защищенный 3-иод-пропанол (III) очищают хроматографически. Из иодида (III) в эфире при температуре от -15 до -20° С получают соответствующее литийорганическое соединение, к которому добавляют диметилдихлорсилан. Небольшой избыток литийорганического соединения предотвращает образование хлористого водорода во время дальнейшей обработки реакционной смеси. Полученный бис-защищенный диол (IV) после хроматографической очистки осторожно гидролизуют в кислой среде, получая моно-Thf-защищенный продукт (V) с выходом 38%. Выделено также 25% соединения (IV), которое можно гидролизовать повторно. Соответствующий незащищенный диол из-за его большой полярности и растворимости в воде в ходе обработки реакционной смеси практически теряется.

Свободную гидроксильную группу соединения (V) по известной и примененной ранее методике [1] через соответствующий тозилат замещают иодом. Кислотный гидролиз Thf-защищенного продукта (VI) приводит к спирту (VII), гидроксильную группу которого защищают в виде ацетата (соединение VIII).

Схема 2

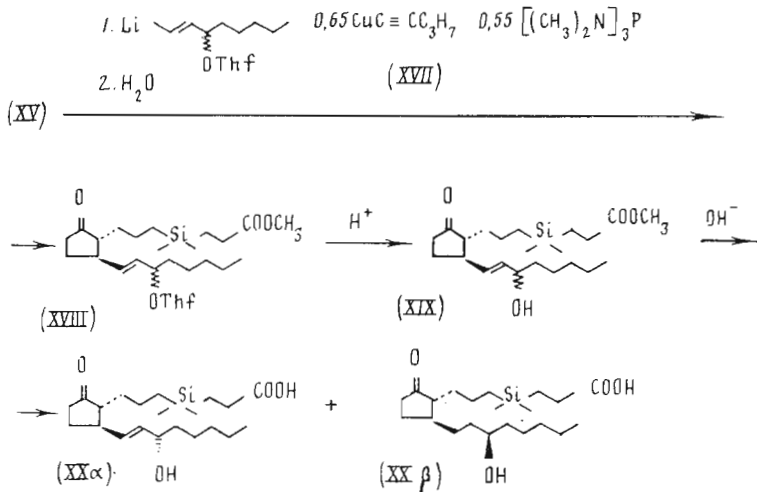


Алкилирование калиевой соли 2-этоксикарбонилдиглопентанона (IX) иодидами (VIII) в DMF приводит к соединению (X) с хорошим ($\sim 80\%$) выходом. Декарбэтоксилированием эфира (X) в DMF в присутствии 2 экв. безводного иодида натрия и последующим гидролизом соединения (XI) получают спирт (XII). Окисление соединения (XII) в кислоту (XIII) осуществляют перманганатом калия в уксусной кислоте с выходом $\sim 67\%$ [5].

Обработкой кислоты (XIII) диазометаном получают эфир (XIV), который далее бромруют NBI [3]. После отщепления бромистого водорода и колоночной хроматографии полученного продукта выделяют енон (XV) с выходом 57%. Омылением сложноэфирной группы соединения (XV) получают кислоту (XVI) в виде бесцветного масла.

Енон (XV) обрабатывают купратным реагентом (XVII), полученным из диастереомера ($SS + RR$) Thf-защищенного иодоктена [4]. После разложения реакционной смеси хроматографически выделяют α - и β -изомеры простанаида (XVIII), загрязненные непрореагировавшим еноном (XV).

Кислотным гидролизом Thf-защитной группы и последующей хроматографией продуктов получают α - и β -изомеры эфира (XIX) с суммарным выходом 33,8% в расчете на енон (XV). Как и следовало ожидать, преимущественно образуется более полярный α -изомер ($\alpha : \beta = 54 : 46$) соедине-



ния (XIX) [4,6]. Последующим омылением сложноэфирной группы получают α - и β -изомеры целевой кислоты (XX).

Все полученные кислоты (XIII, XVI, XX α , XX β) представляют собой бесцветные вязкие масла. В их спектрах ПМР отчетливо наблюдаются химические сдвиги протонов H³ ($\sim 0,87$ м. д.) и H⁵ (0,50—0,54 м. д.) в соседних к атому кремния метиленовых группах. Спектры изомерных кислот (XX) практически не различаются. Кроме вышеприведенных химических сдвигов наблюдаются сдвиги протонов H¹³, H¹⁴, H¹⁵.

Основным методом подтверждения структуры синтезированных соединений является масс-спектрометрия.

В спектрах соединений (IV)–(VIII) наблюдаются пики ионов, характеризующие отщепление метильной группы, а также пики ионов, возникшие в результате разрыва связи Si–C и условно обозначенные $[M-(CH_3)_3OR]^+$, где R = H, COCH₃ и Thf. Во всех спектрах имеется весьма интенсивный (более 10%) пик с m/z 117, соответствующий иону $[HO(CH_2)_3Si(CH_3)_2]^+$. Максимальным в спектрах соединений (IV)–(VI) является пик с m/z 71 $[C_4H_7O]^+$, а в спектрах соединений (VII), (VIII) — пик перегруппировочного иона с m/z 75 $[(CH_3)_2SiOH]^+$.

В спектрах диклопентанолов (X)—(XIV) также наблюдают пики, соответствующие ионам $[M-CH_3]^+$, и аналогично соединениям (IV)—(VIII)—пики, характеризующие разрыв связей в боковой цепи между C3—Si и Si—C5. Максимален (кроме соединения XIV) пик с m/z **75**. В спектре эфира (XV), так же как и эфира (XIV), максимален пик иона $[(CH_3)_3Si(CH_2)_5CO_2CH_3]^+$.

В масс-спектрах продуктов (XIX, XX) наблюдаются пики, характеризующие традиционные пути распада PG, т. е. отщепление спирта или воды в α -цепи, отщепление воды и радикала C_5H_{11} в ω -цепи, но эти пики малоинтенсивны (менее 4%). Более интенсивные пики, как и для ранее описанных соединений, характеризуют разрыв связей C—Si. Максимальные пики ионов $[(CH_3)_2Si(CH_2)_2CO_2R]^+$, где R = CH_3 или H соответственно.

Экспериментальная часть

Масс-спектры синтезированных соединений сняты на приборе MS-50 (AEI) с прямым вводом вещества. Энергия ионизирующих электронов 70 эВ. Спектры ПМР сняты на спектрометре WM-360 для хлороформных растворов веществ. Выделение и очистку соединений колоночной хроматографией проводили на силикагеле Lachema марки 40/100 мкм в расчете 50—100 г силикагеля на 1 г вещества. Содержание фракций контролировали методом ТСХ. Значения R_f и индивидуальность полученных соединений определяли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254. Прояви-

тель — 3% раствор вератрового альдегида в этаноле с добавкой 2% серной кислоты. Пластины проявляли нагреванием до 120° С.

3-Бром-1-тетрагидрофуранилоксипропан (II). К 60 г (432 ммоль) 3-бромпропанола (I) прибавляли 0,17 г (1 ммоль) *n*-толуолсульфокислоты и 52 мл (~520 ммоль) 80% 2,3-дигидрофурана так, чтобы температура не превышала 50° С (охлаждение водой). Реакционную смесь выдерживали еще 1 ч при 20° С, прибавляли 1 мл триэтиламина и перегоняли в вакууме. Получили 81,5 г (90,2%) соединения (II), т. кип. 62—64° С (2 мм рт. ст.), n_D^{20} 1,4721.

3-Иод-1-тетрагидрофуранилоксипропан (III). 81,5 г (390 ммоль) соединения (II) растворяли в 50 мл ацетона и прибавляли к 70 г (470 ммоль) безводного иодида натрия и 7 г (66 ммоль) карбоната натрия в 200 мл ацетона. Реакционную смесь кипятили 1 ч, фильтровали, фильтрат упаривали до 1/4 начального объема, остаток растворяли в эфире, промывали водой, 5% раствором тиосульфата натрия и насыщенным раствором хлорида натрия. Экстракт сушили сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток разбавляли гексаном и раствор фильтровали через 200 г силикагеля, элюируя в градиенте эфира в гексане от 0 до 15%. Получили 87,9 г (88,0%) соединения (III), n_D^{20} 1,5128.

Диметил-бис(3-тетрагидрофуранилоксипропил)силан (IV). К суспензии из 5,8 г (835 ммоль) лития в 250 мл абсолютного эфира под аргоном при температуре от —20 до —15° С прибавляли 87,9 г (343 ммоль) иодида (III) в 100 мл эфира. После прибавления всего количества соединения (III) смесь перемешивали еще 30 мин при той же температуре, затем добавляли 18,1 г (140 ммоль) диметилдихлорсилана в 50 мл эфира. Смесь оставляли нагреться до 15° С, фильтровали, эфирный раствор промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя в градиенте этилацетата в бензоле от 0 до 15%. Получили 36,1 г (81,4%) соединения (IV), R_f 0,25 (бензол — этилацетат, 9 : 1). Масс-спектр, m/z (I , %): 187(1), $[M - (CH_2)_3OThf]^+$, 161(6) $[M - 2C_4H_9O - CH_3]^+$, 157(2) $[M - C_4H_9O - ThfO]^+$, 129(7) $[(CH_2)_3OThf]^+$, 117(26) $[HO(CH_2)_3 \cdot Si(CH_3)_2]^+$, 75(23) $[(CH_3)_2SiOH]^+$, 71(100) $[C_4H_9O]^+$.

Диметил(3-гидроксипропил)-(3-тетрагидрофуранилоксипропил)силан(V). 36,1 г (114 ммоль) соединения (IV) растворяли в 25 мл этанола, добавляли 5 мл воды и 0,05 мл конц. соляной кислоты. Смесь выдерживали 2 ч при 20° С, затем разбавляли эфиром, промывали насыщенными растворами бикарбоната натрия и хлорида натрия, сушили сульфатом натрия, фильтровали и раствор упаривали. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя в градиенте этилацетата в бензоле от 0 до 30%. Получили 9,0 г (24,9%) исходного соединения (IV) и 10,76 г (38,0%) соединения (V), R_f 0,04 (бензол — этилацетат, 9 : 1). Масс-спектр, m/z (I , %): 161(2) $[M - C_4H_9O - CH_3]^+$, 157(0,4) $[M - H_2O - C_4H_9O]^+$, 117(12) $[M - (CH_2)_3OThf]^+$, 101(4) $[CH_2OThf]^+$, 75(60) $[(CH_3)_2SiOH]^+$, 71(100) $[C_4H_9O]^+$.

Диметил(3-иодпропил)-(3-тетрагидрофуранилоксипропил)силан (VI). 4,50 г (18,3 ммоль) спирта (V) растворяли в 50 мл сухого пиридина и при температуре от —10 до —5° С добавляли 5,2 г (27,4 ммоль) $TosCl$. Смесь перемешивали 2 ч при —5° С, затем оставляли на ночь в холодильнике (~4° С), разбавляли эфиром, промывали водой, 5% раствором серной кислоты, насыщенными растворами бикарбоната натрия и хлорида натрия, сушили сульфатом натрия, фильтровали и раствор упаривали.

Полученный тозилат без дальнейшей очистки растворяли в 20 мл ацетона и прибавляли к 4,20 г (28 ммоль) безводного иодида натрия и 0,5 г (4,7 ммоль) карбоната натрия в 30 мл ацетона. Смесь кипятили 30 мин, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли эфиром, промывали водой, 5% раствором тиосульфата натрия и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя в градиенте этилацетата в бензоле от 0 до 10%. Получили 3,8 г (58,3%) соединения (VI), R_f 0,59 (бензол — этилацетат, 9 : 1). Масс-спектр, m/z (I , %): 269(2) $[M - ThfO]^+$,

227(22) $[M-(CH_2)_3OTf]^+$, 185(37) $[(CH_3)_2Si]^+$, 127(2) $[I]^+$, 117(10) $[HO(CH_2)_3Si(CH_3)_2]^+$, 75(17) $[(CH_3)_2SiOH]^+$, 71(100) $[C_4H_7O]^+$.

Диметил(3-иодпропил)-(3-гидроксипропил)силан (VII). 1,25 г (3,5 ммоль) соединения (VI) растворяли в 5 мл этанола, добавляли 0,5 мл воды и 0,5 мл конц. соляной кислоты. Смесь выдерживали 1 ч при комнатной температуре, разбавляли эфиром, промывали насыщенными растворами бикарбоната натрия и хлорида натрия, фильтровали и упаривали. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя в градиенте этилацетата в бензоле от 0 до 20%. Получили 0,88 г (87,6%) соединения (VII), R_f 0,29 (бензол—этилацетат, 9:1). Масс-спектр, m/z (I , %): 271(3) $[M-CH_3]^+$, 227(16) $[M-(CH_2)_3OH]^+$, 185(44) $[Si(CH_3)_2]^+$, 155(2) $[I(CH_2)_2]^+$, 141(1) $[CH_2]^+$, 117(27) $[HO(CH_2)_3Si(CH_3)_2]^+$, 75(100) $[(CH_3)_2SiOH]^+$.

Диметил(3-иодпропил)-(3-ацетоксипропил)силан (VIII). 5,81 г (20,3 ммоль) спирта (VII) растворяли в 15 мл сухого пиридина и добавляли 3,1 г (2,9 мл, 30,5 ммоль) уксусного ангидрида. Смесь выдерживали 2 ч при 20° С, затем разбавляли эфиром, промывали водой, 5% раствором серной кислоты, насыщенным раствором хлорида натрия, сушили сульфатом натрия, фильтровали и упаривали до постоянного веса. Получили 4,91 г (73,7%) ацетата (VIII), R_f 0,67 (бензол—этилацетат, 9:1). Масс-спектр, m/z (I , %): 313(2) $[M-CH_3]^+$, 271(7) $[M-CH_2CO-CH_3]^+$, 227(30) $[M-(CH_2)_3OCOCH_3]^+$, 185(88) $[Si(CH_3)_2]^+$, 159(31) $[M-CH_2CO-I]^+$, 117(83) $[HO(CH_2)_3Si(CH_3)_2]^+$, 75(100) $[(CH_3)_2SiOH]^+$.

2-Этоксикарбонил-2-(7-ацетокси-4,4-диметил-4-силагептил)циклопентанон (X). К 3,63 г (18,7 ммоль) калиевой соли 2-этоксикарбонилциклопентанона (IX) в 20 мл DMF добавляли 4,91 г (15,0 ммоль) иодида (VIII) в 5 мл DMF. Смесь нагревали 1 ч при 120° С, затем охлаждали до 20° С и разбавляли эфиром. Эфирный раствор промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя в градиенте этилацетата в бензоле от 0 до 15%. Получили 4,30 г (80,6%) соединения (X), R_f 0,41 (бензол—этилацетат, 9:1). Масс-спектр, m/z (I , %): 341(0,7) $[M-CH_3]^+$, 299(4) $[M-CH_2CO-CH_3]^+$, 255(16) $[M-(CH_2)_3OCOCH_3]^+$, 239(2) $[M-HCOOC_2H_5-CH_2CO-CH_3]^+$, 225(2) $[M-HCOOC_2H_5-CH_2CO-CH_3]^+$, 209(5) $[M-C_2H_5OH-(CH_2)_3OCOCH_3]^+$, 181(56) $[M-HCOOC_2H_5-(CH_2)_3OCOCH_3]^+$, 159(42) $[(CH_3)_2Si(CH_2)_3OCOCH_3]^+$, 156(25) $\left[\begin{array}{c} O \\ || \\ \text{Cyclopentane ring} - COOC_2H_5 \end{array} \right]^+$, 127 (43)

$\left[\begin{array}{c} O \\ || \\ \text{Cyclopentane ring} - COO \end{array} \right]^+$, 117(96) $[(CH_3)_2Si(CH_2)_3OH]^+$, 75(100) $[(CH_3)_2SiOH]^+$.

2-(7-Ацетокси-4,4-диметил-4-силагептил)циклопентанон (XI). 4,30 г (12,1 ммоль) соединения (X) растворяли в 20 мл DMF, прибавляли 3,62 г (24,1 ммоль) безводного иодида натрия и смесь нагревали 3,5 ч при 155—160° С, затем охлаждали до 20° С, разбавляли эфиром, промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия, фильтровали и упаривали. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя в градиенте этилацетата в бензоле от 0 до 15%. Получили 2,25 г (65,6%) соединения (XI), R_f 0,41 (бензол—этилацетат, 9:1). Масс-спектр, m/z (I , %): 269(0,3) $[M-CH_3]^+$, 227(5) $[M-CH_2CO-CH_3]^+$, 209(2) $[M-CH_2CO_2H-CH_3]^+$, 202(1) $[(CH_3)_2Si(CH_2)_2Si(CH_3)_2(CH_2)_3OCOCH_3]^+$, 183(23) $[M-(CH_2)_3OCOCH_3]^+$, 159(23) $[(CH_3)_2Si(CH_2)_3OCOCH_3]^+$, 117(67) $[(CH_3)_2Si(CH_2)_3OH]^+$, 75(100) $[(CH_3)_2SiOH]^+$.

2-(7-Гидрокси-4,4-диметил-4-силагептил)циклопентанон (XII). 2,25 г (7,9 ммоль) ацетата (XI) растворяли в 25 мл этанола, прибавляли 6 мл (12 ммоль) 2 н. раствора гидроокиси натрия и смесь выдерживали 1 ч при 20° С, затем прибавляли 50 мл эфира, промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили сульфатом натрия, фильтровали и упаривали до постоянного веса. Получили 1,30 г (67,8%) спирта (XII), R_f 0,43 (бензол—этилацетат, 3:2). Масс-спектр, m/z (I , %): 227(3) $[M-CH_3]^+$, 209(0,5)

$[M-H_2O-CH_3]^+$, 183(22) $[M-(CH_2)_3OH]^+$, 126(7) $\left[\begin{array}{c} O \\ || \\ \text{C}_5\text{H}_7 \end{array} \right]^+$, 117(22)

$[(CH_3)_2Si(CH_2)_3OH]^+$, 75(100) $[(CH_3)_2SiOH]^+$.

2-(6-Карбокси-4,4-диметил-4-силагексил)циклопентанон (XIII). 0,85 г (5,36 ммоль) перманганата калия суспендировали в 25 мл ледяной уксусной кислоты и при 20 °С прибавляли 1,30 г (5,36 ммоль) спирта (XII) в 15 мл уксусной кислоты. Постоянно контролируя реакцию методом ТСХ, постепенно добавляли еще 2,55 г (16,1 ммоль) перманганата калия в сухом виде. Смесь разбавляли эфиром, декантировали от непрореагировавшего перманганата калия, эфирный раствор промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя в градиенте этилацетата в бензоле от 0 до 30%. Получили 0,93 г (67,7%) кислоты (XIII), R_f 0,53 (бензол—этилацетат, 3:2). Масс-спектр, m/z (I , %): 241(7) $[M-CH_3]^+$, 223(1) $[M-H_2O-CH_3]^+$, 183(15) $[M-(CH_2)_2COOH]^+$, 167(6) $[M-CH_2CH_2COOH-CH_3]^+$, 155(6) $[CH_2=CHCH_2Si(CH_3)_2(CH_2)_2C=O]^+$, 131(89) $[(CH_3)_2Si(CH_2)_2COOH]^+$, 75(100) $[(CH_3)_2SiOH]^+$. Спектр ПМР, δ (м. д.): 0 [6H, с, Si(CH₃)₂]; 0,53 (2H, м, CH₂-Si); 0,87 (2H, м, Si-CH₂).

2-(6-Метоксикарбонил-4,4-диметил-4-силагексил)циклопентанон (XIV). К 0,88 г (3,43 ммоль) кислоты (XIII) прибавляли раствор диазометана в эфире (контроль реакции по ТСХ). Смесь упаривали до постоянного веса. Получили 0,91 г (98,8%) эфира (XIV), R_f 0,40 (бензол—этилацетат, 9:1). Масс-спектр, m/z (I , %): 255(14) $[M-CH_3]^+$, 238(0,5) $[M-CH_3OH]^+$, 223(1) $[M-CH_3OH-CH_3]^+$, 183(31) $[M-(CH_2)_2CO_2CH_3]^+$, 155(6) $[CH_2=CHCH_2Si(CH_3)_2(CH_2)_2C=O]^+$, 145(100) $[(CH_3)_2Si(CH_2)_2CO_2CH_3]^+$, 89(51) $[(CH_3)_2SiOCH_3]^+$, 75(33) $[(CH_3)_2SiOH]^+$.

2-(6-Метоксикарбонил-4,4-диметил-4-силагексил)циклопент-2-енон (XV). 0,91 г (3,39 ммоль) циклопентанона (XIV) и 0,60 г (3,39 ммоль) NBI в 10 мл сухого четыреххлористого углерода кипятили 20 мин. Затем отфильтровали образовавшийся сукцинимид, к фильтрату добавляли 5 мл этанола и 5 мл DMF, смесь кипятили 2 ч, затем охлаждали до 20° С. Смесь разбавляли эфиром, промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя в градиенте этилацетата в бензоле от 0 до 15%. Получили 0,52 г (57,1%) енона (XV), R_f 0,28 (бензол—этилацетат, 9:1). Масс-спектр, m/z (I , %): 268(1) M^+ , 253(13) $[M-CH_3]^+$, 221(4) $[M-CH_3OH-CH_3]^+$, 181(42) $[M-(CH_2)_2CO_2CH_3]^+$, 165(4) $[M-CH_3CH_2CO_2CH_3-CH_3]^+$, 145(100) $[(CH_3)_2Si(CH_2)_2CO_2CH_3]^+$, 89(60) $[(CH_3)_2SiOCH_3]^+$, 75(30) $[(CH_3)_2SiOH]^+$.

2-(6-Карбокси-4,4-диметил-4-силагексил)циклопент-2-енон (XVI). К 0,15 г (0,56 ммоль) эфира (XV) в 5 мл этанола прибавляли 0,42 мл (0,84 ммоль) 2 н. водного раствора гидроокиси натрия, смесь выдерживали 24 ч при 20° С, затем подкисляли разбавленной (1:5) соляной кислотой до pH 2 и разбавляли эфиром. Эфирный слой промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя в градиенте этилацетата в бензоле от 0 до 40%. Получили 0,08 г (56,2%) кислоты (XVI), R_f 0,36 (бензол—этилацетат, 3:2). Масс-спектр, m/z (%): 239(7) $[M-CH_3]^+$, 181(32) $[M-(CH_2)_2COOH]^+$, 131(89) $[(CH_3)_2Si(CH_2)_2COOH]^+$, 75(100) $[(CH_3)_2SiOH]^+$. Спектр ПМР, δ (м. д.): 0 [6H, с, Si(CH₃)₂]; 0,54 (2H, м, CH₂-Si); 0,86 (2H, м, Si-CH₂); 2,20 (2H, м, CH₂COO); 5,12 (1H, с, C=CH).

2-(6-Метоксикарбонил-4,4-диметил-4-силагексил)-3-(3-гидрокси-транс-окт-1-енил)циклопентанон (XIX, α - и β -изомеры). К 0,79 г (2,43 ммоль) диастереомера ($SS + RR$) Thf-защитенного иодоктена в 15 мл абс. эфира в атмосфере аргона при температуре -35° С добавляли 0,9 мл (2,55 ммоль) 2,85 н. раствора *n*-бутиллития в гексане. В течение 5 мин температуру поднимали до -25° С и добавляли суспензию из 0,21 г (1,58 ммоль) пентинилмеди в 5 мл эфира, к которой добавлено 0,22 г (0,24 мл,

1,34 ммоль) гексаметилтриамида фосфористой кислоты. Смесь выдерживали 5 мин при температуре от -25 до -20°C , затем охлаждали до -70°C .

К полученному таким образом купратному реагенту (XVII) добавляли 0,52 г (1,94 ммоль) енона (XV) в 5 мл эфира и смесь выдерживали 10 мин. Затем температуру поднимали до -20°C и выдерживали при этой температуре 45 мин.

Реакционную смесь разлагали промыванием 20% сульфатом аммония, эфирный раствор промывали 2% серной кислотой, насыщенными растворами бикарбоната натрия и хлорида натрия, сушили сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя в градиенте этилацетата в гексане от 0 до 30%. Получили 0,20 г фракции, содержащей β -изомер продукта (XVIII), и 0,35 г фракции, содержащей соответствующий α -изомер. Обе фракции в качестве примеси содержали непрореагировавший енон (XV).

Каждую фракцию в отдельности разбавляли 5 мл метанола, добавляли 1 мл воды и 0,15 мл конц. соляной кислоты. Смеси выдерживали 15 мин при 20°C , затем разбавляли эфиром, промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остатки хроматографировали на силикагеле, элюируя в градиенте этилацетата в бензоле от 0 до 25%.

Из фракции, содержащей β -изомер соединения (XVIII), получили 0,12 г (15,6%) β -изомера эфира (XIX) и 0,01 г исходного енона (XV). Из фракции, содержащей α -изомер, получили 0,14 г (18,2%) α -изомера эфира (XIX) и 0,14 г исходного енона (XV). Всего получено 0,26 г (33,8%) α - и β -изомеров соединения (XIX) и 0,15 г (28,8%) непрореагировавшего енона (XV); R_f β -изомера 0,37, R_f α -изомера 0,24 (бензол — этилацетат, 3 : 1). Масс-спектр, m/z (I , %): 378 (0,7) $[M-H_2O]^+$, 363(6) $[M-H_2O-CH_3]^+$, 347 (0,4) $[M-H_2O-CH_3O]^+$, 331 (0,5) $[M-H_2O-CH_3OH-CH_3]^+$, 325 (0,7) $[M-C_5H_{11}]^+$, 309(2) $[M-(CH_2)_2CO_2CH_3]^+$, 307(2) $[M-H_2O-C_5H_{11}]^+$, 291(3) $[M-H_2O-(CH_2)_2CO_2CH_3]^+$, 237(7) $[M-CH_2Si(CH_3)_2(CH_2)_2CO_2CH_3]^+$, 159(7) $[CH_2Si(CH_3)_2(CH_2)_2CO_2CH_3]^+$, 145(100) $[(CH_3)_2Si(CH_2)_2CO_2CH_3]^+$, 89(33) $[(CH_3)_2SiOCH_3]^+$, 75(25) $[(CH_3)_2SiOH]^+$.

2-(6-Карбокси-4,4-диметил-4-силагексил)-3-(3-гидрокситранс-окт-1-енил)циклопентанон (XX, α - и β -изомеры). Изомеры соединения (XX) получили по методике, описанной для кислоты (XVI). Из 0,14 г (0,35 ммоль) α -изомера эфира (XIX) получили 0,08 г (59,7%) целевой кислоты (XX). Из 0,12 г (0,30 ммоль) β -изомера соединения (XIX) получили 0,06 г (52,3%) β -изомера кислоты (XX); R_f β -изомера 0,33; R_f α -изомера 0,25 (бензол — этилацетат, 3 : 2). Масс-спектр, m/z (I , %): 365(1) $[M-OH]^+$, 349(4) $[M-H_2O-CH_3]^+$, 331(1) $[M-2H_2O-CH_3]^+$, 309(2) $[M-(CH_2)_2COOH]^+$, 293(4) $[M-H_2O-C_5H_{11}]^+$, 291(3) $[M-H_2O-(CH_2)_2COOH]^+$, 275(1) $[M-2H_2O-C_5H_{11}]^+$, 237(10) $[M-CH_2Si(CH_3)_2(CH_2)_2COOH]^+$, 131(100) $[(CH_3)_2Si(CH_2)_2COOH]^+$, 75(79) $[(CH_3)_2SiOH]^+$. Спектр ПМР*, δ (м. д.): 0 [6H, с, $Si(CH_3)_2$]; 0,50 (2H, м, H^3); 0,87 (2H, м, H^3); 4,13 (1H, м, H^{15}); 5,61 (2H, м, H^{13} , H^{14}).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кориц В. Р., Сахартова О. В., Розите С. Х., Туровский И. В., Фрейманис Я. Ф. // Журн. общей химии. 1989. В печати.
2. Фрейманис Я. Ф., Лоля Д. О., Бокалдере Р. П., Холодников В. А., Лиепиня А. Я., Лаздиньш А. А., Шатц В. Д. // Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим. 1980. № 5. С. 601—613.
3. Бокалдере Р. П., Лиепиня А. Я., Лоля Э. В., Лоля Д. О., Фрейманис Я. Ф. // Журн. орган. химии. 1981. Т. XVII. Вып. 11. С. 2371—2376.
4. Кориц В. Р., Соколов Г. П., Фрейманис Я. Ф., Туровский И. В. // Журн. орган. химии. 1987. Т. XXIII. Вып. 1. С. 133—142.
5. Foss P., Takeguchi C., Tai H., Sih C. // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1971. V. 180. P. 126—137.

* Приведен спектр α -изомера кислоты (XX), использована простагландиновая нумерация атомов.

6. Кориц В. Р., Соколов Г. И., Фрейманис Я. Ф., Сахартова О. В., Милман И. А., Флейшер М. Б., Глезер В. Т., Мишнев А. Ф., Блейделис Я. Я. // Журн. орган. химии. 1985. Т. XXI. Вып. 2. С. 305—313.

Поступила в редакцию
10.XI.1988

После доработки
6.III.1989

**TOTAL SYNTHESIS AND PROPERTIES OF PROSTAGLANDINS.
XXI. SYNTHESIS OF 4,4-DIMETHYL-4-SILA-ANALOGUE OF
11-DEOXYPROSTAGLANDIN E₁**

KORICS V., ROŽĪTE S., TUROVSKIS I., FREIMANIS J.

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

Total synthesis of a new prostaglandin analogue, 11-deoxy-4,4-dimethyl-4-sila-prostaglandin E₁, is carried out through synthesis of a silicon-containing α -chain precursor and a 2-substitued cyclopentenone derivative followed by their cuprate-induced interaction.

