



УДК 547.514.47'426.222/232.057

ТОТАЛЬНЫЙ СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ПРОСТАГЛАНДИНОВ XXIV *. СИНТЕЗ ГЛИЦЕРИДОВ С ПРОСТАГЛАНДИНОВЫМ АЦИЛЬНЫМ ОСТАТКОМ

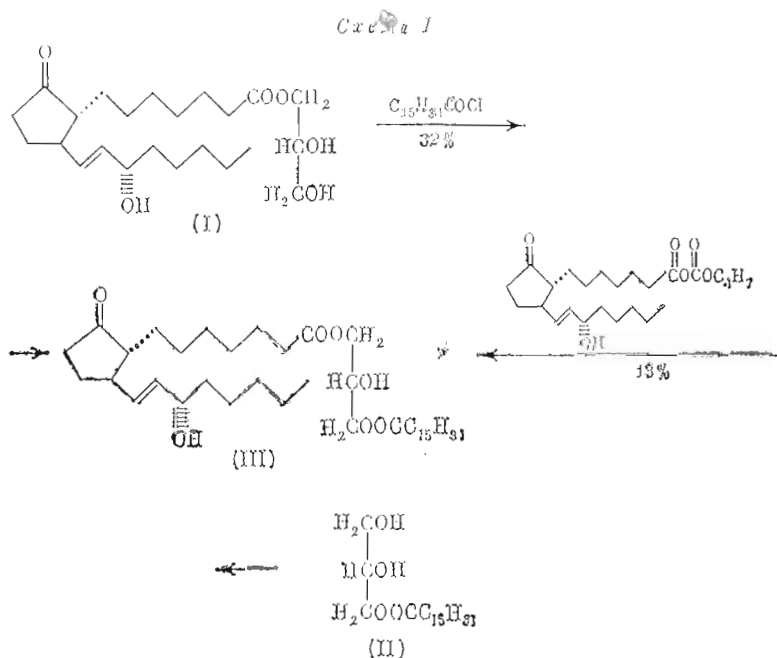
Соколов Г. П., Туровский И. В., Фрейманис Я. Ф.

*Институт органического синтеза Академии наук ЛатвССР,
Рига*

Осуществлен синтез ряда модельных триглицеридов и лизоглицеридов, несущих ацильные остатки 11-дезоксипростагландина E₁ и пальмитиновой кислоты.

Для изучения мембранотропных свойств модельных глицеридов в предыдущем сообщении [1] описан синтез α-глицеринового эфира 11-дезоксипростагландина E₁. Теперь мы сообщаем о способах получения других соединений этого ряда, содержащих один или два ацильных остатка 11-дезоксипростагландина E₁ и пальмитиновой кислоты.

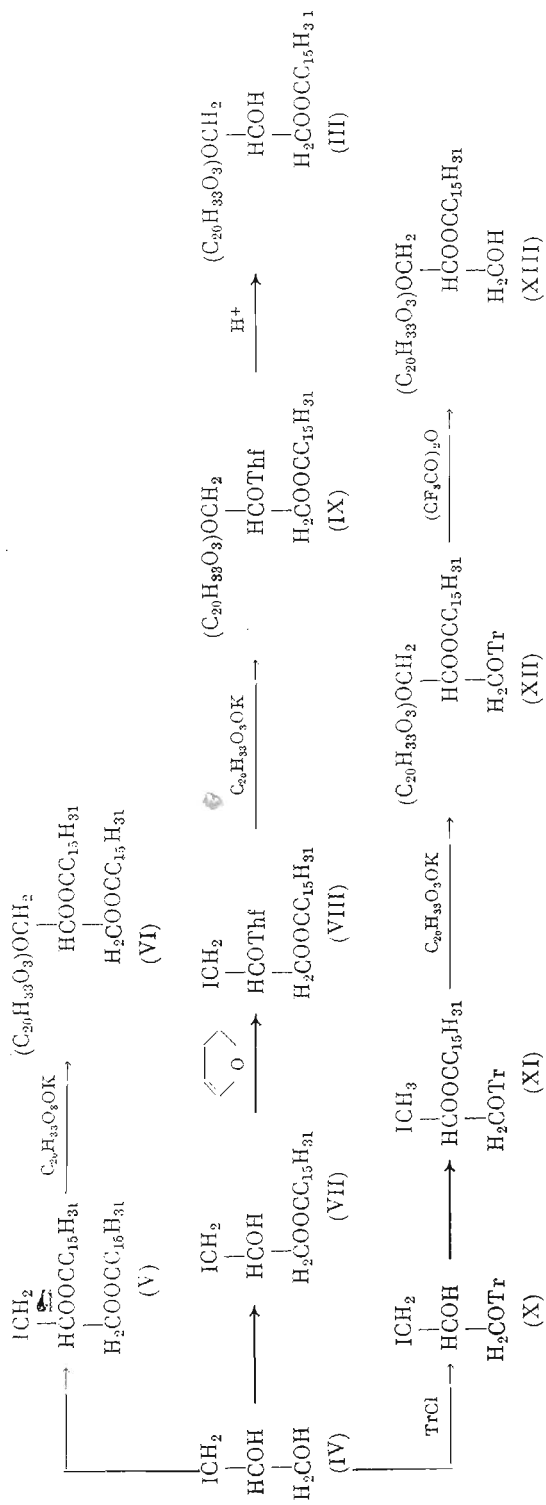
Метод смешанных ангидридов, примененный для этерификации α-пальмитоилглицерина (II), привел к α,α'-диацилпроизводному (III) с весьма низким выходом. Несколько лучшие результаты были получены при ацилировании глицерида (I) хлорангидридом пальмитиновой кислоты.



Однако наиболее перспективным методом синтеза оказалась реакция обмена калиевой соли простагландина с иод- или тозилпроизводными глицеридов. Основными исходными веществами служили 1-иод-2,3-пропандиол (IV), 2-тозил-1,3-пропандиол (XIV) и 1,3-дииод-2-пропанол (XXI), полученные известными методами. Из них, применяя хлорангид-

* Сообщение XXIII (Силиньш А. О. и др.) будет опубликовано в одном из ближайших номеров журнала «Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим.», 1989.

Схема 2

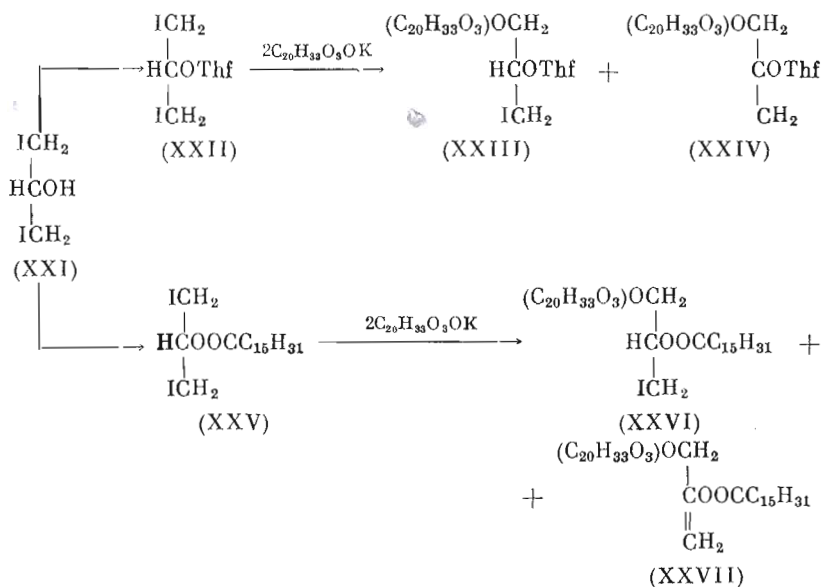


рид пальмитиновой кислоты, синтезировали функциональные глицериды: 1-дезоксид-1-иод-2,3-дипальмитоил-*rac*-глицерин (V) [2], 1-дезоксид-1-иод-3-пальмитоил-*rac*-глицерин (VII) [3], 1-дезоксид-1-иод-2-пальмитоил-3-третил-*rac*-глицерин (XI), 1,3-дипальмитоил-2-тозил-*rac*-глицерин (XV), 1-пальмитоил-2-тозил-*rac*-глицерин (XVII) и 1,3-дидезокси-1,3-дидиод-2-пальмитоил-*rac*-глицерин (XXV) (см. схемы 2 и 3).

Соединение (V) и другие иодпроизводные (VIII, XI) вводили в реакцию с калиевой солью простагландина в растворе DMF при комнатной температуре. Обменное взаимодействие с тозилными производными (XV, XVIII) проводили также в DMF при нагревании до 110° С. В иодпроизводном (VII) свободный гидроксил предварительно блокировали Thf-защитной группой, которую удаляли кислотным гидролизом из продукта ацилирования (IX). Аналогично Thf-защитную группу применили в промежуточном соединении (XVIII) для получения лизоглицерида (XX). В синтезе лизопроизводного (XIII) применили третильную защитную группу. Обе защитные группы в соединениях (XII, XIX) удаляли с помощью трифторуксусного ангидрида. Применение защитных групп в этих превращениях способствовало лучшему хроматографическому разделению конечных и исходных веществ, а также препятствовало ацильной миграции. Однако, по данным ВЭЖХ, лизоглицерид (XIII) все же содержал 16%, а лизоглицерид (XX) — даже 23% 1,3-изомера (III).

Осуществить аналогичные реакции с дидиодпроизводными (XXII) и (XXV) и 2 эквивалентами калиевой соли 11-дезоксипростагландина E₁ с целью получения дипростагландиновых ацилатов глицерина не удалось (см. схему 3).

Схема 3



В этих случаях, по-видимому, первоначально образовывались монопроизводные (XXIII) и (XXVI), а затем происходило отщепление иодистого водорода. Многочисленные попытки хроматографического разделения сумм веществ (XXIII+XXIV) и (XXVI+XXVII) разными составами элюентов закончились неудачно. Наличие этих соединений в смеси доказано с помощью спектров ¹H-ЯМР. Среди других соответствующих сигналов смеси соединений (XXIII+XXIV) имеются сигналы неэквивалентных протонов группы CH₂I с химическим сдвигом при 3,36 и 3,29 м.д. (дублет дублетов с ²J_{H, I} 10,0 и ³J_{H, I} 5,9 и 4,7 соответственно), а также неэквивалентных протонов группы =CH₂ при 4,44 и 4,31 м.д. (дублеты с ²J_{H, H} 2,3 Гц). Количественное соотношение соединений (XXIII) : (XXIV) = 3 : 7. В смеси соединений (XXVI+XXVII) сигналы

неэквивалентных протонов группы CH_2I проявляются при 3,32 и 3,25 м.д., а протонов группы $=\text{CH}_2$ — при 5,02 и 4,95 м.д. Количественное соотношение соединений (XXVI) : (XXVII) $\sim 1 : 17$.

Авторы благодарны Х. А. Кажок за проведение анализов методом ВЭЖХ.

Экспериментальная часть

Спектры ^1H -ЯМР сняты на приборе Bruker WH-90 и WH-360 (ФРГ) в CDCl_3 с тетраметилспланом в качестве внутреннего стандарта.

Масс-спектр соединения (VIII) снят на приборе Kratos MS-50 (Великобритания) с прямым вводом вещества. Температура ионизационной камеры 150–250° С. Энергия ионизирующих электронов 70 эВ.

1,2-Изомеры глицеридов (XIII) и (XX) проверены на содержание 1,3-изомера (III) методом ВЭЖХ на приборе Du Pont, модели 8800, с рефрактометрическим детектором. Аналитическая колонка: Zorbax SIL, $4,6 \times 250$ мм. Подвижной фазой служила смесь этилацетата с гексаном, 3 : 7. Характеристики соединений выражены коэффициентом емкости (K').

Качественный состав хроматографируемых смесей, содержание фракций и значения R_f определяли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254. Пятна обнаруживали опрыскиванием 10% раствором фосфорномolibденовой кислоты в спирте с последующим нагреванием пластинок.

Выделение и очистку продуктов осуществляли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле Lachema 40/100 мкм; для соединений (XV) на флорисиле Fluka AG 60–100 меш.

*1-Ацил-2,3-дипальмитрил-гас-глицерин (VI) **. Смесь 0,34 г 11-дезоксипростагландина E_1 и 10 мл 0,1 М раствора едкого калия в метаноле упаривали в вакууме досуха. К остатку добавляли 10 мл DMF и 0,68 г соединения (V), нагревали до растворения и оставляли при комнатной температуре на 2 сут. Растворитель отгоняли в вакууме, добавляли эфир и промывали ледяной водой, насыщенными растворами двууглекислого натрия, хлористого натрия и высушивали сульфатом натрия. После удаления эфира остаток хроматографировали на колонке с 35 г силикагеля, элюируя смесью этилацетат — бензол в градиенте этилацетата от 5 до 20%. Выход соединения (VI) 0,36 г (40,5%), масло, застывающее при 2° С, R_f 0,58 (бензол — этилацетат, 7 : 3). Найдено, %: С 74,57; Н 11,30. $\text{C}_{55}\text{H}_{100}\text{O}_8$. Вычислено, %: С 74,27; Н 11,33. Спектр ПМР (δ , м.д.): 0,87 т (9H, 3CH_3), 3,93–4,44 м (5H, 2CH_2 , глицерин, 15-H, простагландин), 5,22 м (H, CH, глицерин), 5,59 м (2H, $\text{CH}=\text{CH}$).

1-Дезокси-1-под-2-тетрагидрофуранилокси-3-пальмитоил - гас - глицерин (VIII). Смесь 0,6 г соединения (VII), 5 мл эфира и 0,5 мл дигидрофурана охлаждали до 0° С и добавляли 0,05 г *n*-толуолсульфокислоты. После выдержки при $\sim 20^\circ\text{C}$ в течение 3 ч смесь разбавляли эфиром и обрабатывали как при получении соединения (VI). Хроматографировали на колонке с 20 г силикагеля, элюируя смесью этилацетат — гексан в градиенте этилацетата от 5 до 20%. Выход соединения (VIII) 0,53 г (76%), масло, R_f 0,66 (гексан — этилацетат, 7 : 3). Масс-спектр, m/z : 423 ($M - \text{OThf}$)⁺; 383 ($M - 1$)⁺; 355 ($M - \text{C}_{11}\text{H}_{23}$)⁺; 341 ($M - \text{C}_{12}\text{H}_{25}$)⁺; 313 ($M - \text{C}_{14}\text{H}_{29}$)⁺; 241 ($M - \text{CH}_2\text{COOC}_{15}\text{H}_{31}$)⁺.

1-Ацил-3-пальмитоил-гас-глицерин (III). Смесь 0,34 г 11-дезоксипростагландина E_1 и 10 мл 0,1 М раствора едкого калия в метаноле упаривали в вакууме досуха. К остатку добавляли 10 мл DMF и 0,53 г соединения (VIII), нагревали до растворения и оставляли при комнатной температуре на 2 сут. Растворитель отгоняли в вакууме и остаток обрабатывали как при получении соединения (VI). Хроматографировали на колонке с 35 г силикагеля, элюируя смесью этилацетат — бензол в градиенте этилацетата от 5 до 30%. Выход соединения (IX) 0,43 г (60%), масло, R_f 0,34 (бензол — этилацетат, 7 : 3). Соединение (IX) суспендировали в смеси 5 мл метанола и 1 мл воды, добавляли 2 капли концентрированной соляной кислоты и перемешивали 1 ч при нагревании до 40–50° С.

* Ацил — всюду остаток 11-дезоксипростагландина E_1 .

Растворитель отгоняли в вакууме, а остаток обрабатывали как при получении соединения (VI) и хроматографировали на колонке с 20 г силикагеля, элюируя смесью этилацетат — бензол в градиенте этилацетата от 10 до 40%. Выход соединения (III) 0,37 г (95%), масло, R_f 0,20 (бензол — этилацетат, 7 : 3), K' 2,70. Найдено, %: С 72,35; Н 11,0. $C_{39}H_{70}O_7$. Вычислено, %: С 71,95; Н 10,84. Спектр ПМР (δ , м.д.): 0,87 т (6Н, CH_3), 3,93—4,20 м (6Н, $2CH_2$, СН, глицерин, 15-Н, простагландин), 5,59 м (2Н, $CH=CH$).

1-Дезокси-1-иод-3-тритил-гас-глицерин (X). К охлажденному до 0° С раствору 0,8 г соединения (IV) в 4 мл хлороформа и 2 мл пиридина добавляли 1,2 г тритилхлорида и оставляли на ночь при ~20° С. Смесь разбавляли эфиром и промывали ледяной водой, 2% раствором серной кислоты, насыщенными растворами двууглекислого натрия, хлористого натрия и эфирный слой высушивали сульфатом натрия. После удаления растворителя остаток хроматографировали на колонке с 70 г силикагеля, элюируя смесью эфир — гексан в градиенте эфира от 10 до 40%. Выход соединения (X) 1,54 г (87%), масло, R_f 0,3 (гексан — эфир, 7 : 3). Спектр ПМР (δ , м.д.): 3,2—3,27 м (4Н, $2CH_2$), 3,68 м (Н, СН), 7,17—7,46 м (15Н, $3C_6H_5$).

1-Дезокси-1-иод-2-пальмитоил-3-тритил-гас-глицерин (XI). К охлажденному до 0° С раствору 1,54 г соединения (X) в 5 мл хлороформа и 3,5 мл пиридина добавляли 1,9 г пальмитоилхлорида и оставляли на ночь при ~20° С. Далее смесь обрабатывали как при получении соединения (X) и остаток хроматографировали на колонке со 100 г силикагеля, элюируя смесь этилацетат — гексан в градиенте этилацетата от 5 до 15%. Выход соединения (XI) 2,08 г (88,5%), масло, R_f 0,72 (гексан — этилацетат, 7 : 3). Спектр ПМР (δ , м.д.): 0,87 т (3Н, CH_3), 3,26 дд (2Н, H_2COTr), 3,4 дд (2Н, H_2Cl), 4,93 т (Н, СН, глицерин), 7,17—7,46 м (15Н, $3C_6H_5$).

1-Ацил-2-пальмитоил-3-тритил-гас-глицерин (XII). Смесь 1,03 г 11-дезоксипростагландина E_1 и 30,4 мл 0,1 М раствора едкого калия в метаноле упаривали в вакууме досуха. К остатку добавляли 30 мл DMF и 2,08 г соединения (XI) и оставляли при ~20° С на 2 сут. Растворитель отгоняли в вакууме, остаток обрабатывали как при получении соединения (VI) и хроматографировали на колонке с 70 г силикагеля, элюируя смесью этилацетат — гексан в градиенте этилацетата от 10 до 40%. Выход соединения (XII) 1,66 г (61%), масло, R_f 0,13 (гексан — этилацетат, 7 : 3). Найдено, %: С 78,28; Н 9,60. $C_{58}H_{94}O_7$. Вычислено, %: С 77,98; Н 9,48. Спектр ПМР (δ , м.д.): 0,89 т (6Н, $2CH_3$), 3,2 дд (2Н, H_2COTr), 4,08 м (Н, 15-Н, простагландин), 4,26 дд (2Н, CH_2 , глицерин), 5,22 т (Н, СН, глицерин), 5,57 м (2Н, $CH=CH$), 7,2—7,4 м (15Н, $3C_6H_5$).

1-Ацил-2-пальмитоил-гас-глицерин (XIII). К 0,88 г соединения (XII) добавляли 4 мл трифторуксусного ангидрида, растирали до образования осадка и выдерживали 30 мин. Разбавляли эфиром и промывали два раза насыщенным раствором двууглекислого натрия (вспенивание!) и хлористого натрия. Эфирный слой отделяли и эфир отгоняли. К остатку добавляли 4 мл пиридина, 2—3 капли 50% метанола и оставляли на ночь. Смесь разбавляли эфиром, обрабатывали как при получении соединения (X) и хроматографировали на колонке с 50 г силикагеля, элюируя смесью этилацетат — бензол в градиенте этилацетата от 10 до 40%. Получили 0,49 г (77%) смеси (84 : 16) изомерных соединений (XIII, III), K' 3,6 и 2,7 соответственно, масло, R_f 0,16 (бензол — этилацетат, 7 : 3). Найдено, %: С 72,19; Н 11,05. $C_{39}H_{70}O_7$. Вычислено, %: С 71,95; Н 10,84. Спектр ПМР соединения (XIII), (δ , м.д.): 0,89 т ($6CH_3$, $2CH_3$), 3,72 м (2Н, CH_2OH), 4,13 м (Н, 15-Н, простагландин), 4,24 дд (2Н, CH_2 , глицерин), 5,06 т (Н, СН, глицерин), 5,58 м (2Н, $CH=CH$).

1,3-Дипальмитоил-2-тозил-гас-глицерин (XV). К охлажденному до 0° С раствору 0,1 г соединения (XIV) в 3 мл хлороформа и 2 мл пиридина добавляли раствор 2,7 г пальмитоилхлорида в 4 мл пиридина и оставляли на 2 сут при ~20° С. Смесь обрабатывали как при получении соединения (X), остаток хроматографировали на колонке со 150 г флорисила, элюируя смесью этилацетат — гексан в градиенте этилацетата от 5 до

30%. Выход соединения (XV) 1,25 г (43%), т. пл. 52–53° С, R_f 0,72 (гексан — этилацетат, 7 : 3). Спектр ПМР (δ , м.д.): 0,87 т (6H, 2CH₃), 2,44 с (3H, CH₃), 4,17 дд (4H, 2CH₂), 4,86 т (H, CH), 7,35–7,82 м (4H, C₆H₄).

1,3-Дипальмитоил-2-ацил-гас-глицерин (XVI). Смесь 0,34 г 11-дезоксипростагландина E₁ и 10 мл 0,1 М раствора едкого калия в метаноле упаривали в вакууме досуха. К остатку добавляли 10 мл DMF и 0,75 г соединения (XV), нагревали при 100–105° С в течение 15 ч. Растворитель отгоняли в вакууме и далее поступали как при получении соединения (VI). Остаток хроматографировали на колонке с 35 г силикагеля, элюируя смесью этилацетат — гексан в градиенте этилацетата от 5 до 30%. Выход соединения (XVI) 0,48 г (54%), масло, R_f 0,35 (гексан — этилацетат, 7 : 3), 0,59 (бензол — этилацетат, 7 : 3). Найдено, %: С 74,60, Н 11,43. C₅₅H₁₀₀O₈. Вычислено, %: С 74,27, Н 11,33. Спектр ПМР (δ , м.д.): 0,89 т (9H, 3CH₃), 4,00–4,40 м (5H, 2CH₂, глицерин, 15-Н, простагландин), 5,22 т (H, CH), 5,57 м (2H, CH=CH).

1-Пальмитоил-2-тозил-гас-глицерин (XVII). К охлажденному до 0° С раствору 1,0 г соединения (XIV) в 4 мл хлороформа и 2 мл пиридина добавляли раствор 1,4 г пальмитоилхлорида в 4 мл хлороформа и оставляли при комнатной температуре на 2 сут. Далее поступали как при синтезе соединения (X). Остаток хроматографировали на колонке с 70 г силикагеля, элюируя смесью этилацетат — гексан в градиенте этилацетата от 10 до 40%. Выход соединения (XVII) 0,46 г (24%), масло, R_f 0,12 (гексан — этилацетат, 7 : 3). Спектр ПМР (δ , м.д.): 0,86 т (3H, CH₃), 2,44 с (3H, CH₃), 3,73 д (2H, CH₂OH), 4,22 д (2H, CH₂, глицерин), 4,70 т (H, CH), 7,35–7,82 м (4H, C₆H₄).

1-Пальмитоил-2-тозил-3-тетрагидрофуранилокси-гас-глицерин (XVIII). К охлажденному до 0° С раствору 0,46 г соединения (XVII) в 10 мл эфира и 0,5 мл дигидрофурана добавляли 0,05 г *n*-толуолсульфокислоты и оставляли при той же температуре до утра. Смесь разбавляли эфиром и обрабатывали как при получении соединения (VI), остаток хроматографировали на колонке с 70 г силикагеля, элюируя смесью этилацетат — бензол в градиенте этилацетата от 5 до 15%. Выход соединения (XVIII) 0,36 г (68,4%), масло, затвердевающее при 2° С, R_f 0,63 (бензол — этилацетат, 7 : 3). Спектр ПМР (δ , м.д.): 0,89 т (3H, CH₃), 2,44 с (3H, CH₃), 3,77 д (2H, CH₂), 4,22 д (2H, CH₂), 4,77 м (H, CH, глицерин), 4,97 м (H, 2-Н, тетрагидрофуранил), 7,30–7,81 м (4H, C₆H₄).

2-Ацил-1-пальмитоил-3-тетрагидрофуранилокси-гас-глицерин (XIX). Смесь 0,22 г 11-дезоксипростагландина E₁ и 6,5 мл 0,1 М раствора едкого калия в метаноле упаривали в вакууме досуха. К остатку добавляли 5 мл DMF и 0,36 г соединения (XVIII). Нагревали 15 ч до 100–105° С. Растворитель отгоняли в вакууме и далее поступали как при получении соединения (VI). Остаток хроматографировали на колонке с 40 г силикагеля, элюируя смесью этилацетат — бензол в градиенте этилацетата от 10 до 30%. Выход соединения (XIX) 0,2 г (43%), масло, R_f 0,26 (бензол — этилацетат, 7 : 3). Спектр ПМР (δ , м.д.): 0,88 т (6H, 2CH₃), 3,53 м (2H, 5-Н₂, тетрагидрофуранил), 3,75 д (2H, CH₂), 4,41 м (H, 15-Н, простагландин), 4,3 д (2H, CH₂), 5,09 т (H, 2-Н, тетрагидрофуранил), 5,19 м (H, CH, глицерин), 5,60 м (2H, CH=CH).

2-Ацил-1-пальмитоил-гас-глицерин (XX). К 0,2 г соединения (XIX) добавляли 1 мл трифторуксусного ангидрида и выдерживали 30 мин. Разбавляли эфиром и промывали два раза насыщенным раствором двууглекислого натрия (вспенивание!) и хлористого натрия. Эфирный слой отделяли и эфир отгоняли. К остатку добавляли 1 мл пиридина и 2 капли 50% метанола и оставляли на ночь. Смесь разбавляли эфиром и промывали как при получении соединения (X). Остаток хроматографировали на колонке с 20 г силикагеля, элюируя смесью бензол — этилацетат в градиенте этилацетата от 10 до 40%. Выход вещества 0,14 г (78%), которое содержит 77,2% соединения (XX) с K' 3,8 и 22,8% соединения (III) с K' 2,7, масло, R_f 0,16 (бензол — этилацетат, 7 : 3). Найдено, %: С 72,26, Н 11,01. C₃₃H₇₀O₇. Вычислено, %: С 71,95, Н 10,84. Спектр ПМР соединения (XX) (δ , м.д.): 0,89 т (6H, 2CH₃), 3,71 д (2H, CH₂OH), 4,11 м (H,

15-Н, простагландин), 4,24 дд (2Н, СН₂), 5,06 т (Н, СН, глицерин), 5,59 м (2Н, СН=СН).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Соколов Г. П., Каула И. Я., Фрейманис Я. Ф., Гаварс М. П. // Биоорг. химия. 1987. Т. 13. № 5. С. 670-678.
2. Hassel L. W., Morton J. D., Todd A. K., Verkade P. E. // Rec. trav. chim. 1954. V. 73. № 2. P. 150-156.
3. Бергельсон Л. Д., Дягловицкая Э. В., Молотковский Ю. Г., Батраков С. Г., Барсуков Л. П., Проказова Н. В. Препаративная биохимия липидов. М.: Наука, 1981. С. 239.

Поступила в редакцию
30.IX.1988

TOTAL SYNTHESIS AND PROPERTIES OF PROSTAGLANDINS. XXIV. SYNTHESIS OF GLYCERIDES BEARING AN ACYL MOIETY OF PROSTAGLANDIN

SOKOLOV G., TUROVSKY I., FREIMANIS J.

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

Synthesis of a number of model triglycerides and lysoglycerides bearing the acyl moieties of 14-deoxyprostaglandin E₁, and palmitic acid residues has been carried out.