



УДК 547.569+577.175.82/85

**СИНТЕЗ ПРОСТАГЛАНДИНОВ СЕРИИ 2
ИЗ 1Z, 5Z-ЦИКЛООКТАДИЕНА****Черток Е. Ю., Мельникова В. И., Шившицкий К. К.***Институт экспериментальной эндокринологии и химии гормонов
Академии медицинских наук СССР, Москва*

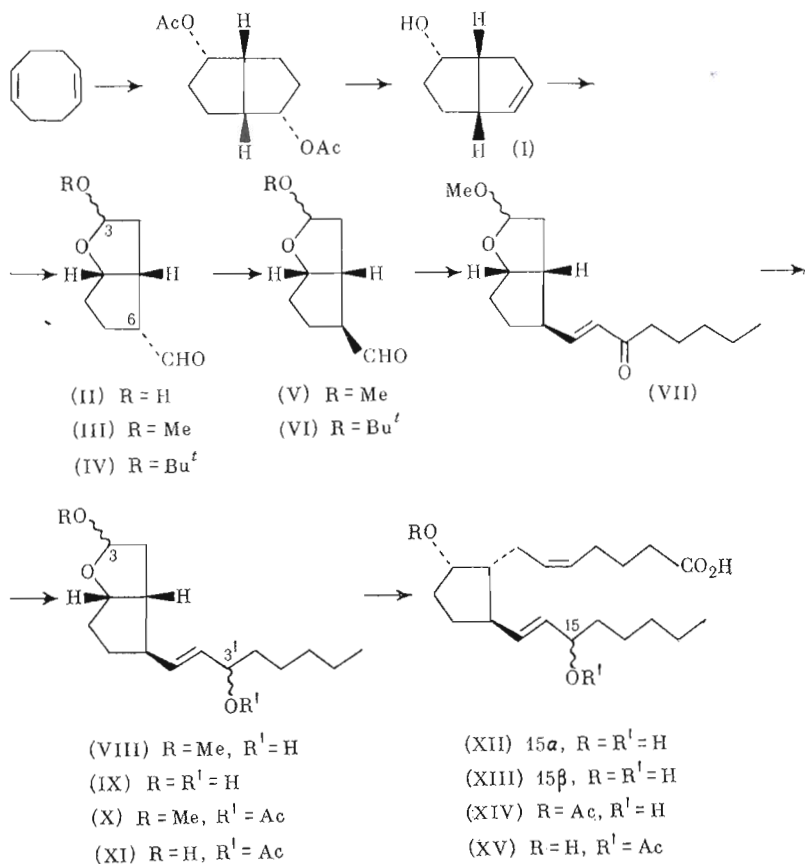
Разработан новый полный синтез рацемических простагландинов серии 2. *эндо*-Бицикло[3.3.0]окт-6-ен-2-ол (доступен в три стадии из 1Z,5Z-циклооктадиена) превращен в дезоксианалог альдегида Кори. Последний по классической схеме трансформирован в 11-дезоксипростагландинны $F_{2\alpha}$ и E_2 . Из 11-дезоксипростагландина E_2 фенилсульфинилпированием с последующим пиролизом получен бис-спилиловый эфир простагландина A_2 , модификации которого привели к простагландинам A_2 , E_2 и $F_{2\alpha}$.

Недавно в полном синтезе простагландинов серии 1 нами была разработана схема введения 11 α -гидроксильной группы в 11-дезоксипростагландин E_1 [4]. Поскольку химические реакции, использованные для 11-гидроксилирования, не затрагивают изолированных двойных связей, мы решили применить эту схему и для синтеза простагландинов серии 2, содержащих дополнительную 5-двойную связь. Такая схема полного синтеза простагландинов перспективна и в последнее время используется [1, 2], так как синтез 11-деоксианалогов менее сложен [3]. Кроме того, промежуточные 11-дезоксипростагландины представляют самостоятельный интерес как биологически активные аналоги простагландинов [4].

В соответствии с изложенным подходом нашей первой целью был синтез 11-дезоксипростагландинов E_2 [5, 6]. Удобным исходным веществом для этого синтеза явился *эндо*-бицикло[3.3.0]окт-6-ен-2-ол (1), имеющий в своей структуре уже готовый 2,3-дизамещенный оксиклопентановый фрагмент. Циклопентеновый фрагмент этого соединения можно рассматривать как синтетический эквивалент группировки δ -диальдегида, необходимой для введения боковых цепей простагландина с использованием двух реакций Виттига [7]. На возможность такого пути синтеза 11-дезоксипростагландина $F_{2\alpha}$ указано в работе [8] по синтезу бициклооктенола (I). Однако и этот и другие синтезы последнего многостадийны или экспериментально сложны [9, 10]. Этих недостатков лишен разработанный нами [11] новый способ получения бициклооктенола (I) (схема 1), по которому его получают в три стадии из дешевого и доступного 1Z,5Z-циклооктадиена через *эндо,эндо*-2,6-диацетоксибицикло[3.3.0]октан с общим выходом 50%. Доступность бициклооктенола (I) в значительных количествах сделала его особенно перспективным для синтеза простагландинов.

Использованы следующие нестандартные сокращения: ТМС – триметилспилиловый, ГМДС – гексаметилдисилазан.

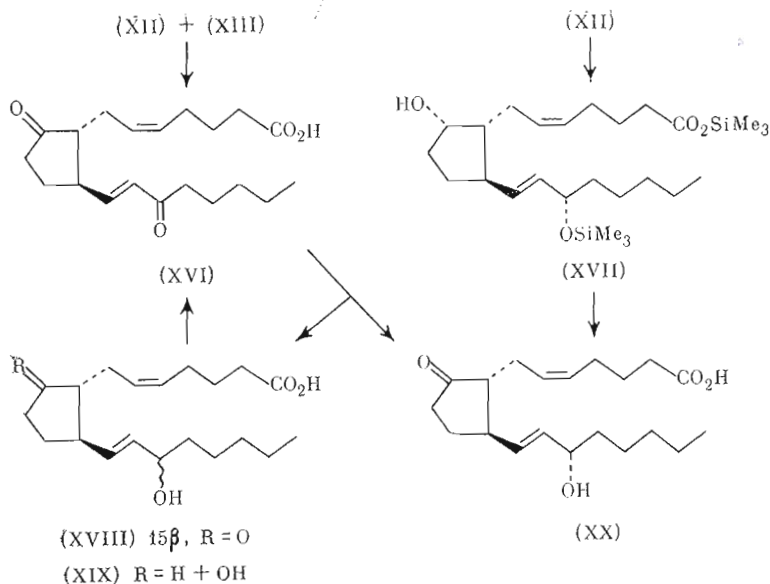
Схема 1



Расщепление двойной связи в бициклооктеноле (I) мы проводили по методу Лемье — Джонсона [12]. Образующийся диальдегид обнаруживает в спектре ¹H-ЯМР сигнал только одного альдегидного протона и, следовательно, существует в форме гемиацетала (II). Для селективной защиты гемиацетализованной альдегидной группы соединение (II) реакцией с метанолом при 0°С в присутствии каталитических количеств эфирата трехфтористого бора превращали в смесь аномерных метилацеталей (III), содержащую лишь следы бис-ацетала. Селективная защита гемиацетала (II) осуществима также при действии *трет*-бутанола; в этом случае без жесткого контроля реакционных условий образуется исключительно бутилацеталь (IV).

С тем чтобы в дальнейшем иметь необходимое *транс*-расположение боковых цепей в молекуле простагландина, альдегид (III) изомеризовали затем в его более стабильный *экзо*-эпимер (V). Такая изомеризация легко проходила при действии нейтральной окиси алюминия и приводила к смесям 3,6-изомерных альдегидов (V) и (III) с соотношением *экзо*- и *эндо*-изомеров 83 : 17. Анализ смеси легко осуществлялся по интенсивностям сигналов альдегидных протонов в спектрах ¹H-ЯМР, поскольку *эндо*- и *экзо*-изомеры (III) и (V) дают сигналы СНО при δ 9,78 и 9,65 м.д. соответственно. Выход перегнанной смеси метилацеталей (III), (V) достигал 61%. То же соотношение эпимеров наблюдалось при эимеризации гемиацетала (II), бутилацетала (IV), а также при проведении изомеризации метилацетала (III) в других условиях — действием 1,5-диазацикло[5.4.0]ундец-5-ена или триэтиламина в СН₂Сl₂. Авторы работы [8] сообщают о полностью стереонаправленном протекании как реакции ацетали-

Схема 2

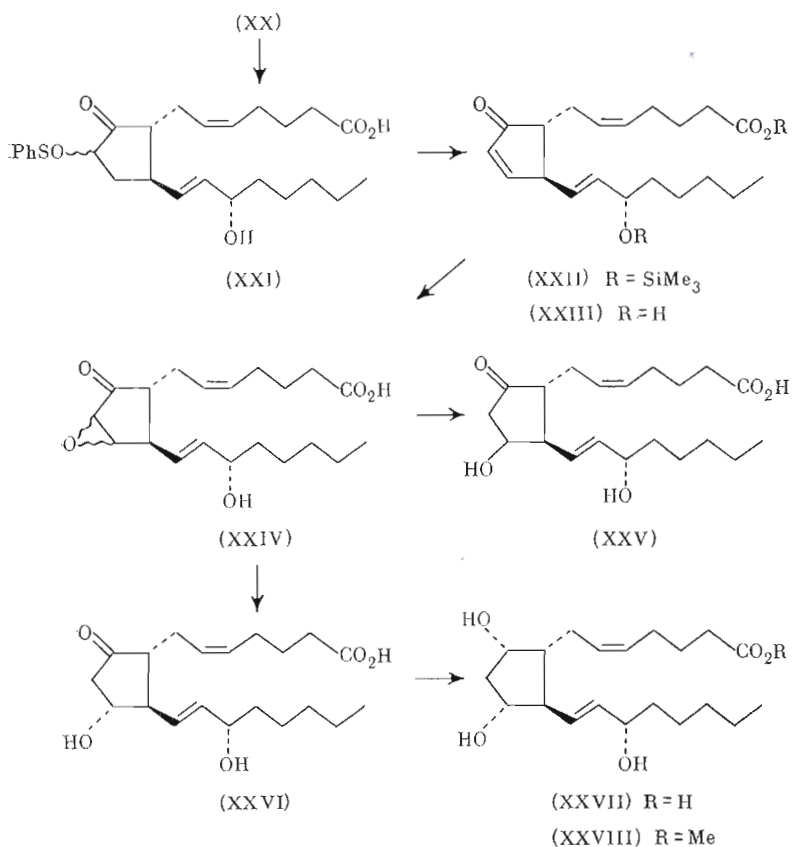


зации, так и реакции изомеризации, осуществлявшихся ими в аналогичных условиях.

Конденсация вышеописанной смеси альдегидов (III), (V) с натриевым производным диметил-2-оксогептилфосфоната в диметоксиэтаноле привела с выходом 85% к сопряженному кетону (VII), имеющему нужную *E*-конфигурацию двойной связи (константа взаимодействия олефиновых протонов 16 Гц). Полученный продукт оказался смесью эпимеров только по ацетальному асимметрическому центру, поскольку *эндо*-альдегид (III) в условиях реакции Виттига, вероятно, изомеризовался подобно соединению близкой структуры [13].

Восстановление карбонильной группы в кетоне (VII) боргидридом цинка [14] проходило нестереоселективно, но без побочного процесса 1,4-присоединения и привело к смеси 3,3'-изомерных спиртов (VIII). Продукты восстановления (VIII) были нестойкими в присутствии следов хлористого цинка (используемого для приготовления восстановителя), и поэтому его удаляли с помощью комплексона. Без разделения смесь спиртов (VIII) обрабатывали уксусной кислотой для снятия метилацетальной защиты и полученный нестойкий гемиацеталь (IX) вводили в реакцию с илидом, генерированным из (4-карбоксивутил)трифенилфосфонийбромидом и диметилнатрия в диметилсульфоксиде [7]. После отделения трифенилфосфиноксида была получена смесь рацемических 15-эпимерных 11-дезоксипростагландинов F_{2 α} (XII), (XIII) с выходом 77%, считая на гемиацеталь (VII). Индивидуальные *DL*-11-дезоксипростагландин F_{2 α} (XII) и *DL*-15-*эндо*-11-дезоксипростагландин F_{2 α} (XIII) в соотношении 1,4:1 были выделены хроматографией на силикагеле. Для 11-дезоксипростагландина F_{2 α} (XII) характерна высокая лютеолитическая активность [15].

Далее были исследованы различные пути получения 11-дезоксипростагландина E₂. В литературе описан переход от природных простагландинов типа F к простагландинам E по методу Япки [16], который мы применили к 11-дезоксипростагландину F_{2 α} (XII) избытком *N*-триметилсилилдиэтиламина в ацетоне при -40°С протекало легко, но желаемый бис-ТМС-эфир (XVII) выходил в смеси с двумя ТМС-эфирами (по данным ТСХ), хотя при этом частично оставался исходный диол (XII). После окисления этой смеси продуктов по Коллинзу [17, 18] и снятия ТМС-защиты в кислой среде *DL*-11-дезок-



сипростагландин E₂ (XX) был получен с выходом 27%, считая на дезокси-простагландин (XII) (схема 2). Этот результат близок к описанному для природных простагландинов [16], но нас он не удовлетворял.

Попытка получить 11-дезоксипростагландин E₂ (XX) более прямым путем через ацетат метилацетала (X) оказалась также малоуспешной. После снятия метилацетальной защиты ацетат гемиацетала (XI) вводили в реакцию Виттига, однако в условиях как прямого, так и обратного его прибавления происходила миграция 15-ацетильной группы на 9-оксигруппу и образовывалась смесь (~1:1) 9- и 15-моноацетатов 11-дезоксипростагландинов F_{2α} (XIV), (XV). Подобная миграция с 11-окси- на 9-оксигруппу наблюдалась и при синтезе природных простагландинов [19].

Наиболее удовлетворительным оказался синтез с промежуточным 9,15-дикетопом (XVI). Получение последнего из 11-дезоксипростагландина F_{2α} (XII), его 15-эпимера (XIII) или их смеси не представляет сложности (схема 2). Для простоты мы использовали окисление по Джонсу при 0° С, получая дикетон (XVI) с выходом 95%. Известно [20], что цианборгидрид натрия в кислой среде восстанавливает сопряженные кетоны по схеме 1,2-присоединения. В работе [21] авторы указывали (без описания экспериментальных деталей), что этот реагент региоселективно восстанавливает в 15-дегидропростагландинах E 15-кетогруппу в присутствии 9-кетогруппы. Мы также применили цианборгидрид натрия для восстановления дикетона (XVI). Было найдено, что в мягких условиях — 1,1 молярного эквивалента цианборгидрида натрия в присутствии эквимольного количества соляной кислоты при -70° С — восстановление проходило предпочтительно по 15-кетогруппе. В результате образовывалась смесь эпимерных 11-дезоксипростагландинов E₂ (XVIII, XX), незначительных количеств

эпимерных 11-дезоксипростагландинов F_2 (XIX) (за счет перевосстановления) и частично оставался непрореагировавший дикетон (XVI). Хроматографией этой смеси на силикагеле кристаллический *DL*-11-дезоксипростагландин E_2 (XX) выделен с выходом 27–30%. Окислением смеси оксикетона (XVIII), диолов (XIX) и дикетона (XVI) возвращено 60% индивидуального исходного дикетона (XVI), и, таким образом, выход 11-дезоксипростагландина E_2 (XX) составил 65% в расчете на израсходованный дикетон (XVI). Существенные преимущества подхода через дикетон (XVI) заключаются в том, что используются оба эпимера 11-дезоксипростагландина $F_{2\alpha}$, а повторные циклы в простых экспериментальных условиях позволяют повысить конверсию дикетона (XVI) в целевой простагландин (XX).

Последующее 11-гидроксилирование осуществляли по ранее разработанному нами способу [1] (схема 3). Конденсация *DL*-11-дезоксипростагландина E_2 (XX) с метиловым эфиром бензолсульфиновой кислоты под действием гидроксида натрия при 0–3°С протекала легко и гладко, как в серии 1, т. е. наличие дополнительной двойной связи в молекуле исходного кетона, как и ожидалось, не влияло на конденсацию. Выход смеси стереоизомерных сульфоксидов (XXI) составил 70%. Пиролиз сульфоксидов (XXI) в кипящем толуоле в присутствии ГМДС приводил к бис-ТМС-эфиру *DL*-простагландина A_2 (XXII), мягкой кислотной обработкой которого был получен *DL*-простагландин A_2 (XXIII) с выходом 95%, считая на сульфоксид (XXI). Элюксидированием перекисью водорода в щелочных условиях при –20°С с последующим подкислением бис-ТМС-эфир (XXII) переведен в смесь изомерных эпоксидов (XXIV). Выход 72%, считая на сульфоксид (XXI). Смесь эпоксидов восстановили амальгамой алюминия и получили *DL*-простагландин E_2 (XXVI) и его 11-эпимер (XXV) в соотношении 9:1 (по спектру ЯМР) с выходом 64%. Хроматографией на силикагеле индивидуальный *DL*-простагландин E_2 (XXVI) был выделен в виде масла с выходом 33%, считая на сульфоксид (XXI). *DL*-Простагландин E_2 (XXVI) мы восстановили избытком трис(втор-бутил)боргидрида калия (К-Селектрид) [22, 23] в тетрагидрофуране, получив кристаллический *DL*-простагландин $F_{2\alpha}$ (XXVII) с выходом 82%. Метилированием последнего диазо-метаном получили такие кристаллический метиловый эфир *DL*-простагландина $F_{2\alpha}$ (XXVIII). Синтезированные рацемические простагландины A_2 (XXIII), E_2 (XXVI) и $F_{2\alpha}$ (XXVII) по подвижности при ТСХ (две системы), ГЯХ и масс-спектрометрии в виде свободных кислот и производных (метиловых эфиров и ТМС-метиловых эфиров) идентичны образцам соответствующих оптически активных простагландинов фирмы «Upjohn» (США) и полученным из них производным.

Таким образом, разработан полный химический синтез простагландинов серии 2 из 1*Z*, 5*Z*-циклооктадиена. Рацемические 11-дезоксипростагландин $F_{2\alpha}$, 11-дезоксипростагландин F_2 , простагландины E_2 и $F_{2\alpha}$ получены с общими выходами 10; 12,5; 3 и 2,5% соответственно.

Экспериментальная часть

Температуры плавления определены на нагревательном микростолбике «Voetius» (ГДР). ИК-спектры сняты на приборе «Perkin-Elmer 337» или «Specord IR 75» в жидкой пленке, а кристаллических продуктов — в таблетках с КВ. УФ-спектры измерены в этаноле на спектрофотометре «Uniscam SP-800A». Спектры ¹H-ЯМР сняты в дейтерохлороформе (кроме случаев, где растворитель указан особо) на приборе «Tesla-BS-487 C», внутренний стандарт — тетраметилсилан. Сокращения: д — дублет, дд — дублет дублетов, т — триплет, м — мультиплет, с — синглет, уш.с — уширенный синглет. Сигналы группы ОН идентифицировали обменом с ²H₂O. Масс-спектры получены на хроматомасс-спектрометре LKB-2091 при энергии ионизирующих электронов 22,5 эВ при температурах сепаратора и полного

источника 300° С в хроматографическом режиме или при прямом вводе в ионный источник. Качественный анализ смесей проводили ТСХ на пластинках марки «Silufol UV₂₅₄» (ЧССР), используя системы растворителей: эфир — гексан, 4 : 1 (А), эфир — гексан, 7 : 3 (Б), этилацетат — гексан, 3 : 2 (В), и бензол — диоксан — АсОН, 3 : 2 : 0,05 (Г). Для колоночной хроматографии использовали силикагель марки TSC (Woelm, ФРГ). В работе применяли нейтральную Al₂O₃ (активность II по Брокману). Реакции проводили в атмосфере аргона, используя абсолютные растворители. При обычной обработке реакцию массу экстрагировали этилацетатом, экстракт промывали водой, насыщенным раствором NaCl, высушивали Na₂SO₄, упаривали при температуре <40° С и полученный продукт высушивали при 1 мм рт. ст. до постоянного веса.

DL-3-Окси-6-эндо-формил-2-оксабицикло[3.3.0]октан (II). К перемешиваемой в теплоте смеси 2,5 г (0,02 моль) олефина (I), 0,2 г (0,8 ммоль) OsO₄ и 30 мл тетрагидрофурана при 10–15° С в течение 1 ч по каплям прибавляли раствор окислителя, приготовленного последовательным прибавлением 50 мл тетрагидрофурана и 3,65 мл пиридина к раствору 10,03 г (0,044 моль) H₃IO₆ в 20 мл воды. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при 25° С, разбавляли 200 мл этилацетата, водный слой отделяли, органическую фазу промывали насыщенным раствором NaCl, объединенные промывные воды экстрагировали этилацетатом. Темно-коричневый остаток после упаривания экстракта растворяли в 25 мл бензола, фильтровали через 15 г силикагеля и элюировали этилацетатом. Бесцветный элюат упаривали, остаток растворяли в 30 мл смеси бензола и метанола (1 : 1) и упаривали при 1 мм рт. ст. и 20° С. Последнюю операцию повторяли дважды (для полного удаления следов воды). Получили 3,14 г (100%) гемацетата (II). Масло, R_f 0,12 (система А), ¹H-ЯМР (δ, м.д.): 9,78 (1H, уш.с, СНО).

*DL-3-Метокси-6-эндо-формил-2-оксабицикло[3.2.0]октан (III)**. К раствору 3,14 г (0,02 моль) гемацетата (II) в 50 мл метанола при 0° С прибавляли 0,04 мл (0,32 ммоль) эфирата трехфтористого бора. Реакционную смесь выдерживали 1 ч при 0° С, прибавляли 10 мл насыщенного раствора NaHCO₃ и обычной обработкой выделили 2,78 г (81%) метилацетата (III). Масло, R_f 0,42 (система А), ¹H-ЯМР (δ, м.д.): 9,78 и 9,77 (1H, 2 д, СНО, J 1 Гц), 4,97 и 4,91 (1H, 2 д, 3-Н, J 5 Гц), 4,68 и 4,60 (1H, 2 т, 1-Н, J 6 Гц), 3,24 и 3,22 (3H, 2 с, 3-ОМе). Масс-спектр, m/z (интенсивность, %): 170(M⁺, 3), 139([M – ОМе]⁺, 92), 81(100).

DL-3-Метокси-6-экзо-формил-2-оксабицикло[3.3.0]октан (V). Смесь 2,78 г (16,35 ммоль) альдегида (III), 25 г Al₂O₃ и 18 мл CH₂Cl₂ выдерживали 2 ч при 25° С, отфильтровывали, осадок на фильтре промывали CH₂Cl₂. Упариванием фильтрата и перегонкой остатка в аппарате «Kugelrohr» (Aldrich, США) при 60–90° С и давлении 5·10⁻² мм рт. ст. получили 2,073 г (75%) альдегида (V) с примесью эндо-эпимера (III). Масло, R_f 0,42 (система А), 0,38 (система Б). ЯМР (δ, м.д.): 9,79 (0,17H, д, эндо-СНО, J 1 Гц), 9,65 и 9,64 (0,83H, 2 д, экзо-СНО, J 1 Гц), 5,02 и 4,96 (1H, 2 д, 3-Н, J 5 Гц), 4,59 и 4,53 (1H, 2 т, 1-Н, J 5 Гц), 3,26 (3H, с, 3-ОМе). Масс-спектр идентичен спектру изомера (III).

DL-3-(трет-Бутокси)-6-экзо-формил-2-оксабицикло[3.3.0]октан (VI). Смесь 314 мг (2,01 ммоль) альдегида (II), 8 мл трет-бутанола и 0,02 мл (0,16 ммоль) эфирата трехфтористого бора выдерживали 46 ч при 25° С, фильтровали через 5 г Al₂O₃, промывая осадок на фильтре этилацетатом, и упариванием фильтрата получили 300 мг (70%) эндо-альдегида (IV). Последний растворяли в 2 мл CH₂Cl₂, прибавляли 3 г Al₂O₃ и выдерживали 1,5 ч при 25° С. Упариванием фильтрата и перегонкой остатка в аппарате «Kugelrohr» (70–80° С/3·10⁻² мм рт. ст.) получили 223 мг (74%) экзо-альдегида (VI) с примесью эндо-изомера (IV). Масло, R_f 0,50 (система А).

* Этот и последующие алкилацетаты представляли собой смеси близких количеств аномеров (по ГЖХ-анализу и спектрам ЯМР).

ЯМР (δ , м.д.): 9,76 (0,17Н, д, *эндо*-СНО, J 1 Гц), 9,66 и 9,63 (0,83Н, 2 д, *экзо*-СНО, J 1 Гц), 5,54–5,35 (1Н, м, 3-Н), 4,74–4,42 (1Н, м, 1-Н), 1,20 и 1,19 (9Н, 2 с, 3-ОВu^t). Масс-спектр, m/z (интенсивность, %): 155([$M - Bu$]⁺, 6), 139([$M - OВu$]⁺, 100).

Диметил-2-оксогептилфосфонат получен по методу [24] конденсацией литиевого производного диметилметилфосфоната с этиловым эфиром капроновой кислоты. Выход 76%, т. кип. 115° С/0,5 мм рт. ст.), n_D^{25} 1,4450.

DL-3-Метокси-6-экзо-(3'-оксо-1'E-октенил)-2-оксабицикло[3.3.0]октан (VII). К энергично перемешиваемой суспензии 0,244 г (6,2 ммоль) 60%-ной дисперсии NaN в минеральном масле в 66 мл диметоксиэтана при 20° С по каплям прибавляли раствор 1,364 г (6,2 ммоль) диметил-2-оксогептилфосфоната в 16 мл диметоксиэтана. Образовавшийся белый гель энергично перемешивали 1,5 ч при 20° С, охлаждали до 0° С, прибавляли раствор 1,02 г (6 ммоль) смеси альдегидов (III), (V) в 16 мл диметоксиэтана, перемешивали 1 ч при 0° С, за 30 мин повысили температуру до 20° С. Прибавляли 0,3 мл АсОН, упаривали, остаток растворяли в 150 мл гексана, промывали водой, насыщенным раствором NaHCO₃, водой, насыщенным раствором NaCl. Светло-желтое масло, полученное упариванием гексанового раствора, растворяли в 15 мл бензола и фильтровали через 30 г силикагеля. Элюцией смесью эфир – гексан (1 : 3, 250 мл) получили 1,363 г (85%) кетона (VII). Масло, R_f 0,62 (система Б). УФ: λ_{\max} 227 нм (I_{ϵ} 3,99). ИК (ν , см⁻¹): 1696, 1676, 1630. ЯМР (CCl₄, δ , м.д.): 6,62 (1Н, дд, H^A), 5,99 и 5,94 (1Н, 2 дд, H^B, система CH^ACH^A=CH^BCO, J_{AB} 16 Гц, J_{AX} 7,5 Гц, J_{BX} 1 Гц), 4,97–4,71 (1Н, м, 3-Н), 4,65–4,27 (1Н, м, 1-Н), 3,16 и 3,14 (3Н, 2 с, 3-ОМе), 2,36 (2Н, т, 4'-CH₂, J 6,5 Гц), 0,89 (3Н, т, 8'-Ме, J 6 Гц). Масс-спектр, m/z (интенсивность, %): 266(M^{+} , 0,5), 235([$M - OMe$]⁺, 10), 234([$M - MeOH$]⁺, 15), 153(100).

DL-3-Метокси-6-экзо-(3'-окси-1'E-октенил)-2-оксабицикло[3.3.0]октан(VIII). Смесь 24,34 г (0,178 моль) ZnCl₂, 5,62 г (0,149 моль) NaNH₂ и 200 мл диметоксиэтана перемешивали 30 мин при 20° С, отфильтровывали, к фильтрату при –5° С прибавляли раствор 4,75 г (0,018 моль) кетона (VII) в 40 мл диметоксиэтана. Реакционную смесь перемешивали 1,5 ч при 0° С и 1,5 ч при 20° С, затем при 0° С по каплям обрабатывали насыщенным раствором тетранатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты, прибавляли 250 мл эфира и фильтровали, промывая осадок на фильтре эфиром. Фильтрат промывали насыщенным раствором комплексона, высушивали, упаривали и получали 4,79 г (100%) спирта (VIII). Масло, R_f 0,48 (система Б), 0,80 (система В). Масс-спектр, m/z (интенсивность, %): 268(M^{+} , 2), 250([$M - H_2O$]⁺, 2), 237([$M - OMe$]⁺, 14), 236([$M - MeOH$]⁺, 14), 218([$M - H_2O - MeOH$]⁺, 42), 81(100). Ацетат (X), масло, ИК (ν , см⁻¹): 1730, 1245. ЯМР (CCl₄, δ , м.д.): 5,78–5,24 (2Н, м, HC=CH), 5,16–4,71 (2Н, м, 3-Н+3'-Н), 4,40 (1Н, уш.т, 1-Н, J 5 Гц), 3,17 и 3,12 (3Н, 2 с, 3-ОМе), 1,90 (3Н, с, OAc), 0,88 (3Н, т, 8'-Ме, J 6 Гц). Масс-спектр, m/z (интенсивность, %): 278([$M - MeOH$]⁺, 0,3), 250([$M - AcOH$]⁺, 0,5), 218([$M - MeOH - AcOH$]⁺, 38), 94(100).

DL-3-Окси-6-экзо-(3'-окси-1'E-октенил)-2-оксабицикло[3.3.0]октан (IX). Смесь 1,34 г (5 ммоль) ацетата (VIII), 25 мл тетрагидрофурана, 25 мл воды и 75 мл АсОН выдерживали 4 ч при 55° С, выливали в 250 мл насыщенного раствора NaCl, экстрагировали этилацетатом, экстракт промывали 25% раствором NaOH (3×50 мл), насыщенным раствором NaHCO₃, высушивали. После упаривания растворителя остаток растворяли в 15 мл бензола и упаривали в вакууме при 1 мм рт.ст. Последнюю операцию повторяли дважды. Получили 1,27 г (100%) гетиацетата (IX). Масло, R_f 0,36 (система В).

(4-Карбоксибутил)трифенилфосфонийбромид получали окислением 2,3-дигидропирана хлорхроматом пиридиния в δ -валеролактон [25] (выход 45–55%), обработкой последнего HBr с образованием ω -бромвалериано-

вой кислоты (выход 84%) и ее конденсацией с трифенилфосфином в кипящем ацетонитриле [26] (выход 93%, т. пл. 205°С).

DL-11-Дезоксипростагландин F_{2α} (XII) и DL-15-эпи-11-дезоксипростагландин F_{2α} (XIII). К раствору 6,98 г (15,75 ммоль) (4-карбоксибутил)-трифенилфосфонийбромид в 14 мл диметилсульфоксида при 15–20°С при перемешивании по каплям за 10 мин прибавляли 14,9 мл (29,8 ммоль) 2 н. раствора диметилнатрия [27]. Через 15 мин к образовавшемуся красному раствору иллада при 25°С прибавляли раствор 1,27 г (5 ммоль) гемиацетала (IX) в 16 мл диметилсульфоксида за 1 ч. Реакционную массу перемешивали 1 ч при 25°С, выливали в 60 мл охлажденного раствора NaHCO₃ и многократной экстракцией эфиром извлекали трифенилфосфиноксид. Водный слой подкисляли и обрабатывали обычным образом.

Хроматографией на 100 г силикагеля (элюент этилацетат – гексан от 1 : 3 до 4 : 1) получили 0,476 г (28%) *DL-15-эпи-11-дезоксипростагландин F_{2α} (XIII)*. Масло (ср. [28]). *R_f* 0,54 (система В), 0,12 г (7%) смеси эпилмеров (XII) и (XIII) и 0,674 г (40%) *DL-11-дезоксипростагландин F_{2α} (XII)*. Масло (ср. [28]), *R_f* 0,39. ИК (ν, см⁻¹): 3600–3100, 1705. ЯМР (ССl₄, δ, м.д.): 7,36 (3H, уш.с, 2 OH+COOH), 5,75–4,87 (4H, м, 2 HC=CH), 4,30–3,80 (2H, м, 9-H+15-H). Масс-спектр, прямой ввод при 90°С, *m/z* (интенсивность, %): 338 (*M*⁺, 2), 320 (*[M - H₂O]*⁺, 14), 302 (*[M - 2H₂O]*⁺, 46), 249 (*[M - Am - H₂O]*⁺, 23), 231(48), 206(63), 193(43), 99 (*AmCO*⁺, 100). Масс-спектр метилового бис-ТМС-эфира, *m/z* (интенсивность, %): 496 (*M*⁺, 8), 481 (*[M - Me]*⁺, 8), 425 (*[M - Am]*⁺, 62), 406 (*[M - Me₃SiOH]*⁺, 15), 335 (*[M - Me₃SiOH - Am]*⁺, 100), 199(18), 173(14). Спектры 15-эпилмера (XIII) идентичны вышеприведенным в пределах воспроизводимости спектров.

В аналогичном опыте после обычной обработки и фильтрации через 100 г силикагеля (этилацетат – гексан, 1 : 1) получили 1,294 г (76%) смеси эпилмеров (XII, XIII), которую, не разделяя, использовали в следующей стадии.

DL-9,15-Диоксо-5Z,13E-простадиеновая кислота (XVI). К 880 мг (2,6 ммоль) вышеописанной смеси 11-дезоксипростагландин F_{2α} (XII), (XIII) в 35 мл ацетона при 0°С добавляли по каплям 2 мл раствора * Джонса в течение 10 мин, перемешивали 20 мин при 0°С, добавляли 5 мл изопропанола и обрабатывали обычным образом. Получили 822 мг (95%) дикетона (XVI). Масло, *R_f* 0,56 (система В); УФ, λ_{макс} 229 нм (lg ε 4,04). ИК (ν, см⁻¹): 3600–3050, 1740, 1707, 1673, 1150, 980. ЯМР (δ, м.д.): 9,77 (1H, уш.с, COOH), 6,80 (1H, дд, 13-H, *J* 8 и 16 Гц), 6,17 (1H, д, 14-H, *J* 16 Гц), 5,60–5,06 (2H, м, HC=HC). Масс-спектр, прямой ввод при 85°С, *m/z* (интенсивность, %): 334 (*M*⁺, 27), 235(16), 208(100), 109(52).

DL-11-Дезоксипростагландин E₂ (XX). К раствору 730 мг (2,186 ммоль) дикетона (XVI) в 28 мл метанола при –78°С добавляли раствор 151 мг (2,4 ммоль) NaBH₃CN в 5 мл метанола, а затем 1,2 мл (2,4 ммоль) 2 н. HCl в метаноле. Смесь выдерживали 17 ч при –78°С, добавляли 2 мл насыщенного раствора NaHCO₃, выливали воду, подкисляли 5% HCl до pH 4–5 и обрабатывали обычным образом. Хроматографией на 50 г силикагеля (гексан – этилацетат от 6 : 4 до 4 : 6) выделили 451 мг смеси непрореагировавшего дикетона (XVI), 15-эпи-11-дезоксипростагландин E₂ (XVIII) и диолов (XIX) и 199 мг (27%) индивидуального *DL-11-дезоксипростагландин E₂ (XX)*, т. пл. 48,5–50°С (ср. [5]). ИК (ν, см⁻¹): 3600–3250, 1720. ЯМР (δ, м.д.): 6,71 (2H, уш.с, COOH+OH), 5,73–5,21 (4H, м, 2 HC=CH), 4,26–3,92 (1H, м, 15-H). Масс-спектр, прямой ввод при 70°С, *m/z* (интенсивность, %): 336 (*M*⁺, 3), 318 (*[M - H₂O]*⁺, 27), 247 (*[M - Am - H₂O]*⁺, 36), 109(100).

* Раствор Джонса: 25,6 г CrO₃ в 23 мл конц. H₂SO₄ доводят в мерной колбе до 100 мл водой.

Смесь дикетона (XVI), диолов (XIX) и оксикетона (XVIII) (450 мг) реокисляли как описано выше и получили 439 мг (98%) дикетона (XVI).

DL-10-Фенилсульфинил-15S-окси-9-оксо-5Z,13E-простадиеновая кислота (XXI). К суспензии 115 мг (2,89 ммоль) 60%-ной дисперсии NaH в минеральном масле в 8 мл диметоксизтана добавляли раствор 194 мг (0,577 ммоль) *DL-11-дезоксипростагландина B₂* (XX) в 2 мл диметоксизтана. После перемешивания при 24° С в течение 5 мин к суспензии при 0° С добавляли 0,15 мл (1,16 ммоль) PhSO₂Me и перемешивали 3 ч при 0–3° С. К смеси добавляли 2 мл метанола, выливали в воду, подкисляли 5% HCl до pH 4–5. После обычной обработки получили 370 мг желтого масла, которое растворили в 8 мл бензола и наносили на 10 г силикагеля. Последовательной элюцией смесями гексана с этилацетатом (от 6 : 4 до 3 : 7) выделили 186 мг (70%) смеси стереоизомерных сульфоксидов (XXI). Масло, два пятно на ТСХ с R_f 0,26 и 0,15 (система В) (для соединения (XX) R_f 0,34). УФ, λ_{макс} 254 нм (lg ε 3,498); ИК (ν, см⁻¹): 3600–3300, 1737, 1713, 1033, 967. ЯМР (δ, м.д.): 7,75–7,40 (5H, м, Ph), 6,33 (2H, уш.с, COOH+OH), 5,64–5,19 (4H, м, 2 HC=CH), 4,18–3,89 (1H, м, 15-H), 3,49–3,15 (1H, м, HCSPH). Масс-спектр, прямой при 90° С, m/z (интенсивность, %): 316 ([M – PhSOH – H₂O]⁺, 29), 245 (22), 217 (20), 190 [M⁺ – (PhSOH + A-цепь – H + H₂O), 100], 133 (46), 119 (71).

DL-Простагландин A₂ (XXIII). Раствор 37 мг (0,08 ммоль) фенилсульфоксидов (XXI) в 1,5 мл толуола и 0,3 мл ГМДС кипятили 35 мин. Охлажденный до комнатной температуры раствор выливали в водный метанол, подкисляли 5% HCl до pH 4–5, выдерживали 2–3 мин. После обычной обработки полученное желтое масло наносили на 2 г силикагеля. Элюцией смесью гексана с этилацетатом (7 : 3) отделили неполярные продукты (из PhSOH), а затем элюцией смесью этилацетата с гексаном (6 : 4) выделили 25,4 мг (95%) *DL-простагландина A₂* (XXIII). Масло, R_f 0,27 (система В). ЯМР (δ, м.д.): 7,54 (1H, дд, 11-H, J 2,5 и 5,5 Гц), 6,68 (2H, уш.с, COOH + OH), 6,18 (1H, дд, 10-H, J 2,5 и 5,5 Гц), 5,70–5,13 (4H, м, 2 HC=CH), 4,07 (1H, уш.с, 15-H), 3,19 (1H, уш.с, 12-H). Масс-спектр, прямой ввод при 110° С, m/z (интенсивность, %): 334 (M⁺, 4), 316 ([M – H₂O]⁺, 35), 245 ([M – Am – H₂O]⁺, 23), 190 (100), 119 (54).

DL-10,11-Эпокси-15S-окси-9-оксо-5Z,13E-простадиеновая кислота (XXIV). Раствор 186,3 мг (0,405 ммоль) сульфоксидов (XXI) в смеси 5 мл толуола и 1,25 мл ГМДС кипятили 30 мин и растворители упаривали в вакууме (1 мм рт.ст.), не доводя до постоянного веса из-за летучести ТМС-эфиров. Получили светло-желтое масло. По ГЖХ, один пик принадлежит бис-ТМС-эфиру простагландина A₂ (XXII). Масс-спектр, m/z (интенсивность, %): 478 (M⁺, 6), 463 (12), 407 (34), 379 (20), 317 (69), 199 (69), 190 [M⁺ – (A-цепь – H – Me₃SiOH), 100], 173 (38), 119 (66), 73 (90).

Вышеописанный бис-ТМС-эфир (XXII) растворяли в 15 мл изопропанола, охлаждали до –30° С и добавляли 1,5 мл 30% H₂O₂ и 0,65 мл 2,14 н. NaOH. Смесь выдерживали 17 ч при –20° С, выливали в насыщенный раствор NH₄Cl и экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным раствором NH₄Cl, насыщенным раствором NaCl. Остаток после упаривания экстракта растворяли в 18 мл тетрагидрофурана, добавляли 18 мл воды и 1,5 мл AcOH. Смесь выдерживали 5 мин при 24° С, добавляли 18 мл воды, тетрагидрофуран упаривали. После обычной обработки получили 178 мг смеси стереоизомерных эпоксидов (XXIV), загрязненных неполярными продуктами из PhSOH, которую в 5 мл бензола наносили на 5 г силикагеля. Элюцией бензолом отделили неполярные примеси, а затем элюцией этилацетатом выделили 102 мг (72%), считая на сульфоксид (XXI) смеси эпоксидов (XXIV). Масло, одно пятно на ТСХ с R_f 0,44 (этилацетат – гексан – AcOH, 6 : 4 : 0,02) (R_f для соединения (XXIII) 0,34). ЯМР (δ, м.д.): 6,62 (2H, уш.с, COOH+OH), 5,86–5,08 (4H, м, 2 HC=CH), 4,26–3,90 (1H, м, 15-H), 3,81–3,64 (1H, м, 10-H), 3,46–3,30 (1H, м, 11-H), 2,93–2,73 (1H, м, 12-H). Масс-спектр, прямой ввод при 80° С,

m/z (интенсивность, %): 350(M^+ , 4), 332(37), 261(39), 190(43), 121(47), 107(53), 99(100).

DL-Простагландин E₂(XXVI). К раствору 102 мг (0,29 ммоль) смеси эпоксидов (XXIV) в смеси 11 мл тетрагидрофурана, 10 мл воды, 6,5 мл этанола и 0,66 мл насыщенного раствора NaHCO₃ добавляли при 3° С свежеприготовленную амальгаму алюминия (из 1,673 г Al и 1,673 г HgCl₂). Суспензию перемешивали 2 ч при 3–5° С и фильтровали, промывая осадок этилацетатом, содержащим 1% AsOH. Из фильтрата подкислением AsOH до pH 4–5 с последующей обычной обработкой получили 113 мг смеси простагландина E₂ (XXVI) и его 11-эпимера (XXV) (R_f 0,36 и 0,46 соответственно, система Г), загрязненной неполярными продуктами. Хроматографией на силикагеле (230–400 меш, фирма «Merck») при элюции смесью бензол – диоксан – AsOH (3 : 2 : 0,02) выделили 47,4 мг (46%) индивидуального *DL*-простагландина E₂ (XXVI). Масло; масс-спектр, прямой ввод при 100° С, m/z (интенсивность, %): 334 ($M^+ - H_2O$, 12), 316(36), 245(27), 190(100), 119(59).

В аналогичном опыте получена с выходом 64% смесь простагландина E₂ (XXVI) и его 11-эпимера (XXV). ЯМР смеси (δ , м.д.): 6,34 (3H, м, COOH+2OH), 5,84–5,08 (4H, м, 2 HC=CH), 4,46–4,25 (0,1H, м, 11 α -H), 4,25–3,79 (1,9H, м, 11 β -H+15-H). Смесь эпимеров хроматографировали, как описано выше, и получили индивидуальный *DL*-11-эпипростагландин E₂ (XXV). Масло; масс-спектр (прямой ввод при 100° С) идентичен спектру простагландина E₂ (XXVI).

DL-Простагландин F_{2 α} (XXVII) и метиловый эфир DL-простагландина F_{2 α} (XXVIII). К 44,3 мг (0,126 ммоль) *DL*-простагландина E₂ (XXVI) добавляли при –78° С 3,27 мл 0,5 н. раствора К-Селектрида в тетрагидрофуране. Выдерживали 45 мин при –78° С, за 30 мин нагревали до –20° С, а затем выдерживали 2 ч при 24° С. Добавляли при –30° С 1 мл этанола, 2,1 мл 2,14 н. NaOH и 2 мл 30% H₂O₂ и выдерживали 40 мин при 0° С. После подкисления 5% HCl до pH 4–5 обрабатывали обычным образом. Полученное прозрачное масло в 1 мл эфира нанесли на 3 г силикагеля. Элюцией эфиром отделили неполярные продукты (продукты окисления алкилборана), а элюцией этилацетатом, насыщенным водой, выделили 36,4 мг (82%) *DL*-простагландина F_{2 α} (XXVII). Т. пл. 64–65,5° С (из эфира с гексаном, ср. [29]), R_f 0,22 (система Г). Масс-спектр, прямой ввод при 110° С, m/z (интенсивность, %): 336 ($M^+ - H_2O$, 2), 318(18), 264 ($M^+ - H - Am$, 100), 209(12), 191(29), 137(62), 99(62).

Метилированием простагландина F_{2 α} (XXVII) эфирным раствором CH₂N₂ (24° С, 2 мин) получили соответствующий метиловый эфир (XXVIII). Т. пл. 63–65° С (из эфира с гексаном, ср. [30]). Масс-спектр, прямой ввод при 100° С, m/z (интенсивность, %): 350 ($M^+ - H_2O$, 3), 332(15), 278 ($M^+ - H - Am - H_2O$, 100), 191(32), 137(54), 99(82).

ЛИТЕРАТУРА

1. Мельникова В. Н., Пивницкий К. К. Новый синтез простагландина E₁ из 11-дезоксипростагландина E₁.— Биорг. химия, 1981, т. 7, № 2, с. 280–283.
2. Stork G., Raucher S. Chiral synthesis of prostaglandins from carbohydrates. Synthesis of (+)-15-(S)-prostaglandin A₂.— J. Amer. Chem. Soc., 1976, v. 98, № 6, p. 1583–1584.
3. Bindra J. S., Bindra R. Prostaglandin synthesis. N. Y.: Acad. Press, 1977, p. 373–453.
4. Bartmann W., Beck G., Lerch U., Teufel H., Babej M., Bickel M., Schoelkens B., Seeger K. Biologically active 11-deoxyprostaglandins.— In: Chemistry, biochemistry and pharmacological activity of prostanoids / Eds Roberts S. M., Scheinmann F. N. Y.: Pergamon Press, 1979, p. 193–209.
5. Abraham N. A. An efficient synthesis of 11-deoxyprostaglandins.— Tetrahedron Lett., 1973, № 6, p. 451–452.
6. Bartmann W., Lerch U. Totalsynthese des (\pm)-11-Desoxy-PG E₂ und seiner Analogen.— Tetrahedron Lett., 1974, № 28, p. 2441–2444.
7. Garcia G. A., Maldonado L. A., Crabbé P. Total synthesis.— In: Prostaglandin research / Ed. Crabbé P. N. Y.: Acad. Press, 1977, p. 128–132.

8. Corey E. J., Wollenberg R. H. Useful new organometallic reagents for the synthesis of allylic alcohols by nucleophilic vinylation.—*J. Org. Chem.*, 1975, v. 40, № 15, p. 2265–2266.
9. Julia M., Colomer E. Cyclisation oxydante du *cis,cis*-cyclooctadiene-1,5.—*An. Quim.*, 1971, v. 67, p. 199–206.
10. Мельникова В. И., Григорьев А. Е., Пивницкий К. К. Синтез 11-дезоксипростагландина E₁ с использованием диметилсульфуранилиденацетата.—*Ж. общ. химии*, 1979, т. 46, № 6, с. 1425.
11. Пивницкий К. К., Чернюк К. Ю., Мельникова В. И. Способ получения эндо-*cis*-бицикло[3.3.0]октен-6-ола-2. Авт. свид. № 780428, 18 июля 1980 г.
12. Rapro R., Allen D. S., Jr., Lemieux R. U., Johnson W. S. Osmium tetroxide-catalyzed periodate oxidation of olefinic bonds.—*J. Org. Chem.*, 1956, v. 21, № 4, p. 478–479.
13. Brewster D., Myers M., Ormerod J., Otter Ph., Smith A. C. B., Spinner M., Turner S. Prostaglandin synthesis: design and execution.—*J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, I, 1973, № 22, p. 2796–2804.
14. Picker D. H., Andersen N. H., Leovey E. M. K. Reduction of the Δ^{13-15} -keto grouping of prostaglandin intermediates.—*Synthetic Commun.*, 1975, v. 5, № 6, p. 541–546.
15. Rajamahendran R., Bedirian K. N., Lagué P. C., Baker R. D. Luteolitic activity of a synthetic prostaglandin and PG F_{2 α} in Heifers.—*Prostaglandins*, 1976, v. 11, № 1, p. 143–153.
16. Yankee E. W., Lin C. F., Fried J. A general method for the conversion of F into E prostaglandins.—*Chem. Commun.*, 1972, № 20, p. 1120–1121.
17. Collins J. C., Hess W. W., Frank F. J. Dipyridine-chromium (VI) oxide oxidation of alcohols in dichloromethane.—*Tetrahedron Lett.*, 1968, № 30, p. 3363–3366.
18. Ratcliffe R., Rodehorst R. Improved procedure for oxidations with the chromium trioxide-pyridine complex.—*J. Org. Chem.*, 1970, v. 35, № 11, p. 4000–4002.
19. Jenny E. F., Schaublin P., Fritz H., Fuhrer H. Total synthesis of prostaglandin D₂.—*Tetrahedron Lett.*, 1974, № 26, p. 2235–2238.
20. Hutchins R. O., Kandasamy D. Reductions of conjugated carbonyl compounds with cyanoborohydride in acid media.—*J. Org. Chem.*, 1975, v. 40, № 17, p. 2530–2533.
21. Crabbé P., Barreiro E., Cruz A., Depres J. P., Meana M. G., Greene A. E. New synthesis of prostaglandins.—*Heterocycles*, 1976, v. 5, № 1, p. 725–747.
22. Brown C. A. The rapid quantitative reaction of potassium hydride with weak lewis acids. A highly convenient new route to hindered complex borohydrides.—*J. Amer. Chem. Soc.*, 1973, v. 95, № 12, p. 4100–4102.
23. Мельникова В. И., Пивницкий К. К. Стереоселективное восстановление простагландинов E в простагландины F.—*Ж. общ. химии*, 1980, т. 42, № 3, с. 708–709.
24. Corey E. J., Kwiatkowski G. T. The synthesis of olefins from carbonyl compounds and phosphonic acid bisamides.—*J. Amer. Chem. Soc.*, 1966, v. 88, № 23, p. 5654–5656.
25. Piancatelli G., Scettri A., D'Auria M. Pyridinium chlorochromate in organic synthesis: a convenient oxidation of enol-ethers to esters and lactones.—*Tetrahedron Lett.*, 1977, № 39, p. 3483–3484.
26. Corey E. J., Weinshenker N. M., Schaaf T. K., Huber W. Stereocontrolled synthesis of prostaglandins F_{2 α} and E₂ (dl).—*J. Amer. Chem. Soc.*, 1969, v. 91, № 20, p. 5675–5677.
27. Corey E. J., Chaykovsky M. Methylsulfinyl carbanion (CH₃SOCH₂) formation and applications to organic synthesis.—*J. Amer. Chem. Soc.*, 1965, v. 87, № 6, p. 1345–1353.
28. Crabbé P., Guzman A. Synthesis of 11-deoxyprostaglandins.—*Tetrahedron Lett.*, 1972, № 2, p. 115–117.
29. Davis R., Unch K. G. A convergent total synthesis of (\pm)-prostaglandin F_{2 α} via conjugate addition and regiospecific enolate trapping.—*J. Org. Chem.*, 1979, v. 44, № 22, p. 3755–3759.
30. Stork G., Isobe M. A general approach to prostaglandins via methylenecyclopentanones. Total synthesis of (\pm)-prostaglandin F_{2 α} .—*J. Amer. Chem. Soc.*, 1975, v. 97, № 16, p. 4745–4746.

Поступила в редакцию
5.V.1981

SYNTHESIS OF SERIES 2 PROSTAGLANDINS FROM 1Z, 5Z-CYCLOOCTADIENE

CHERNYUK K. Yu., MEL'NIKOVA V. I., PIVNITSKY K. K.
*Institute of Experimental Endocrinology and Hormone Chemistry,
Academy of Medical Sciences of the USSR, Moscow*

A new total synthesis of racemic series 2 prostaglandins has been developed. The principal steps of the scheme are the transformation of endo-bicyclo[3.3.0]oct-6-ene-2-ol (available from 1,5-cyclooctadiene in three stages) into deoxy analog of Corey aldehyde, the synthesis from the latter of 11-deoxyprostaglandin E₂ and the introduction of 11 α -hydroxyl group by phenylsulfinylation. Prostaglandins 11-deoxy-E₂, E₂ and F_{2 α} were obtained from 1,5-cyclooctadiene in total yields of 12,5; 3 and 2,5%, respectively.