



УДК 547.514.481 : 547.344 : 577.171.7

СИНТЕЗ И АНТИАГРЕГАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ  
АНАЛОГОВ ПРОСТАЦИКЛИНА

## I. БИЦИКЛО [3.2.0] ГЕПТАНОВЫЕ АНАЛОГИ

*Лопп М. И., Мюраус А. Й., Шарве О. В.,  
Вялимяэ Т. К.\*, Лопп А. Х., Лиале Ю. Э.**Институт химии Академии наук ЭССР, Таллин;**\* Институт химической и биологической физики Академии наук ЭССР, Таллин*

Бицикло[3.2.0]гептановые аналоги простациклина синтезированы из этиленкетала 2,3-эпоксидбицикло[3.2.0]гептан-6-она, алкилированного алкинидлитий  $\text{BF}_3$ -реагентами и конденсированного по реакции Виттига. Синтезированные соединения охарактеризованы с помощью  $^{13}\text{C}$ -ЯМР. Антиагрегационная активность аналогов простациклина определена на тромбоцитах крови кролика.

Вскоре после выяснения свойств простациклина ( $\text{PGI}_2$ ) [1] стало очевидным, что его антиагрегационное действие на тромбоциты с одновременным сосудорасширяющим свойством имеет большое терапевтическое значение. Использование натриевой соли простациклина для медицинских целей лимитируется его низкой химической стабильностью в водных растворах. Эти обстоятельства привели к синтезу разных аналогов простациклина [2]. Стратегия синтеза этих аналогов основывалась на получении химически стабильной бициклической «простациклинподобной» структуры и ее постепенной дальнейшей модификации с целью повышения метаболической стабильности соединений [3].

В литературе имеется мало данных об антиагрегационных свойствах бицикло[3.2.0]гептановых аналогов простациклина [4]. Но недавно было показано, что некоторые из них могут иметь очень высокую активность [5]. Поэтому нами были изучены возможности получения подобных аналогов простациклина и определена их антиагрегационная активность. Так как известно, что в большинстве случаев антиподы аналогов простациклина не являются антагонистами [3], настоящая работа была проведена на рацемических соединениях.

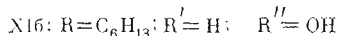
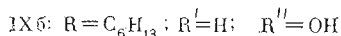
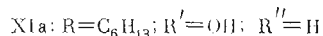
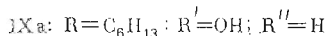
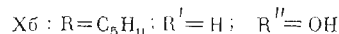
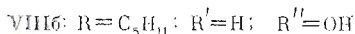
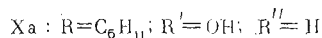
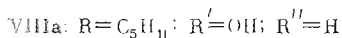
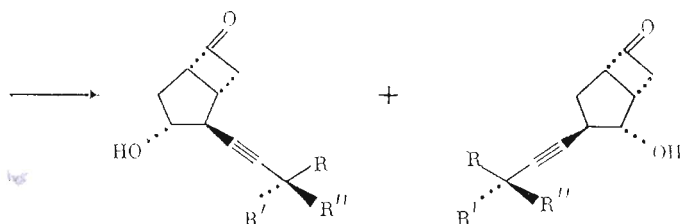
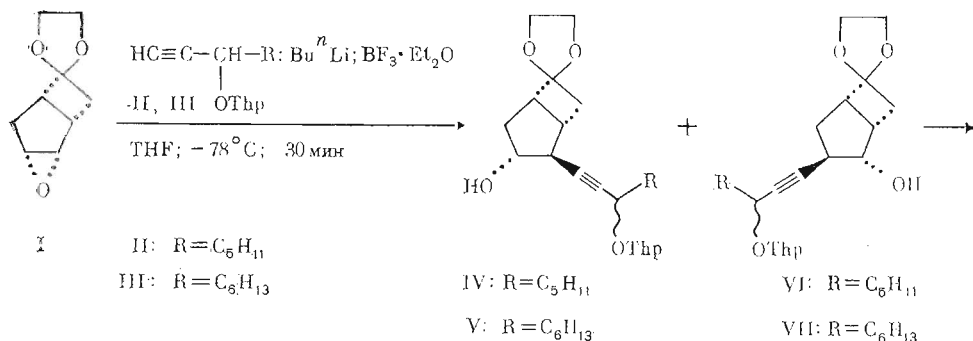
В результате работ по синтезу простаноидов, в частности бицикло[3.2.0]гептановых аналогов простациклина, нами найдено, что реагенты алкинидлития в условиях катализа с  $\text{BF}_3$  [6, 7] способны легко раскрывать оксирановое кольцо в разных эпоксидных бициклических простагландиновых синтонах [8, 9] с образованием кетондиолов, которые являются универсальными промежуточными соединениями в синтезе простагландинов, простациклина и их многочисленных модификаций.

Известный эпоксикеталь (I) [10] гладко реагирует с алкинидами лития (II) и (III) в присутствии эфирата трехфтористого бора (схема 1) с общим выходом 50–80%.

Соотношение изомеров (IV) : (VI) и (V) : (VII) составляет 60 : 40. Региоселективность раскрытия оксиранов алкинидлитий —  $\text{BF}_3$ -реагентами несколько уступает региоселективности раскрытия данного оксирана купратными и аланатными реагентами и является близкой региоселективности раскрытия кольца алановыми реагентами [4, 11, 12]. Несмотря на это, простота и удобство использования алкинидлитий —  $\text{BF}_3$ -реагентов компенсирует их относительно малую региоселективность. Кроме того,

Сокращения: THF — тетрагидрофуран, Thp — тетрагидропиридил-, DMSO — диметилсульфоксид, PGI — простациклин, PG — простагландин.

Схема 1



оба образовавшихся региоизомера оказываются полезными промежуточными продуктами для получения физиологически активных аналогов простаглицлина.

Региоизомерные кетондиолы (VIII) и (X), (IX) и (XI), которые получают после снятия защитных группировок, легко разделяются на силикагеле. Диастереомерные спирты (VIIIa) и (VIIIb), а также (IXa) и (IXb) не поддаются разделению на силикагеле, но (Xa) и (Xb), а также (XIa) и (XIb) разделяются методом ВЭЖХ. Возможности разделения указанных и родственных соединений рассмотрены нами в работе [13].

Таблица 1

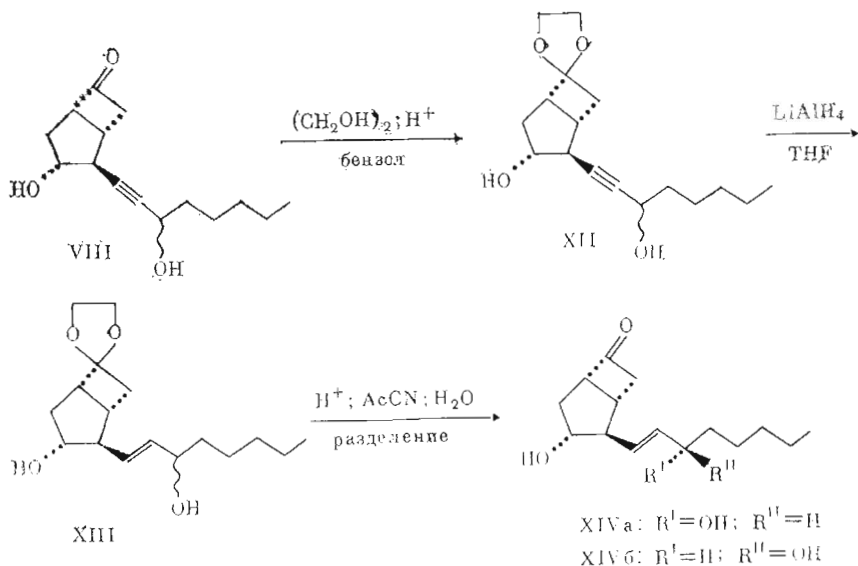
Данные спектров  $^{13}\text{C}$ -ЯМР промежуточных кетондиолов  
 $\delta$ , м. д.,  $\text{CDCl}_3$ 

| Соединение | C-1   | C-2         | C-3         | C-4  | C-5  | C-6   | C-7  | C-1'  |
|------------|-------|-------------|-------------|------|------|-------|------|-------|
| VIIIa/б    | 35,9  | 43,9        | 80,1        | 39,0 | 63,3 | 214,2 | 52,5 | 84,4  |
| IXa/б      | 35,9  | 44,0        | 80,2        | 39,0 | 63,3 | 214,3 | 52,5 | 84,5  |
| Xa/б       | 31,5  | 78,88/78,94 | 35,6        | 31,4 | 61,4 | 212,0 | 46,2 | 83,6  |
| XIVa       | 34,0  | 55,4        | 80,5        | 38,4 | 62,9 | 213,8 | 52,8 | 131,4 |
| XIVб       | 34,0  | 55,2        | 80,3        | 38,3 | 62,9 | 214,2 | 52,7 | 131,4 |
| Соединение | C-2'  | C-3'        | C-4'        | C-5' | C-6' | C-7'  | C-8' | C-9'  |
| VIIIa/б    | 85,1  | 62,4        | 37,9        | 24,9 | 31,4 | 22,6  | 14,0 | —     |
| IXa/б      | 85,2  | 62,4        | 38,4        | 25,2 | 28,9 | 31,8  | 22,6 | 14,0  |
| Xa/б       | 84,9  | 62,52/62,46 | 37,91/37,83 | 24,9 | 31,4 | 22,6  | 14,0 | —     |
| XIVa       | 134,0 | 72,7        | 37,4        | 25,1 | 31,8 | 22,6  | 14,0 | —     |
| XIVб       | 133,9 | 72,6        | 37,4        | 25,1 | 31,8 | 22,6  | 14,0 | —     |

Строение синтезированных кетондиолов подтверждено  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектрами (табл. 1).

Ацетиленовые кетондиолы (VIII) легко превращаются в соответствующие этиленовые кетондиолы (XIV) (полученные ранее купратным методом [10, 14]) с выходом 74% по схеме 2.

Схема 2



Восстановление с помощью  $\text{LiAlH}_4$  приводит исключительно к образованию двойной связи с (*E*)-конфигурацией в  $\omega$ -цепи. Разделение диастереомерных спиртов (XIVa) и (XIVб) в отличие от соответствующих ацетиленовых спиртов удается осуществить хроматографированием на силикагеле [14] ( $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектры в табл. 1).

Отнесение химических сдвигов ядер  $^{13}\text{C}$  соединений (VIIIa/б) — (Xa/б) и (XIVa/б) проведено на основе химических сдвигов в спектрах  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , 13,14-дидегидро- $\text{PGF}_{2\alpha}$  [15], характерных химических сдвигов ядер  $^{13}\text{C}$  функциональных групп (С-3, С-6) в бицикле, мультиплетности линий в спектрах и на базе экспериментов по селективной внерезонансной развязке от протонов. Химические сдвиги углеродов  $\omega$ -цепи в гомологе (Xa/б) хорошо согласуются с химическими сдвигами в ряду алканов [16]. Следует отметить, что линии для С-5 и С-7 в кетондиолах (VIIIa/б), (XIVa) и (XIVб) при  $\sim 63$  и  $\sim 52$  м.д. соответственно сдвинуты на 15–20 м.д. в более слабое поле по сравнению с расчетными значениями.

Замена заместителей у С-2 и С-3 и изменение их ориентации при переходе от «нормальных» продуктов к «регио»-изомерам («нормальные» изомеры —  $\omega$ -цепь простагландина при С-2 и —ОН у С-3, «регио»-изомеры —  $\omega$ -цепи у С-3 и —ОН у С-2) должны сопровождаться экранированием С-7 ввиду заслонения атомов С2-ОН и С-7 в «регио»-изомерах. Действительно, переход от «нормальных» продуктов к их «регио»-изомерам связан с сильнополюсным сдвигом линии С-7 на  $\sim 6,5$  м.д., а также сильнополюсными сдвигами для С-1, С-4 и С-5 на  $\sim 2$ –4,  $\sim 2$  и  $\sim 7$  м.д. соответственно.

Интересно, что химические сдвиги для большинства соответствующих ядер  $^{13}\text{C}$  в еновых кетондиолах (XIVa) и (XIVб) различаются, хотя они и определены из разных образцов, тогда как в иновых кетондиолах (VIIIa) и (VIIIб), а также (IXa) и (IXб) они не различаются. Можно предположить, что такое явление обусловлено геометрией тройной связи, при которой удаляются асимметричные центры атомов С-1, С-2 и С-3 от С-3' и в результате уменьшается их взаимодействие. Расщепление линий, однако, обнаруживается для смеси эпимеров «а» и «б» «регио»-изомера (X), имеющих совсем иное пространственное строение.

Данные спектров  $^{13}\text{C}$ -ЯМР бицикло[3.2.0]гептановых аналогов простаглицлина  
 $\delta$ , м. д.,  $\text{CDCl}_3$ 

| Углеродный атом | Соединение |       |       |       |       |       |          |       |       |       |       |
|-----------------|------------|-------|-------|-------|-------|-------|----------|-------|-------|-------|-------|
|                 | XV         | XVI   | XVII  | XVIII | XIX   | XX    | XXII     | XXIII | XXIV  | XXV   | XXVI  |
| 1               | 178,2      | 177,6 | 178,7 | 178,7 | 177,7 | 178,8 | 177,8    | 178,2 | 178,2 | 176,7 | 178,7 |
| 1a              | —          | —     | —     | —     | 33,9  | 33,8  | —        | —     | —     | 34,1  | 34,0  |
| 1b              | —          | —     | —     | —     | —     | —     | —        | —     | —     | 24,8  | 24,6  |
| 2               | 33,9       | 33,2  | 33,4  | 33,5  | 24,3  | 24,4  | 31,5     | 33,7  | 33,5  | 28,2  | 28,7  |
| 3               | 24,3       | 24,6  | 24,4  | 24,6  | 28,8  | 28,96 | 25,0     | 24,5  | 24,7  | 29,0  | 29,2  |
| 4               | 27,2       | 27,3  | 27,25 | 27,34 | 27,4  | 27,7  | 27,2     | 27,4  | 27,4  | 27,5  | 27,9  |
| 5               | 122,1      | 122,7 | 122,1 | 122,6 | 123,0 | 123,6 | 122,5    | 121,7 | 121,1 | 123,0 | 123,5 |
| 6               | 144,3      | 143,0 | 144,3 | 142,9 | 143,4 | 142,1 | 140,9    | 145,2 | 143,9 | 144,5 | 142,6 |
| 7               | 33,2       | 35,3  | 33,9  | 35,4  | 33,9  | 35,3  | 26,9     | 33,5  | 35,3  | 33,8  | 35,3  |
| 8               | 41,4       | 41,5  | 41,2  | 40,7  | 41,3  | 40,9  | 36,5     | 39,1  | 39,7  | 39,15 | 38,7  |
| 9               | 46,1       | 44,8  | 45,9  | 44,4  | 46,0  | 44,6  | 43,0     | 44,3  | 42,9  | 44,4  | 43,1  |
| 10              | 40,7       | 41,0  | 40,5  | 39,61 | 40,7  | 39,8  | 35,4     | 38,6  | 39,1  | 40,0  | 39,3  |
| 11              | 82,3       | 82,2  | 82,1  | 81,9  | 82,2  | 82,2  | 35,5     | 80,7  | 80,5  | 80,9  | 80,7  |
| 12              | 45,5       | 45,7  | 45,4  | 45,6  | 45,5  | 45,7  | 79,5     | 57,4  | 57,7  | 57,4  | 57,7  |
| 13              | 83,7       | 83,7  | 83,6  | 83,6  | 83,7  | 83,6  | 83,3(1') | 133,3 | 133,3 | 133,0 | 133,2 |
| 14              | 86,3       | 86,3  | 86,3  | 86,3  | 86,3  | 86,4  | 86,0(2') | 134,2 | 134,2 | 134,4 | 134,1 |
| 15              | 62,7       | 62,7  | 62,6  | 62,6  | 62,6  | 62,7  | 62,7(3') | 73,3  | 73,3  | 73,3  | 73,2  |
| 16              | 38,1       | 38,1  | 38,0  | 38,0  | 38,1  | 38,1  | 38,1(4') | 37,0  | 37,0  | 37,0  | 37,1  |
| 17              | 24,9       | 24,9  | 25,2  | 25,2  | 25,2  | 25,2  | 25,0(5') | 25,1  | 25,1  | 25,2  | 25,1  |
| 18              | 31,5       | 31,5  | 29,0  | 29,0  | 29,0  | 29,0  | 31,6(6') | 31,8  | 31,8  | 31,8  | 31,8  |
| 19              | 22,6       | 22,6  | 31,8  | 31,8  | 31,8  | 31,8  | 22,6(7') | 22,6  | 22,6  | 22,6  | 22,6  |
| 20              | 14,0       | 14,0  | 22,6  | 22,6  | 22,6  | 22,6  | 14,0(8') | 14,0  | 14,0  | 14,0  | 14,0  |
| 20a             | —          | —     | 14,1  | 14,1  | 14,1  | 14,1  | —        | —     | —     | —     | —     |

Таблица 3

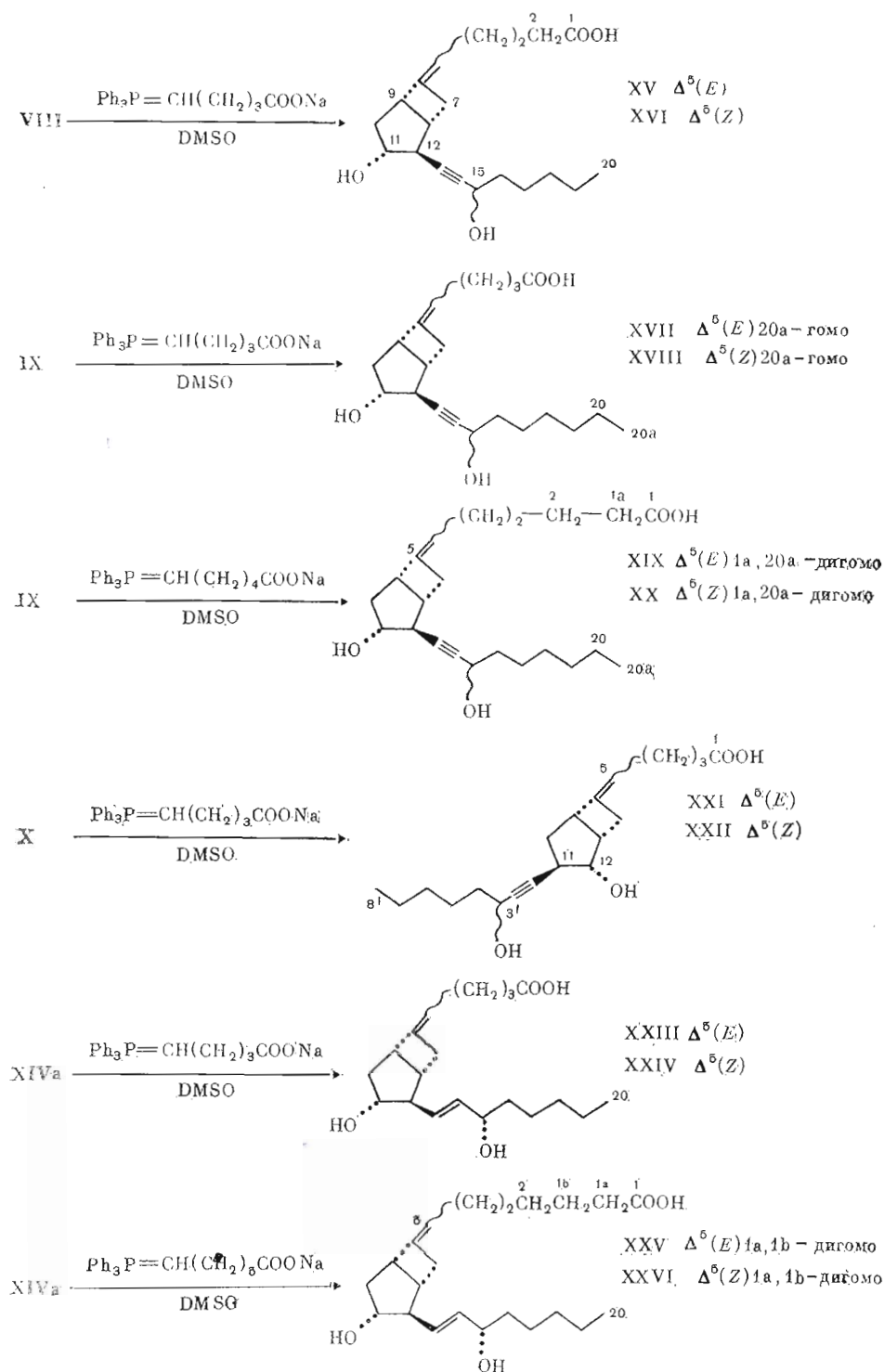
Антиагрегационные свойства бицикло[3.2.0]гептановых аналогов простаглицлина на обогащенной тромбоцитами плазме крови кролика

| Соединение     | $\text{IC}_{50} \pm$ стандартная ошибка, мкМ | Относительная активность (А) | Соединение | $\text{IC}_{50} \pm$ стандартная ошибка, мкМ | Относительная активность (А) |
|----------------|--|------------------------------|------------|--|------------------------------|
| $\text{PGE}_1$ | $(54 \pm 5) \cdot 10^{-3}$                   | 1                            | XXII       | $240 \pm 20$                                 | $1,7 \cdot 10^{-4}$          |
| XV             | $35 \pm 3$                                   | $1,5 \cdot 10^{-3}$          | XXIII      | $43 \pm 8$                                   | $1,3 \cdot 10^{-3}$          |
| XVI            | $195 \pm 17$                                 | $2,0 \cdot 10^{-4}$          | XXIV       | $89 \pm 12$                                  | $6,0 \cdot 10^{-4}$          |
| XVII           | $23 \pm 7$                                   | $2,3 \cdot 10^{-3}$          | XXV        | $< 200$                                      | —                            |
| XVIII          | $131 \pm 10$                                 | $4,0 \cdot 10^{-4}$          | XXVI       | $< 200$                                      | —                            |
| XIX            | $13 \pm 5$                                   | $4,2 \cdot 10^{-3}$          | XXVII      | $2 \pm 0,3$                                  | $2,7 \cdot 10^{-7}$ [24]     |
| XX             | $61 \pm 6$                                   | $9,0 \cdot 10^{-4}$          | XXVIII     | $(31 \pm 10) \cdot 10^{-3}$                  | 1,7 [24]                     |
| XXI            | $150 \pm 13$                                 | $2,7 \cdot 10^{-4}$          |            |  |                              |

В литературе имеются данные по химическим сдвигам  $^{13}\text{C}$  как для эпимерных «нормальных» еновых кетондиолов (XIVa) и (XIVб), так и для соответствующих им эпимерных «регио»-изомеров [14, 17]. Однако химические сдвиги в работе [17] не отнесены к конкретным ядрам  $^{13}\text{C}$  и к определенному эпимерному «регио»-изомеру. Учитывая установленные нами ранее закономерности в различиях экранирования ядер С-3' в кетондиолах [14] и соответствующих ядер в 15-эпимерных простаглицлинах [18], мы провели полное отнесение всех химических сдвигов в синтезированных кетондиолах как к отдельным ядрам  $^{13}\text{C}$ , так и к конкретным изомерам. Данные табл. 1 полностью согласуются с литературными данными [14, 17].

Кетондиолы (VIII) — (X) и (XIVa) превращены в бицикло[3.2.0]гептановые аналоги простаглицлина (XV) — (XXVI) соответственно реакцией Виттига с общим выходом 30–60% по схеме 3. Соотношение образующихся при конденсации (E)- и (Z)-изомеров составляет 1:1. Эти изомеры разделены на силикагеле. Их хроматографическое поведение изучено нами подробно [19].

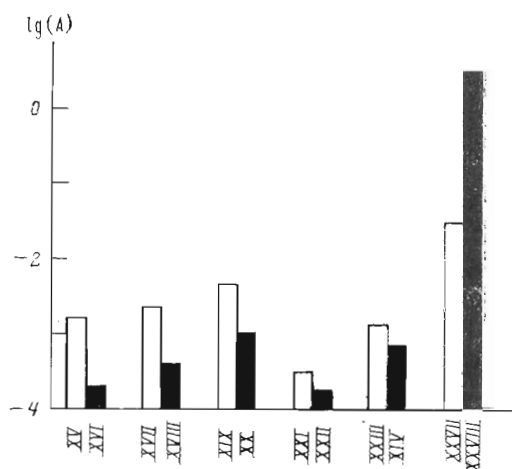
Схема 3



Строение синтезированных соединений подтверждено спектрами  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (табл. 2).

Отнесение линий в спектрах  $^{13}\text{C}$ -ЯМР бицикло[3.2.0]гептановых аналогов простаглицлина произведено на основе химических сдвигов самих  $\text{PGI}_2$  и их полупродуктов [20], карбоциклических аналогов  $\text{PGI}_2$  и промежуточных кетондиолов (табл. 1).

Сравнение антиагрегационных свойств аналогов простаглицлина с «простаглицлиноподобной» конфигурацией  $\alpha$ -цепи (тип А – светлые прямоугольники) и «простаглицлиноподобной» конфигурацией  $\alpha$ -цепи (тип В – черные прямоугольники)



Известно, что изменение *транс*-конфигурации двойной связи в алкенах на *цис*-ориентацию заместителей вследствие стерических взаимодействий влечет за собой сильнополюсный сдвиг для  $\alpha$ - $sp^3$ -углеродных ядер на 6–8 м.д. (см., например, [21]).

В (5*E*)- $PGI_2$ , однако, сильнополюсный сдвиг для C-7 составляет 2,7 м.д. по сравнению со сдвигом того же углерода для (5*Z*)- $PGI_2$ . Стерическое взаимодействие между C-4 и C-7 в (5*E*)- $PGI_2$  влечет за собой сильнополюсный сдвиг для C-8—C-10 на 0,2–0,7 м.д., а для C-11 и C-12 наблюдается слабополюсный сдвиг на 0,1–0,6 м.д. по сравнению с соответствующими сдвигами в (5*Z*)- $PGI_2$  [20].

В (5*Z*)-6,9*a*-метано- $PGI_2$  (соответствует (5*E*)- $PGI_2$ ) обнаруживаются сильнополюсные сдвиги для C-9*a* и C-7 на 2,8 и 2,6 м.д. по сравнению с аналогичными сдвигами в (5*E*)-6,9*a*-метано- $PGI_2$  [9]. Мы предполагаем, что уменьшение экранирующего эффекта за счет стерических взаимодействий в простаглицлинах по сравнению с алкенами можно приписать отклонению длин связей и валентных углов от их «нормальных» значений, что подтверждается предварительными расчетами геометрии простаглицлинов по программе молекулярной механики Эллинджера [22].

Таким образом, данные табл. 2 свидетельствуют о наличии аналогичных закономерностей в химических сдвигах соответствующих атомов углерода полученных нами аналогов простаглицлина, простаглицлина [20] и 6,9*a*-метано- $PGI_2$  [9], что оправдывает сделанные нами отнесения линий в спектрах  $^{13}C$ -ЯМР как для конечных, так и для промежуточных продуктов.

Отнесение же линий «регио»-изомера (XXII) основано на различиях в экранировании характерных ядер (C-1, C-4, C-5, C-7) в «регио»-изомерных кетондиолах (XI) и на химических сдвигах простаглицлинов (XV) и (XVI) и не представляет трудностей.

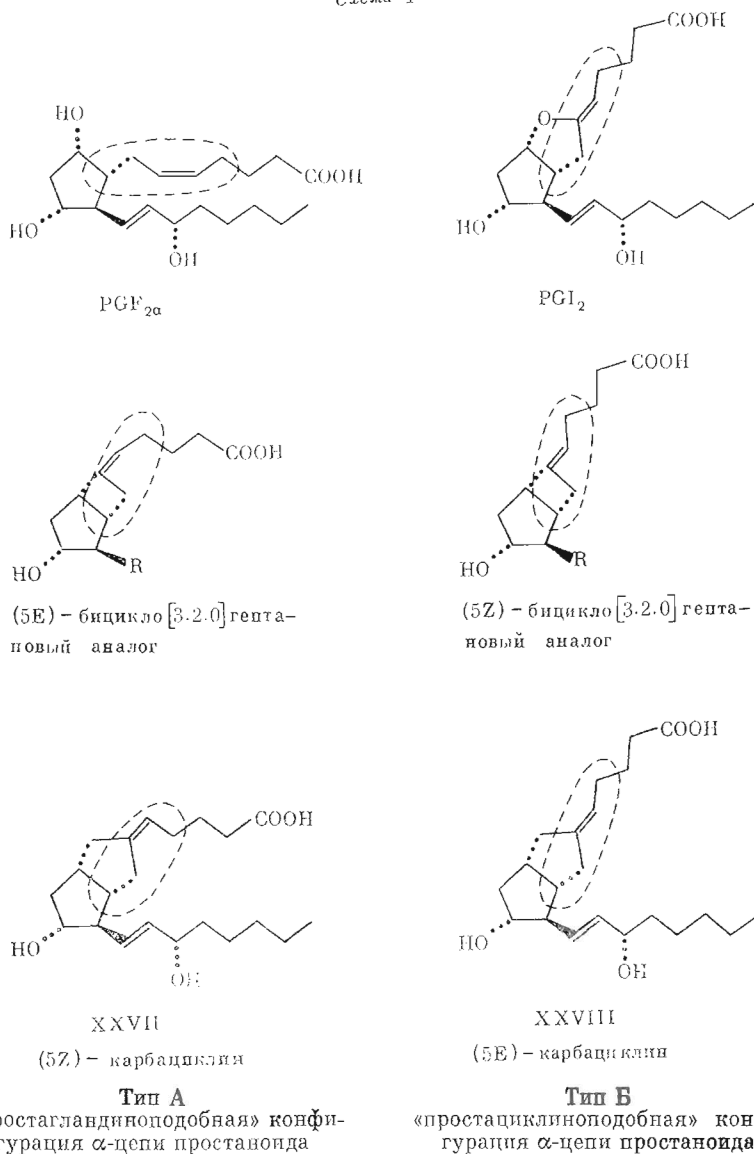
Антиагрегационные свойства синтезированных аналогов простаглицлина (XV)–(XXVI) определены *in vitro* на обогащенной тромбоцитами плазме крови кролика [23]. Полученные значения ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в виде концентрации данного простаглицлина, который дает 50% эффект ингибирования ( $IC_{50}$ ), а также относительные активности соединений в сравнении с активностью природного простаглицлина  $PGE_1$  (принятой за единицу) приведены в табл. 3.

Из этих данных следует, что карбоциклические бицикло[3.2.0]гептановые аналоги простаглицлина (XV)–(XX), (XXII)–(XXIV) имеют антиагрегационную активность на 3–4 порядка ниже, чем  $PGE_1$ . Этот факт согласуется с имеющимися в литературе данными об активности смеси (*E*)/(*Z*)-изомеров (XXIII)–(XXIV) [4]. Нами были получены (*E*)- и (*Z*)-изомеры для каждого аналога в отдельности и определена активность индивидуального изомера.

Интересно, что (*E*)-изомеры изученных аналогов, имеющие «проста-

гландиноподобную» конфигурацию двойной связи в  $\alpha$ -цепи (тип А, схема 4), имеют антиагрегационную активность примерно на порядок выше, чем соответствующие (*Z*)-изомеры (тип В, схема 4) (рисунок), имеющие «простацклиноподобную» конфигурацию кратной связи в  $\alpha$ -цепи.

Схема 4



Известно, однако, что более активный изомер бицикло[3.3.0]октанового карбоаналога простацклина (*5E*)-6,9 $\alpha$ -метапо-PGI<sub>2</sub> (XXVII) имеет «простацклиноподобную» конфигурацию двойной связи в  $\alpha$ -цепи (тип В). В этом случае изомер с конфигурацией по типу А менее активен [24].

Замена двойной связи С-13, С-14 на тройную связь мало влияет на активность соединения. Это обстоятельство может иметь более общий характер для простацклинов, если учесть, что 13,14-дидегидро-PGI<sub>2</sub> и PGI<sub>2</sub> имеют приблизительно одинаковую активность [25, 26]. Также кажется общей тенденция к повышению активности по мере удлинения  $\omega$ -цепи на один углеродный атом (активность 20 $\alpha$ -гомо-PGI<sub>2</sub> выше, чем PGI<sub>2</sub>) [26, 27]. Более специфичным явлением для бицикло[3.2.0]гептановых аналогов можно считать увеличение их активности при удлинении  $\alpha$ -цепи на фрагмент —CH<sub>2</sub>—. Таким образом, нами показано, что  $\omega$ -гомо-



соединения (XVII) и (XVIII) имеют активность примерно в 1,5, а  $\alpha,\omega$ -дигомосоединения (XIX) и (XX) — в 3 раза выше, чем базовые соединения (XV) и (XVI).

Региоизомерные аналоги в этом ряду имеют антиагрегационную активность примерно на порядок ниже активности соответствующих аналогов с природным расположением боковых цепей (см. рисунок). Учитывая полученные недавно результаты по высокой активности региоизомерных оксимино-бицикло[3.2.0]гептановых аналогов простациклина [5], полагаем целесообразным дальнейшее изучение влияния гетеросодержащих  $\alpha$ -цепей на биологическую активность этих соединений.

Суммируя полученные результаты, можно сказать, что бицикло[3.2.0]-гептановые аналоги простациклина являются активными ингибиторами агрегации тромбоцитов крови. Хотя их активность существенно ниже активности  $PGI_2$ , они могут служить в качестве легкодоступных моделей для изучения влияния структурных изменений на биологическую активность соединения. Разработанная нами методика позволяет легко синтезировать рассмотренные аналоги простациклина в широком варианте структур.

### Экспериментальная часть

$^{13}C$ -ЯМР-спектры измеряли на спектрометре AM-500 (Bruker, ФРГ) в  $CDCl_3$  при комнатной температуре. Химические сдвиги  $^{13}C$  определяли с использованием тетраметилсилана в качестве внутреннего стандарта. ТСХ проводили на пластинках с силикагелем Kieselgel 60  $F_{254}$  (Merck), вещества обнаруживали фосфоромolibденовой кислотой в этаноле. Продукты синтеза разделяли колоночной хроматографией на силикагель L 40/100 мкм (Chemapol).

Синтезы с использованием металлоорганических реагентов проводили в атмосфере аргона в сухих реакторах, прогретых предварительно пламенем. Для синтезов применяли абсолютные растворители: тетрагидрофуран перегоняли над  $LiAlH_4$ , *m*-гексан — над металлическим натрием, диметилсульфоксид дважды перегоняли в вакууме при  $65^\circ C$  над  $CaH_2$ .

1-Октин-3-ол и 1-нонин-3-ол готовили из 1-гексанола и 1-гептанола реакцией с  $HC\equiv CMgBr$  по [28] и блокировали в тетрагидропиранильные производные (II) и (III) соответственно. Этиленовый кеталь эндо-2,3-эпоксибицикло[3.2.0]гептан-6-она (I) готовили по методу [4].

2-Экзо-(3'-гидрокси-1'-октинил)-3-эндо-гидроксибицикло[3.2.0]гептан-6-он (VIIa/б) и 2-эндо-гидрокси-3-экзо-(3'-гидрокси-1'-октинил)бицикло[3.2.0]гептан-6-он (Xa/б). К раствору 4,4 г (21 ммоль) 3-(2-тетрагидропиранилокси)окт-1-ина (II) в 25 мл THF при  $-78^\circ C$  в аргоне добавляли 13 мл (21 ммоль) 1,6 н. *n*-бутиллития, перемешивали 10 мин, добавляли 2,7 мл  $BF_3 \cdot Et_2O$  (Fluka) в 3 мл THF и перемешивали еще 10 мин. К полученному реагенту добавляли 1,8 г (11 ммоль) этиленового кетала 2,3-эндо-эпокси-бицикло[3.2.0]гептан-6-она (I) в 10 мл THF. Реакционную смесь перемешивали 30 мин при  $-78^\circ C$  и обрабатывали 40 мл насыщенного раствора  $NH_4Cl$ . После добавления 20 мл раствора NaCl продукт экстрагировали эфиром, эфирную вытяжку промывали 9% раствором  $NaHCO_3$ , насыщенным раствором NaCl и сушили  $Na_2SO_4$ . После отгонки растворителя остаток растворяли в 90 мл ацетонитрила, добавляли 50 мл 1 н. раствора  $H_2SO_4$  и перемешивали в течение 1 сут. Затем раствор нейтрализовали 9% раствором  $NaHCO_3$ , ацетон отгоняли, водный раствор экстрагировали эфиром, эфирную вытяжку промывали насыщенным раствором NaCl и сушили  $Na_2SO_4$ . Соотношение изомеров (VIIa/б) и (Xa/б) определяли с помощью ВЭЖХ [13].

После отгонки растворителей продукт осушали и разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (бензол — ацетон в градиенте от 10:2 до 10:3). Чистого кетондиола (VIIa/б) получили 0,55 г ( $R_f$  0,29), смеси изомеров (VIIa/б) и (Xa/б) — 0,5 г и чистого соединения (Xa/б) ( $R_f$  0,21, бензол — ацетон, 10:3) — 0,26 г. Общий выход 47%.

2-Экзо-(3'-гидрокси-1'-нонинил)-3-эндо-гидрокси-бицикло[3.2.0]гептан-6-он (IVa/б) и 2-эндо-гидрокси-3-экзо-(3'-гидрокси-1'-нонинил)бицикло[3.2.0]гептан-6-он (XIa/б). В условиях синтеза соединений (VIIa/б) и (Xa/б) из 8,9 г 3-(2-тетрагидропиранилокси)-1-нонина (III), 26 мл 1,6 н. *n*-бутиллития, 5,1 мл  $BF_3 \cdot Et_2O$  и 3,3 г эндо-2,3-эпокси-бицикло[3.2.0]гептан-6-она (I) после разделения изомеров и очистки на силикагеле получили 1,2 г чистого соединения (IXa/б) ( $R_f$  0,14), 0,9 г смеси соединений (IXa/б) и (XIa/б) и 0,8 г чистого вещества (XIa/б) ( $R_f$  0,07, бензол — ацетон, 10:3). Общий выход 50%.

2-Экзо-(3' $\alpha$ -гидрокси-(1'E)-октенил)-3-эндо-гидрокси-бицикло[3.2.0]гептан-6-он (XIVa) и 2-экзо-(3' $\beta$ -гидрокси-(1'E)-октенил)-3-эндо-гидрокси-бицикло[3.2.0]гептан-6-он (XIVб). В установке Дип-Старк 250 мг кетондиола (VIIa/б) растворяли в 20 мл бензола, добавляли 256 мг этиленгликоля и 1–2 мг *n*-толуолсульфокислоты. Смесь кипятили 3 ч при  $80^\circ C$ , охлаждали до комнатной температуры, промывали 5% раствором  $NaHCO_3$  и насыщенным раствором NaCl. После сушки над  $Na_2SO_4$  растворитель отгоняли, продукт растворяли в 8 мл THF и добавляли к 75 мг  $LiAlH_4$  в 6 мл THF. Реакционную смесь перемешивали 3 ч при  $70^\circ C$ . После охлаждения реакцион-



ной смеси до комнатной температуры добавляли 3 мл этилацетата, перемешивали 0,5 ч и гидролизovali добавлением 5 мл насыщенного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Осадок отфильтровывали, к фильтрату добавляли 10 мл этилацетата, промывали водой, насыщенным раствором  $\text{NaCl}$  и сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После удаления растворителя продукт обрабатывали смесью 10 мл ацетонитрила и 5 мл 0,2 н. раствора  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Полученный раствор перемешивали 24 ч при комнатной температуре, нейтрализовали 0,2 н. раствором  $\text{NaHCO}_3$ , при пониженном давлении отгоняли ацетонитрил, добавляли 20 мл воды и экстрагировали этилацетатом ( $4 \times 10$  мл). Полученную вытяжку промывали насыщенным раствором  $\text{NaCl}$  и сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После отгонки этилацетата получили 195 мг сырой смеси изомеров (XIVa) и (XIVб). Смесь разделяли по методу [14]. Получили 94 и 93 мг соединений (XIVa) и (XIVб) соответственно. Выход составляет 74%.

(5E)-9a-Деокса-13,14-дегидропростагландин  $I_2$  (XV) и (5Z)-9a-деокса-13,14-дегидропростагландин  $I_2$  (XVI). Смесь 400 мг (9,1 ммоль) 57% дисперсного гидрида натрия в минеральном масле (Fluka) промывали трижды под аргоном *n*-гексаном, остаток упаривали досуха, добавляли 11 мл DMSO, перемешивали 1 ч при 65–70° С и охлаждали до 20° С. При перемешивании добавляли 2,1 г (4,56 ммоль) 4-карбоксібutilтрифенилфосфонийбромид. Реакционную смесь темно-красного цвета перемешивали 30 мин при 20° С. Затем добавляли раствор 300 мг кетондиола (VIIa/б) в 2 мл THF и смесь перемешивали 20 ч, после чего гидролизovali водой. Раствор подкисляли 1 н.  $\text{NaHSO}_4$  до pH 3 и экстрагировали эфиром. Эфирные вытяжки соединили и экстрагировали трижды 1 н.  $\text{NaOH}$ . Щелочные вытяжки соединили, подкисляли 1 н.  $\text{NaHSO}_4$  до pH 3 и снова экстрагировали эфиром. Эфирные вытяжки соединили, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель удаляли. (E)- и (Z)-изомеры разделяли и очищали хроматографией на силикагеле, используя градиентное элюирование смесью бензол – ацетон в соотношении от 2 : 1 к 1 : 1 с добавлением воды до насыщения. Получили 52 мг соединения (XV) ( $R_f$  0,48, бензол – ацетон – метанол. 10 : 5 : 1), 102 мг смеси соединений (XV) и (XVI) и 40 мг соединения (XVI) ( $R_f$  0,46, бензол – ацетон – метанол, 10 : 5 : 1). Общий выход 48%.

(5E)-9a-Деокса-13,14-дегидро-20a-гомопростагландин  $I_2$  (XVII) и (5Z)-9a-деокса-13,14-дегидро-20a-гомопростагландин  $I_2$  (XVIII). В условиях синтеза соединений (XV) и (XVI) из 250 мг дисперсного  $\text{NaH}$ , 1,6 г 4-карбоксібutilтрифенилфосфонийбромид и 200 мг кетондиола (IX) получили 12 мг соединения (XVII) ( $R_f$  0,22, бензол – ацетон – вода, 7 : 3 : 0,6), 34 мг смеси продуктов (XVII) и (XVIII), 12 мг вещества (XVIII) ( $R_f$  0,1, бензол – ацетон – вода, 7 : 3 : 0,6). Общий выход 23%.

(5E)-9a-Деокса-13,14-дегидро-1a,20a-дигомопростагландин  $I_2$  (XIX) и (5Z)-9a-деокса-13,14-дегидро-1a,20a-дигомопростагландин  $I_2$  (XX). В условиях синтеза соединений (XV) и (XVI) из 200 мг дисперсного  $\text{NaH}$ , 1,05 г 5-карбоксібutilтрифенилфосфонийбромид и 150 мг кетондиола (IX) получили 31 мг соединения (XIX) ( $R_f$  0,52), 56 мг смеси соединений (XIX) и (XX), 30 мг соединения (XX) ( $R_f$  0,56, бензол – ацетон – метанол, 10 : 5 : 1).

(5E)-9a-Деоксапростагландин  $I_2$  (XXIII) и (5Z)-9a-деоксапростагландин  $I_2$  (XXIV) готовили и разделяли по методике [14].

(5E)-9a-деокса, 11-дезоксидеокса-11β-(3'-гидроксидеокса-1'-октил)-12α-гидроксидеокса-13,14,15,16,17,18,19,20-октанопростагландин  $I_2$  (XXI) и (5Z)-9a-деокса, 11-дезоксидеокса-11β-(3'-гидроксидеокса-1'-октил)-12α-гидроксидеокса-13,14,15,16,17,18,19,20-октанопростагландин  $I_2$  (XXII). В условиях синтеза соединений (XV) и (XVI) из 270 мг кетондиола (X) получили 30 мг соединения (XXI) ( $R_f$  0,64), 30 мг смеси веществ (XXI) и (XXII) в 22 мг чистого соединения (XXII) ( $R_f$  0,55, бензол – ацетон – метанол, 10 : 5 : 1).

(5E)-9a-деокса-1a,1b-дигомопростагландин  $I_2$  (XXV) и (5Z)-9a-деокса-1a,1b-дигомопростагландин  $I_2$  (XXVI). В условиях синтеза соединений (XV) и (XVI) из 150 мг кетондиола (XIVa), используя 6-карбоксібutilтрифенилфосфонийбромид (т. пл. 185–187° С), получили 180 мг сырого продукта. Смесь веществ (XXV) и (XXVI) разделяли на силикагеле, элюируя смесью бензол – ацетон в градиенте от 10 : 6 до 10 : 8. Получили 23 мг соединения (XXV) ( $R_f$  0,53, бензол – ацетон – изопропанол, 10 : 3 : 2). Общий выход реакции 47%.

Методика исследования антиагрегационной активности аналогов простагландина. Исследуемые соединения растворяли в 96% этаноле, в диметилсульфоксиде или в 0,05 М трис-буфере (pH 7,5) в виде натриевой соли до концентрации 10 мг/мл. Непосредственно перед измерением делали необходимое разбавление 0,05 М трис-буфером (pH 7,5) таким образом, чтобы конечная концентрация органического растворителя в плазме не превышала 1%.

Использовали цитратную кровь (1 часть 3,8% раствора цитрата натрия на 9 частей крови) кроликов весом 2–4 кг. Для получения плазмы, богатой тромбоцитами, кровь центрифугировали 20 мин при 160g при 20° С. Плазму, бедную тромбоцитами, получали центрифугированием нижнего слоя при 1400g в течение 20 мин. Богатую тромбоцитами плазму разводили при необходимости бедной тромбоцитами плазмой того же кролика до концентрации в среднем 400 000 тромбоцитов в 1 мкл. Агрегацию тромбоцитов исследовали по методу Борна [23] при постоянном перемешивании плазмы при 37° С. В качестве агрегирующего агента использовали ADP (Serva) в физиологическом растворе, подбирая наименьшую концентрацию (как правило, 10 мкМ), способную вызывать необратимую агрегацию тромбоцитов. За 1 мин до добавления ADP в кювету агрегометра добавляли аликвоты растворов аналогов простагландина. Степень ингибирования агрегации рассчитывали по изменению амплитуды агрегационной кривой по сравнению с контрольным ответом плазмы на ADP.

1. *Moncada S., Gryglewsky R., Bunting S., Vane J. R.* // *Nature*. 1976. V. 263. P. 663–665.
2. *Bartmann W., Beck G.* // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1982. V. 21. P. 751–776.
3. *Floché L., Böhlke H., Frankus E., Kim S.-M. A., Lintz W., Locshen G., Michel G., Müller B., Schneider J., Seipp U., Vollenberg W., Wilsman K.* // *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1983. B. 33. № 9. S. 1240–1248.
4. *Cave R., Howard C. C., Klinkert G., Newton R. F., Reynolds D. P., Wadsworth A. H., Roberts S.* // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*. 1979. № 12. P. 2954–2958.
5. *O-Yang C., Kertesz D. Y., Kluge A. F., Kuenzler P., Tsung-tsi Li, Marx M. M., Bruno Y. J., Li-feng Chang.* // *Prostaglandins*. 1984. V. 27. № 6. P. 851–863.
6. *Jamaguchi M., Hirao I.* // *Tetrahedron Lett.* 1983. V. 24. № 4. P. 391–394.
7. *Eis M. Y., Wrohel Y. E., Ganem B.* // *J. Org. Chem.* 1984. V. 49. P. 3693–3694.
8. *Lopp M., Parve O., Lõhtus M., Müraus A., Pals A., Välimäe T., Lille Ü.* // *Abstr. of Papers ESOC IV, Aix-Provence (France)*. 1985. OC-29.
9. *Парве О., Пальс А., Лыхтус М., Вялимяэ Т., Лопп М., Лилле Ю.* // *Изв. АН ЭССР. Химия*. 1985. Т. 34. № 4. С. 285–291.
10. *Newton R. F., Reynolds D. P., Crossland N. M., Kelly D. R., Roberts S. M.* // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1979. № 16. P. 683–684.
11. *Matthews R. S., Eickhoff D. J.* // *J. Org. Chem.* 1985. V. 50. № 20. P. 3923–3925.
12. *Newton R. F., Roberts S. M.* // *Tetrahedron*. 1980. V. 36. № 15. P. 2163–2196.
13. *Лыхтус М., Парве О., Мюраус А., Кангер Т., Лопп М., Лилле Ю.* // *Изв. АН ЭССР. Химия*. 1986. Т. 35. № 3. С. 197–204.
14. *Парве О., Пальс А., Лыхтус М., Вялимяэ Т., Лопп М., Лилле Ю.* // *Изв. АН ЭССР. Химия*. 1985. Т. 34. № 4. С. 276–284.
15. *Cooper G. F., Fried J.* // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 1973. V. 70. № 5. P. 1579–1584.
16. *Lindeman L. P., Adams J. Q.* // *Anal. Chem.* 1971. V. 43. № 10. P. 1245–1253.
17. *Nokami Y., Ono T., Nakagawa S., Wanatayashi S.* // *Chem. Lett.* 1983. P. 1251–1252.
18. *Пехк Т., Вялимяэ Т., Самель Н., Лопп М., Лилле Ю., Липпмаа Э.* // *Изв. АН ЭССР. Химия*. 1982. Т. 31. № 2. С. 85–90.
19. *Lõhtus M., Parve O., Müraus A., Lopp M., Lille Ü.* // *Proc. Acad. Sci. ESSR, Chem.* 1986. V. 35. № 1. P. 55–62.
20. *Välimäe T., Pehk T., Lippmaa E., Lopp M., Lille Ü.* // *Proc. Acad. Sci. ESSR, Chem.* 1986. V. 35. № 3. P. 155–192.
21. *Rossi R., Carpita A., Quirici M., Veracini C. A.* // *Tetrahedron*. 1982. V. 38. № 5. P. 635–645.
22. *Буркерт У., Эллинджер Н.* Молекулярная механика. М.: Мир, 1986.
23. *Born G. V. R.* // *Nature*. 1960. V. 194. P. 927–929.
24. *Whittle B. J. R., Moncada S.* // *Circulation*. 1985. V. 72. № 6. P. 1219–1225.
25. *Fried J., Barton J.* // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 1977. V. 74. № 6. P. 2199–2203.
26. *Pat. DE 2, 922, 110.*
27. *Gandolji C. A., Gryglewski R. J.* // *Pharmacol. Res. Commun.* 1978. V. 10. № 10. P. 805–896.
28. *Данилова Н. А., Мифрахов М. С., Лопп М. И., Лилле Ю. Э., Толстиков Г. А.* // *Докл. АН СССР*. 1984. Т. 273. С. 620–622.

Поступила в редакцию  
17.III.1987

SYNTHESIS AND ANTIAGGREGATIVE ACTIVITY  
OF PROSTACYCLIN ANALOGUES. I. BICYCLO[3.2.0]HEPTANE  
ANALOGUES

LOPP M., MÜRAUS A., PARVE O., VÄLIMÄE T.\*,

LOPP A., LILLE Ü.

*Institute of Chemistry; \*Institute of Chemical Physics and Biophysics,  
Academy of Sciences of the Estonian SSR, Tallinn*

Bicyclo[3.2.0]heptane analogues of prostacyclin were synthesized starting from 2,3-epoxy-bicyclo[3.2.0]heptane-6-one ethylene ketale by means of alkylydolithium – BF<sub>3</sub>-reagents and Wittig reaction. The regioselectivity of the oxirane ring opening reaction is 3:2 and stereoselectivity of Wittig olefinization is 1:1. The synthesised compounds were identified by <sup>13</sup>C NMR spectra. The antiaggregative activity of the prostacyclin analogues on rabbit blood platelets was 10<sup>-3</sup>–10<sup>-4</sup> of the activity of PGE<sub>1</sub>, the isomers with (E)-double bond in α-chain being by an order more active than the (Z)-isomers. Elongation of the α- and ω-side chain by one carbon atom gives 2–4 fold increase of the activity. Bicyclo[3.2.0]heptane analogues of prostacyclin represent simple and readily obtainable models for elucidation of structure-activity relationship among prostacyclin analogues.