



УДК 547.514.47'.455.623'

© 1992 г.

Г. П. Соколов, И. Я. Каула, Я. Ф. Фрейманис,  
И. В. Туровский, М. П. Гаварс

ТОТАЛЬНЫЙ СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ПРОСТАГЛАНДИНОВ  
XXXI \*. СИНТЕЗ ПИРАНИЛИРОВАННЫХ И  
ГЛИКОЗИДИРОВАННЫХ  
 $\omega$ -ГИДРОКСИАЛКИЛОВЫХ ЭФИРОВ  
11-ДЕЗОКСИПРОСТАГЛАНДИНА E<sub>1</sub>

*Институт органического синтеза Латвийской АН, Рига*

Сопоставлены четыре метода синтеза модельных гликозидов с 11-дезоксипростагландином E<sub>1</sub> и промежуточной полиметиленовой цепочкой в качестве агликона. Метод нуклеофильного замещения между калиевой солью простагландина (PG) и  $\omega$ -иодалкилгликозидами наиболее перспективен.

В исследованиях по синтезу псевдолипидов типа PG-COO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR было показано [1, 2], что такие производные 11-дезоксипростагландина E<sub>1</sub>, как его  $\omega$ -иодалкиловые эфиры с двумя-тремя метиленовыми звеньями и 3-иод-2-ацетилокси (или пальмитилокси)-пропиловые эфиры не взаимодействуют с серебряными солями дизамещенных фосфатов вообще или реакция каким-то образом искажается. Синтез успешно осуществим лишь при удлинении эфирной метиленовой цепи до n=4, 5. При попытке [3] получения простагландиновых 1,3-диацилатов глицерина исходя из (2R)-1,3-диiodпропан-2-олов и 2 экв. калиевой соли 11-дезоксипростагландина E<sub>1</sub> (II) образовались лишь вышеназванные моноэфиры, а также (в результате отщепления одной молекулы иодистого водорода) виниловые эфиры PG. В дополнительных опытах было найдено, что при взаимодействии 1,3-диiodпропана с 2 экв. соединения (II) образуется лишь 18,4% моноэфира, а с 1,5-диiodпентаном — 21% дипростагландинового эфира пентана и 45% моноэфира. Все это наводит на мысль о возможных стерических препятствиях, создаваемых молекулой PG в реакциях этерификации, влияние которых уменьшается при удлинении промежуточной полиметиленовой цепи.

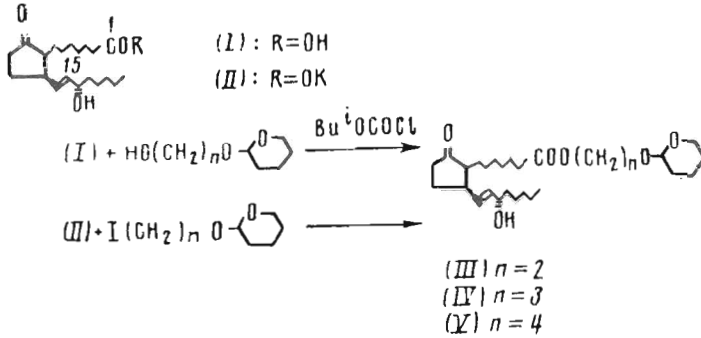
В связи с этим было интересно проверить возможность образования таких алкиловых эфиров простагландина, где в  $\omega$ -положении алкоксигруппы находились бы другие весьма большие по объему остатки циклических соединений, например тетрагидропирана или ацетилированной глюкозы.

С целью получения  $\omega$ -пиранилоксиалкиловых эфиров кислоты (I) использовали метод смешанных ангидридов и метод нуклеофильного замещения ее калиевой соли (II) галоидными алкилами (схема 1).

Выход соединений (III) — (V), полученных по первому методу, был весьма низок (12—19%), в то время как по второму достигал соответственно 21,4, 35,4 и 54,5%. Таким образом, с удлинением полиметиленовой цепи выход эфиров (III) — (V) повышался, что согласуется с существенным влиянием стерического фактора на реакционную способность производных

\* Сообщение XXX (К. И. Диковская и др.) будет опубликовано в одном из ближайших номеров журнала «Химия гетероциклических соединений».

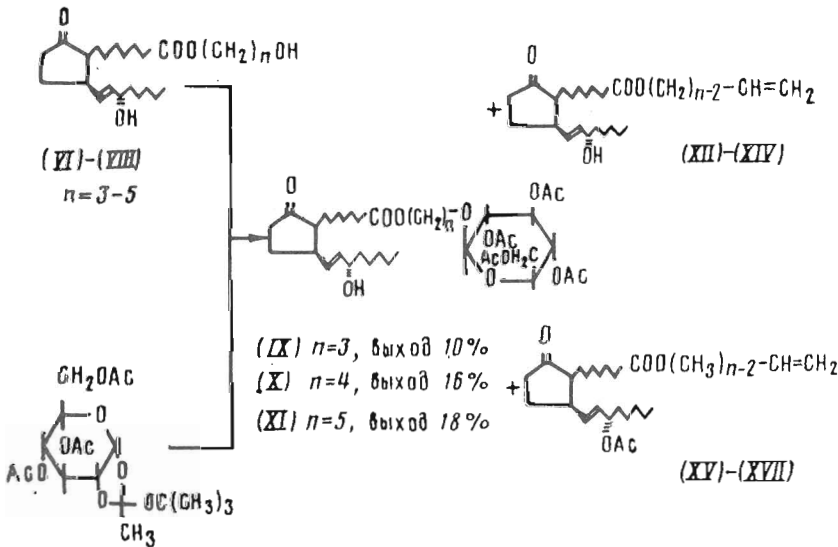
Схема 1



PG. Исходные монопиранилизащищенные спирты были получены из гликолей или ω-иодспиртов и дигидропирана. Соединения (III) — (V) могут быть рассмотрены как самые простые гликозидные аналоги ω-гидроксиполиметиленовых эфиров PG (I).

Для синтеза ω-гликозидированных эфиров PG (I) первоначально использовали реакцию взаимодействия ω-гидроксиалкиловых эфиров (VI) — (VIII) [1] с ортоэфиром ацетилированной глюкозы (схема 2). В результате этой реакции наряду с небольшим выходом целевых соединений (IX) — (XI) образовались значительные количества веществ (XII) — (XVII), появление которых обусловлено β-элиминированием и переацетилированием гидроксильных групп исходных гидроксиэфиров.

Схема 2

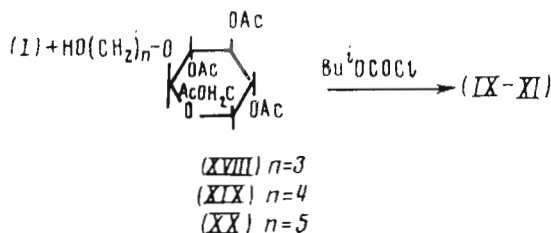


Ввиду того что выход соединений (IX) — (XI) оказался низким, были исследованы и другие методы синтеза гликозидной связи, в первую очередь способ Кенигса — Кнорра. Однако оказалось, что при взаимодействии соединений (VI) — (VIII) с α-бромтетраацетилглюкозой в присутствии окиси серебра образуются лишь следы целевых веществ (IX) — (XI); при этом значительные количества исходных соединений не вступают в реакцию.

В третьем варианте синтеза эфиров (IX) — (XI) (схема 3) применили

гликолевые моногликозиды тетраацетилглюкозы (XVIII)–(XX), полученные в реакции Кенигса – Кнорра из гликолей и ацетобромглюкозы.

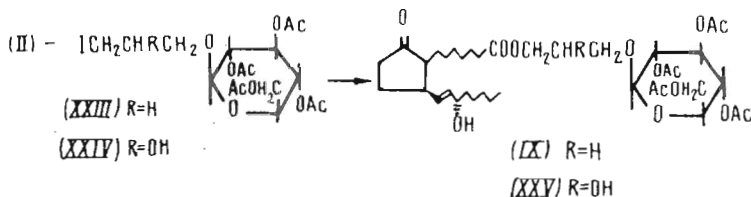
Схема 3



Оказалось, что при таком сочетании реагентов усложнялось выделение целевых продуктов из-за весьма близких подвижностей исходного соединения (I) и эфиров (IX)–(XI). Поэтому колоночной хроматографией продукта реакции первоначально выделяли хроматографически трудно разделяемую смесь соединений (I) и (IX) или (X), а затем, промывая водным раствором щелочи, получали индивидуальные целевые вещества. Выход эфиров (IX), (X) (соответственно 17 и 15%) был сравним с полученными при использовании ортоэфирного метода (схема 2), правда, в данном случае не было выявлено побочных веществ. Однако выделить соединение (XI) таким способом не удалось.

Неожиданно вполне успешным оказался четвертый метод: взаимодействие калиевой соли (II) с  $\beta$ -( $\omega$ -иодпропил)гликозидом тетраацетилглюкозы (XXIII) (схема 4). Реакция протекала без образования побочных продуктов с высоким (82%) выходом соединения (IX). Исходное соединение (XXIII) получили тозилацией гликозида (XVIII) с последующим обменом тозильной группы образовавшегося соединения (XXI) (см. «Экспер. часть») на иод.

Схема 4



Учитывая успешный синтез вещества (IX), мы пытались аналогично осуществить взаимодействие производного (II) с  $\beta$ -( $\omega$ -дезоксииодглицерил)гликозидом тетраацетилглюкозы (XXIV), полученной последовательным тозилацией и иодированием  $\beta$ -(*rac*-глицерил)тетраацетилгликозида [4]. Однако после хроматографирования продукта реакции было выделено ~50% непрореагировавших веществ (I) и (XXIV) и незначительное количество смеси двух неидентифицированных соединений, которые далее разделить не удалось.

### Экспериментальная часть

Спектры  $^1\text{H}$ -ЯМР сняты на приборе Bruker WH-360 (ФРГ) в  $\text{CDCl}_3$  с тетраметилсиланом в качестве внутреннего стандарта. Химические сдвиги приведены по шкале  $\delta$  (м.д.).

Масс-спектры бомбардировки быстрыми атомами соединений (IX)–(XI) сняты на приборе Kratos MS-50, снабженном источником ионов FAB

finF Tech. Ltd. Ионизирующий газ — аргон, матрица — 2-тиоглицерин. Масс-спектры соединений (XII) — (XVII) получена на том же приборе с прямым вводом вещества. Температура ионизационной камеры 150—250° С, энергия ионизирующих электронов 70 эВ.

Качественный состав хроматографируемых соединений и значения  $R_f$  определяли ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системах бензол — этилацетат, 7 : 3 (А), 3 : 2 (Б). Вещества обнаруживали опрыскиванием 10% раствором фосфорномолибденовой кислоты в спирте с последующим нагреванием пластинок.

Выделение и очистку продуктов осуществляли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле Lachema 40/100 мкм.

*ω*-Пиранилоксиалкиловые эфиры 11-дезоксипростагландина  $E_1$  (III) — (V) (общий метод 1). К раствору 0,4 г соединения (I) и 0,25 г триэтиламина в 30 мл ацетона, охлажденному до -5° С, прибавляли 0,32 г изобутилового эфира хлоругольной кислоты и смесь выдерживали 15 мин при 0° С. Затем добавляли предварительно приготовленный раствор 0,37 г монопиранилэтандиола-1,2 или 0,4 г монопиранилпропандиола-1,3 или 0,43 г монопиранилбутандиола-1,4 в 5 мл ацетона и 0,25 г триэтиламина. Смесь выдерживали 1 сут при 20° С. Растворитель отгоняли в вакууме. Остаток разбавляли эфиром, промывали насыщенными растворами двууглекислого натрия и хлористого натрия, высушивали сульфатом натрия и упаривали. Остаток хроматографировали на колонке с 50 г силикагеля, элюируя смесью этилацетат — бензол в градиенте этилацетата от 5 до 45%. Первыми элюировались соединения (III) — (V), затем непрореагировавшие исходные вещества.

Получили 0,067 г (12,1%) соединения (III),  $R_f$  0,32 (А), 0,1 г (17,6%) соединения (IV),  $R_f$  0,32 (А), и 0,11 г (18,8%) соединения (V),  $R_f$  0,32 (А). Спектр ПМР соединений (III) — (V): 0,87τ (3H, CH<sub>3</sub>, PG); ряд сигналов неэквивалентных протонов в областях 3,4—3,5δ и 3,77—3,87 (2H, —OCH<sub>2</sub>—, пиран и 2H, —CH<sub>2</sub>O—, Alk), 4,05—4,13 (1H, C15H, PG), 4,58τ (1H, —OCHO—, пиран), 5,53—5,65м (2H, —CH=CH—, PG).

*Эфиры (III) — (V) (общий метод 2)*. Смесь 0,34 г соединения (I) и 10 мл 0,1 М раствора KOH в метаноле упаривали в вакууме досуха. К остатку прибавляли 10 мл DMF и 0,28 г 2-иод-1-пиранилоксиэтана или 0,3 г 3-иод-1-пиранилоксипропана или 4-иод-1-пиранилоксибутана и выдерживали 1 сут при 20° С. Растворитель отгоняли в вакууме и остаток обрабатывали как в методе 1. Выход соединений, %: (III) 21,4; (IV) 35,4; (V) 54,5.

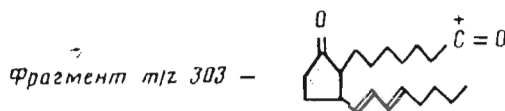
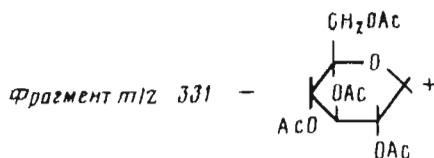
*Взаимодействие ω-гидроксиалкиловых эфиров 11-дезоксипростагландина  $E_1$  с 3,4,6-три-О-ацетил-1,2-трет-бутилортоацетил-α-D-глюкопиранозой*. Раствор 0,25 г соединения (VI), или (VII), или (VIII) [1] в 20 мл хлорбензола и 0,48 г ортоэфира глюкозы в присутствии 0,015 г перхлората 2,6-лутидиния кипятили в аппарате Сокслета с окисью алюминия I степени активности. Затем растворитель отгоняли в вакууме, остаток разбавляли хлороформом, промывали насыщенными растворами двууглекислого натрия и хлористого натрия, высушивали сульфатом натрия и упаривали. Хроматографировали на колонке с 65 г силикагеля, элюируя смесью этилацетат — бензол в градиенте этилацетата от 5 до 40%. Во всех трех случаях первоначально элюировались соответственно вещества (XV) — (XVII), затем (IX) — (XI) и (XII) — (XIV). Выход и характеристики — см. таблицу.

*(ω-Гидроксиалкил-1')-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-α-глюкопиранозид (XVIII) — (XX)*. Смесь 0,3 г 1,3-пропандиола (а), или 0,36 г 1,4-бутандиола (б), или 1,5-пентандиола (в) с 2 г безводного CaSO<sub>4</sub> и 0,68 г свежеприготовленной окиси серебра в 10 мл хлороформа перемешивали 30 мин при ~20° С. Затем прибавляли раствор 0,82 г 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-α-D-

### Характеристики соединений (IX)–(XVII)

Соединения	Выход %	$R_f$ (система Б)	Масс-спектр. $m/z$ *
IX	10	0,58	709 ( $M+H-H_2O$ ) <sup>+</sup> , 331, 303
X	16	0,58	741 ( $M+H$ ) <sup>+</sup> , 724 ( $M+2H-H_2O$ ) <sup>+</sup> , 331, 303
XI	18	0,6	737 ( $M+H-H_2O$ ) <sup>+</sup> , 331, 303
XII	14	0,4	373
XIII	40	0,41	392
XIV	25	0,43	406
XV	6	0,83	420
XVI	38	0,82	434
XVII	35	0,83	448

\* Для соединений (IX)–(XI) масс-спектр FAB;



Для соединений (XII)–(XVII) — прямой ввод вещества. приведен  $M^+$ .

глюкопиранозилбромид в 8 мл хлороформа, каталитическое количество иода и реакционную массу перемешивали 3 ч, после чего оставляли на 16 ч. Затем смесь отфильтровывали, фильтрат упаривали, остаток хроматографировали на колонке с 50 г силикагеля, элюируя смесью этилацетат — бензол в градиенте этилацетата от 10 до 60%.

Получили: а) 0,61 г (75%) соединения (XVIII), т. пл. 96–98° С,  $R_f$  0,16 (система А, тройное проявление); спектр ПМР: четыре сигнала в области 2,0–2,1 (12H,  $CH_3COO$ ), 3,65–3,75 (4H,  $C3'H_2$ ,  $C1'H$ ,  $C5H$ ), 3,95–4,05 (1H,  $C1'H$ ), 4,13–4,28, два дд (2H,  $C6H_2$ ), 4,54д (1H,  $C1H$ ), 4,95–5,25, три т (3H,  $C2H$ ,  $C3H$ ,  $C4H$ ); б) 0,45 г (53,6%) соединения (XIX), т. пл. 75–77° С,  $R_f$  0,19 (система А, тройное проявление); спектр ПМР: четыре сигнала в области 2,0–2,1 (12H,  $CH_3COO$ ), 3,65т (2H,  $C4'H_2$ ), 3,52–3,6дт и 3,88–3,95дт (2H,  $C1'H_2$ ), 3,68–3,73м (1H,  $C5H$ ), 4,14–4,28, два дд (2H,  $C6H_2$ ), 4,52д (1H,  $C1H$ ), 4,95–5,25, три т (3H,  $C2H$ ,  $C3H$ ,  $C4H$ ); в) 0,5 г (57,5%) соединения (XX), т. пл. 56–58° С,  $R_f$  0,26 (система А, тройное проявление); спектр ПМР аналогичен спектру ПМР соединения (XIX).

*Взаимодействие 11-дезоксипростагландина E<sub>1</sub> с ( $\omega$ -гидроксиалкил-1')-2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопиранозидами.* К раствору 0,34 г соединения (I) и 0,2 г триэтиламина в 25 мл ацетона, охлажденному до –5° С, прибавляли 0,27 г изобутилового эфира хлоругольной кислоты и смесь выдерживали 15 мин при 0° С. Затем прибавляли предварительно приготовленный раствор 0,41 г глюкозида (XVIII), или 0,42 г (XIX), или 0,44 г (XX) в 5 мл ацетона и 0,2 г триэтиламина. Смесь выдерживали 1 сут при ~20° С. Растворитель отгоняли в вакууме, остаток разбавляли эфиром, промывали, высушивали и вновь упаривали. Остаток хроматографировали

на колонке с 50 г силикагеля, элюируя смесью этилацетат — бензол в градиенте этилацетата от 10 до 50%. В первых двух случаях получили смесь непрореагировавшего соединения (I) и целевого вещества (IX) или (X) в виде частично кристаллизующихся масел. Их растворяли в эфире и промывали 5 мл 4% водного раствора едкого натрия, затем насыщенным раствором хлористого натрия, высушивали сульфатом натрия и эфир отгоняли. Получили соединение (IX) с выходом 17% и соединение (X) с выходом 15%. Выделить подобным образом соединение (XI) не удалось.

(3'-Тозилоксипропил-1')-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозид (XXI). К раствору 0,53 г соединения (XVIII) в 5 мл пиридина, охлажденному до -5° С, прибавляли 0,5 г *n*-толуолсульфохлорида и смесь выдерживали 3 сут при 0° С. Реакционную массу разбавляли водой, экстрагировали 3 раза хлороформом, экстракт промывали водой и насыщенным раствором двууглекислого натрия и хлороформом отгоняли. Остаток хроматографировали на колонке с 30 г силикагеля, элюируя смесью этилацетат — бензол в градиенте этилацетата от 5 до 20%. Получили 0,44 г (60%) соединения (XXI), т. пл. 82–83° С,  $R_f$  0,32 (А). Спектр ПМР: четыре сигнала в области 2,0–2,15 (12Н, СН<sub>3</sub>СОО), 2,46с (3Н, СН<sub>3</sub>), 3,55–3,62м и 3,88–3,95дт (2Н, С1'Н<sub>2</sub>), 3,64–3,7м (1Н, С5Н), 4,0–4,09дд и 4,22–4,28дд (2Н, С6Н<sub>2</sub>), 4,09–4,15м (2Н, С3'Н<sub>2</sub>), 4,43д (1Н, С1Н), 4,88–5,2, три т (3Н, С2Н, С3Н, С4Н), 7,47д и 7,78д (4Н, С<sub>6</sub>Н<sub>4</sub>).

(3'-Тозил-гас-глицерил-1')-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозид (XXII). Смесь 0,42 г (гас-глицерил-1')-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозид, 0,5 мл пиридина и 0,28 г *n*-толуолсульфохлорида в 30 мл бензола кипятили 3 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток растворяли в хлороформе, промывали водой и насыщенным раствором двууглекислого натрия, высушивали сульфатом натрия и хлороформ отгоняли. Остаток хроматографировали на колонке с 15 г силикагеля, элюируя смесью этилацетат — бензол в градиенте этилацетата от 10 до 35%. Получили 0,34 г (60%) соединения (XXII, смесь изомеров), т. пл. 107–112° С (из эфира),  $R_f$  0,11 (А). Спектр ПМР: 2,0–2,1м (12Н, СН<sub>3</sub>СОО), 2,46с (3Н, СН<sub>3</sub>), 3,68–3,88м (3Н, С5Н, С1'Н<sub>2</sub>), 3,95–4,25м (5Н, С6Н<sub>2</sub>, С3Н<sub>2</sub>, С2'Н), 4,5–4,58, два д (1Н, С1Н), 4,9–5,25м (3Н, С2Н, С3Н, С4Н), 7,47 и 7,8д (4Н, С<sub>6</sub>Н<sub>4</sub>).

(3'-Иодпропил-1')-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозид (XXIII). Смесь 0,38 г соединения (XXI) и 0,2 г иодистого натрия в 3 мл ацетона выдерживали 2 сут при ~20° С. Растворитель отгоняли, остаток экстрагировали эфиром, экстракт промывали раствором тиосульфата натрия и насыщенным раствором хлористого натрия, высушивали сульфатом натрия и эфир отгоняли. Получили 0,33 г (94%) соединения (XXIII),  $R_f$  0,52 (А).

(3'-Дезокси-3'-иод-гас-глицерил-1')-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозид (XXIV). Смесь 0,34 г соединения (XXII) и 0,27 г иодистого натрия в 5 мл ацетона кипятили 4 ч. Растворитель отгоняли, остаток экстрагировали эфиром, экстракт промывали раствором тиосульфата натрия, высушивали сульфатом натрия и эфир отгоняли. Остаток хроматографировали на колонке с 10 г силикагеля, элюируя смесью этилацетат — бензол в градиенте этилацетата от 10 до 35%. Получили 0,24 г (76%) соединения (XXIV),  $R_f$  0,28 (система А, тройное проявление). Спектр ПМР: четыре сигнала в области 2,0–2,12 (12Н, СН<sub>3</sub>СОО), 3,2–3,35м (2Н, СН<sub>2</sub>1), 3,65–3,95м (4Н, С1'Н<sub>2</sub>, С2'Н, С5Н), 4,1–4,26м (2Н, С6Н<sub>2</sub>), 4,58д (1Н, С1Н), 4,98–5,28, три т (3Н, С2Н, С3Н, С4Н).

Взаимодействие калиевой соли 11-дезоксипростагландин А<sub>1</sub> с (3'-иодпропил-1')-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозидом. Смесь 0,34 г соединения (I) и 10 мл 0,1 М раствора КОН в метаноле упаривали в вакууме досуха. К остатку добавляли 10 мл DMF и 0,52 г соединения (XXIII), смесь выдерживали 1 сут при ~20° С. Растворитель отгоняли

в вакууме, остаток растворяли в хлороформе, раствор промывали и высушивали сульфатом натрия, затем вновь упаривали. Остаток хроматографировали на колонке с 20 г силикагеля, элюируя смесью этилацетат — бензол в градиенте этилацетата от 10 до 45%. Получили 0,6 г (82,2%) соединения (IX),  $R_f$  0,6 (Б). Спектр ПМР: 0,9т (3H, CH<sub>3</sub>), четыре сигнала в области 2,0–2,1 (12H, CH<sub>2</sub>COO), 3,52–3,6дт и 3,92–3,99дт (2H, C1'H<sub>2</sub>), 3,69–3,74м (1H, C5H), 4,07–4,17м (4H, C3'H<sub>2</sub>, C15H PG, C6H), 4,23–4,3дд (1H, C6H), 4,5д (1H, C1H), 4,95–5,23, три т (3H, C2H, C3H, C4H), 5,55–5,65м (2H, —CH=CH—).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Соколов Г. П., Каула И. Я., Фрейманис Я. Ф., Гаварс М. П. // Биоорганич. химия. 1987. Т. 13. № 5. С. 670–678.
2. Соколов Г. П., Гаварс М. П., Фрейманис Я. Ф. // Журн. орган. химии. 1988. Т. XXIV. № 12. С. 2553–2557.
3. Соколов Г. П., Туровский И. В., Фрейманис Я. Ф. // Биоорганич. химия. 1989. Т. 15. № 5. С. 690–697.
4. Башкагова А. И., Смирнова Г. В., Шеец В. И., Евстигнеева Р. П. // Журн. орган. химии. 1971. Т. VII. № 8. С. 1644–1652.

Поступила в редакцию  
11.III.1991

После доработки  
27.VI.1991

**G. P. SOKOLOV, I. KAULA, J. FREIMANIS, I. TUROVSKIS, M. GAVARS**  
**THE TOTAL SYNTHESIS AND PROPERTIES OF PROSTAGLANDINS.**  
**XXXI. SYNTHESIS OF PYRANYLATED AND GLYCOSIDATED**  
 **$\omega$ -OXYALKYL ETHERS OF 11-DEOXYPROSTAGLANDIN E<sub>1</sub>**

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

Four methods of the synthesis of model glycosides with 11-deoxyprostaglandin E<sub>1</sub> and a connecting polymethylene chain as the aglycone are compared. Interaction of potassium salt of prostaglandin PG with  $\omega$ -iodoalkylglycosides is the most promising approach.