



УДК 577.175.057

СИНТЕЗ ФОСФАТОВ ДЛИННОЦЕПОЧЕЧНЫХ ω-ГИДРОКСИАЛКИЛОВЫХ ЭФИРОВ 11-ДЕЗОКСИПРОСТАГЛАНДИНА E₁

© 2002 г. Г. П. Соколов[#], И. В. Туровский, Э. Лукевиц

Латвийский институт органического синтеза, Рига, LV-1006, ул. Айзкрауклес, 21, Латвия

Поступила в редакцию 14.02.2001 г. Принята к печати 07.05.2001 г.

Для изучения проницаемости бислойных мембран синтезированы [ди(*n*-метилбензил)]фосфаты ω-гидроксиалкиловых эфиров 11-дезоксипростагландина E₁ на основе дизамещенных производных 1,10-декана и 1,22-докозана.

Ключевые слова: декан; докозан; 11-дезоксипростагландин E₁.

В предыдущей работе [1] описан синтез фосфата ω-гидроксипентилового эфира 11-дезоксипростагландина E₁ (**Ia**). Учитывая важность изучения проницаемости бислойных мембран для соединений этого класса, мы осуществили синтез аналогичных веществ с длинными эфирными цепочками *n* = 10 (**Iб**) и *n* = 22 (**Iв**).

В качестве исходных соединений в описываемом синтезе были использованы диэтиловые эфиры (**II**), (**III**) себаценовой (*n* = 10) и α,ω-эйкозандикарбоновой (*n* = 22) кислот, которые восстанавливали алюмогидридом лития в соответствующие α,ω-гликоли (**IV**) и (**V**). Необходимо отметить, что получить моноэфиры 11-дезоксипростагландина E₁ с использованием гликолей (**IV**) и (**V**) описанными в работе [1] методами не удалось. Поэтому взаимодействием гликолей (**IV**) и (**V**) с хлористым тиоилом в пиридине были получены 1,10-дихлордекан (**VI**) и 1,22-дихлордокозан (**VII**), которые обработкой йодистым натрием превращали в соответствующие диодиды (**VIII**) и (**IX**).

Взаимодействием последних с калиевой солью 11-дезоксипростагландина E₁ (**X**) синтезированы с выходами 50 и 40%, соответственно, ω-йодалкиловые эфиры (**XI**) и (**XII**), из которых с помощью серебряной соли [ди(*n*-метилбензил)]фосфата [1] были получены эфиры (**XIII**) и (**XIV**) (схема).

Незамещенные фосфаты (**Iб**) и (**Iв**), ввиду их неустойчивости при длительном хранении, получают непосредственно перед испытаниями обработкой дибензиловых эфиров (**XIII**) и (**XIV**) сухим хлористым водородом в растворе хлороформа [1].

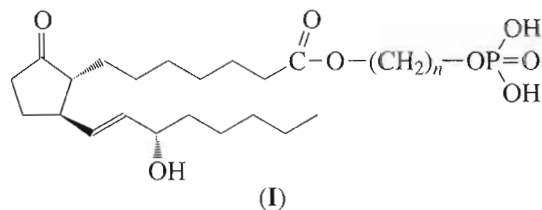
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ¹H-ЯМР сняты на приборе Bruker-WH 90 МГц в CDCl₃ с гексаметилдисилоксаном в качестве внутреннего стандарта. Химические сдвиги приведены в шкале δ, м.д. относительно Me₄Si.

Выделение и очистку продуктов осуществляли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 100/250 мкм (Lachema, Чехословакия) в системе этилацетат–бензол. Состав продуктов реакции определяли методом ТСХ на пластинках Silufol (Чехословакия) в системе этилацетат–бензол, 2 : 5, вещества обнаруживали опрыскиванием 10% раствором фосфорномолибденовой кислоты в спирте с последующим нагреванием.

В работе использовали диэтиловый эфир себаценовой кислоты (**II**) (Химреактивкомплект, СССР), который перед употреблением очищали перегонкой, и серебряную соль [ди(*n*-метилбензил)]фосфата, полученную по прописи, приведенной в работе [1].

Диэтиловый эфир α,ω-эйкозандикарбоновой кислоты (III). Раствор 3.7 г (10 ммоль) α,ω-эйкозандикарбоновой кислоты и 0.5 г (3.4 ммоль) *n*-толуолсульфокислоты в 20 мл абсолютного этанола и 15 мл бензола кипятили с насадкой Дина–Старка в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли эфиром, промывали водой, насыщенными

а) *n* = 5; б) *n* = 10; в) *n* = 22

[#] Автор для переписки (тел.: (10371) 755-18-22; эл. почта: sinta@osi.lv).

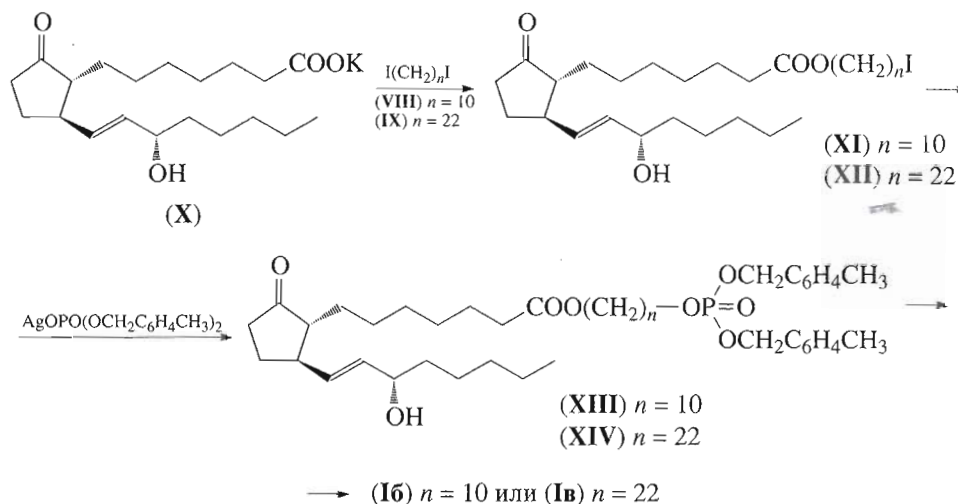


Схема.

ми растворами двууглекислого натрия и хлористого натрия, высушивали сульфатом натрия и упаривали. Получали 3.5 г (82%) кристаллического эфира (III), т. пл. 55–56°C (из метанола), 1H -ЯМР: 1.1–1.8 (42H, м, CH_2 , CH_3), 2.22 (4H, т, J 7 Гц, CH_2), 4.02 (4H, к, J 7 Гц, CH_2O).

1,10-Декандиол (IV) и 1,22-докозандиол (V). К охлажденной льдом суспензии 0.2 г (5.26 ммоль) алюмогидрида лития в 20 мл эфира при перемешивании прибавляли 1.03 г (4 ммоль) диэфира (II) или 1.6 г (3.7 ммоль) диэфира (III). Смесь кипятили в течение 1 ч, охлаждали, прибавляли 2–3 мл 10% раствора хлористого аммония и упаривали досуха. Сухой остаток переносили в аппарат Сокслета и экстрагировали гликоль (IV) бензолом, а гликоль (V) – толуолом.

При охлаждении из бензольного раствора осаждались кристаллы гликоля (IV), 0.6 г (86%), т. пл. 70–75°C, лит. [2] т. пл. 72–75°C.

Из толуольного раствора осаждались кристаллы гликоля (V), 1.2 г (86%), т. пл. 104–105°C [3], 1H -ЯМР: 1.0–1.7 (40H, м, CH_2), 3.55 (4H, т, J 6 Гц, OCH_2).

1,10-Дихлордекан (VI) и 1,22-дихлордокозан (VII). К охлажденному до 0°C раствору 0.35 г (2 ммоль) диола (IV) или 0.34 г (1 ммоль) диола (V) в 0.16 мл пиридина по каплям при перемешивании прибавляли 0.6 мл хлористого тионила для получения дихлорида (VI) или 0.3 мл для получения дихлорида (VII) и оставляли на 1 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь кипятили 1 ч, охлаждали, прибавляли 2 мл воды, экстрагировали эфиром, экстракт промывали водой, растворами двууглекислого натрия и хлористого натрия, сушили сульфатом натрия и растворитель упаривали. Получали 0.36 г (83%) дихлорида (VI) в виде густой жидкости, R_f 0.79, застывающей при 15°C, лит. [4] т. пл. 15.6°C или

0.3 г (87%) кристаллического дихлорида (VII), т. пл. 63–64°C (из ацетона), 1H -ЯМР: 0.95–2.0 (40H, м, CH_2), 3.44 (4H, т, J 6 Гц, $ClCH_2$).

1,10-Дийоддекан (VIII) и 1,22-дийоддокозан (IX). Смесь 0.36 г (1.7 ммоль) дихлорида (VI) или 0.3 г (0.8 ммоль) дихлорида (VII), 10–20 мл ацетона и 1 г йодистого натрия нагревали в автоклаве при 125°C в течение 6–8 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли эфиром, промывали и высушивали как описано выше. После упаривания эфира получали 0.42 г (62%) дийодида (VIII) в виде густой жидкости, R_f 0.76, которая застывала и плавилась при 30°C, лит. [5] т. пл. 30°C или 0.32 г (71%) кристаллического дийодида (IX), т. пл. 66–68°C (из ацетона), 1H -ЯМР: 0.95–2.0 (40H, м, CH_2), 3.1 (4H, т, J 7 Гц, ICH_2).

ω -Йод-*n*-дециловый эфир (XI) и ω -йод-*n*-докозиловый эфир (XII) 11-дезоксипростагландина E₁. Раствор 0.34 г (1 ммоль) 11-дезоксипростагландина E₁ (X) в 10 мл 0.1 М гидроксида калия в метаноле упаривали в вакууме досуха. К остатку прибавляли 10–20 мл DMF и 0.40 г (1 ммоль) дийодида (VIII) или 0.56 г (1 ммоль) дийодида (IX) и оставляли при комнатной температуре на 1 сут. Затем растворитель упаривали досуха, а остаток растворяли в эфире. Эфирный раствор промывали и высушивали как описано выше. Остаток, полученный после упаривания, хроматографировали на колонке с 20 г силикагеля. Получали 0.30 г (50%) соединения (XI) в виде густого масла, R_f 0.35, 1H -ЯМР: 0.81 (3H, т, J 7 Гц, CH_3), 1.0–2.4 (42H, м, CH_2 , CH), 3.1 (2H, т, J 7 Гц, ICH_2), 4.0 (3H, м, OCH_2 , H15), 5.33 (2H, м, $CH=CH$) или 0.31 г (40.4%) соединения (XII), густое масло, R_f 0.41, 1H -ЯМР: 0.81 (3H, т, J 7 Гц, CH_3), 1.0–2.4 (66H, м, CH_2 , CH), 3.1 (2H, т, J 7 Гц, ICH_2), 4.0 (3H, м, OCH_2 , H15), 5.33 (2H, м, $CH=CH$).

ω -[Ди(*n*-метилбензил)]фосфат ω -гидрокси-*n*-децилового эфира (XIII) и ω -[ди(*n*-метилбензил)]фосфат ω -гидрокси-*n*-докозилового эфира (XIV) 11-дезоксипроستاгландин E₁. Смесь 0.3 г (0.5 ммоль) соединения (XI) или 0.31 г (0.4 ммоль) соединения (XII) в 3–5 мл бензола и 0.2 г (0.5 ммоль) серебряной соли [ди(*n*-метилбензил)]фосфата кипятили 5 ч и после охлаждения наносили на колонку с 20 г силикагеля. В результате хроматографирования получали 0.15 г (38%) фосфата (XIII) в виде густого, малоподвижного, некристаллизующегося вещества, *R*_f 0.21, ¹H-ЯМР: 0.81 (3H, т, *J* 7 Гц, CH₃), 1.0–2.4 (42H, м, CH₂, CH), 3.8–4.1 (5H, м, OCH₂, H15), 4.9 (4H, д, *J* 7.6 Гц, OCH₂C₆H₄), 5.50 (2H, м, CH=CH), 7.01 (8H, м, C₆H₄) или 0.13 г (35%) фосфата (XIV) в виде гус-

того, малоподвижного масла, *R*_f 0.23, ¹H-ЯМР: 0.81 (3H, т, *J* 7 Гц, CH₃), 1.0–2.4 (66H, м, CH₂, CH), 3.8–4.1 (5H, м, OCH₂, H15), 4.93 (4H, д, *J* 7.6 Гц, OCH₂C₆H₄), 5.50 (2H, м, CH=CH), 7.01 (8H, м, C₆H₄).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Соколов Г.П., Каула И.Я., Фрейманис Я.Ф., Гаварс М.П. // Биоорган. химия. 1987. Т. 13. С. 670–678.
2. Синтезы органических препаратов. Сб. 2. М.: ИЛ, 1949. С. 170–172.
3. Русакова Е.Е., Себякина Ю.Л., Волкова Л.В., Евстигнеева Р.П. // Журн. орг. химии. 1984. Т. 20. С. 279–282.
4. Huber W.F. // J. Am. Chem. Soc. 1951. V. 73. P. 2730–2733.
5. Onda M. // J. Pharm. Soc. Japan. 1954. V. 74. P. 911–914.

The Synthesis of Phosphates of Long-Chain ω -Hydroxyalkyl Esters of 11-Deoxyprostaglandin E₁

G. P. Sokolov[#], I. V. Turovskii, and E. Lukevits

[#]Phone (10371) 755-1822; e-mail: sinta@osi.lv

Latvian Institute of Organic Synthesis, ul. Aizkraukles 21, Riga, LV-1006 Latvia

Di(*p*-methylbenzyl) phosphates of ω -hydroxyalkyl esters of 11-deoxyprostaglandin E₁ were synthesized from disubstituted 1,10-decane and 1,22-docosane derivatives for studying permeability of bilayer membranes. The English version of the paper: *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2002, vol. 28, no. 1; see also <http://www.maik.ru>.

Key words: decane, docosane, 11-deoxyprostaglandin E₁