



УДК 547.915.07

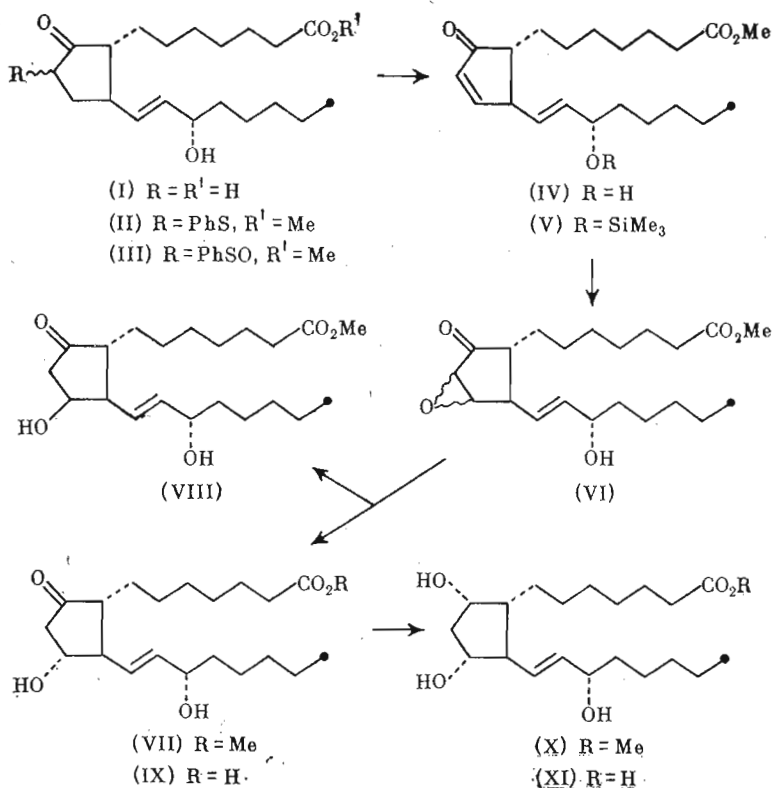
**СИНТЕЗ ПРОСТАГЛАНДИНОВ СЕРИИ 1
ИЗ 11-ДЕЗОКСИПРОСТАГЛАНДИНА E₁****Мельникова В. И., Пивницкий К. К.**

*Институт экспериментальной эндокринологии и химии гормонов
Академии медицинских наук СССР, Москва*

Среди описанных полных химических синтезов простагландинов значительное место занимают синтезы 11-дезоксипроизводных [1], в особенности 11-дезоксипростагландина E₁ [2]. Поскольку синтез 11-дезоксипроизводных относительно прост, последующее введение 11 α -гидроксильной группы откроет новые возможности для синтеза природных гормонов. Основная трудность при этом состоит во введении Δ^9 -двойной связи в цикlopentanовое кольцо (переход к соединениям типа A). В настоящее время в литературе известен только один способ получения простагландина A₂ из 11-дезоксипростагландина E₂ через селеноксид [3]. Ниже описывается превращение 11-дезоксипростагландина E₁ в некоторые простагландины серии 1 с использованием реакции сульфенилирования вания.

Последовательная обработка (\pm)-11-дезоксипростагландина E₁ (I) [4] 3,15 моль·экв ди(изопропил)амида лития в ТГФ—ГМАФ (гексаметила триамид фосфорной кислоты) (9:1) (-78°C , 40 мин) и 1,05 моль·экв дифенилдисульфида в ТГФ—ГМАФ (1:1) (от -78 до 20°C , 20 мин) приводит к смеси двух стереоизомерных фенолсульфидов (II). Эту смесь после удаления остатка дифенилдисульфида и метилирования эфирным раствором CH₂N₂ окисляют 3 моль·экв *m*-хлорнадбензойной кислоты в CH₂Cl₂ (-78°C , 15 мин) и после отделения вернувшегося (I) (48% в виде метилового эфира) получают смесь стереоизомерных сульфоксидов (III) (два пятна на ТСХ), выход 90% на прореагировавший (I). Пиролиз смеси сульфоксидов (III) в присутствии 2 моль·экв (MeO)₃P в толуоле (110°C , 15 мин) приводит к метиловому эфиру (\pm)-простагландина A₁ (IV), выход 80%, и только к следовым количествам изомера B₁.

Дальнейшие превращения проводят аналогично описанным [5]. Для повышения стереонаправленности эпоксицирования оксикетон (IV) действием (Me₃Si)₂NH и Me₃SiCl в ТГФ переводят в триметилсилиловый эфир (V), который окисляют 22 ч при -20°C в изопропанол избытком щелочной H₂O₂ и после подкисления 5% HCl до pH 3 получают смесь стереоизомерных эпоксидов (VI). Эту смесь восстанавливают избытком амальгамы алюминия в ТГФ—MeOH—H₂O (2:1:2) (5°C , 90 мин) и образовавшуюся смесь изомерных метиловых эфиров (VII) и (VIII) (82:18, по данным ГЖХ и ПМР) разделяют препаративной ТСХ на SiO₂. С выходом 43% [считая на (IV)] выделяют метиловый эфир (\pm)-простагландина E₁ (VII), т. пл. $53-54^\circ\text{C}$ (из гексана с эфиром) (ср. [6]), и 13% менее полярного 11-эпимера (VIII), т. пл. $41-44^\circ\text{C}$ (из гексана с эфи-



ром). Ранее [6] (VIII) описан как масло. Гидролиз метилового эфира (VII) ацетоновым порошком *Plexaura homomalla** [5] дает (\pm)-простагландин E_1 (IX), выход 95%, т. пл. 110,5–111,5° С (из эфира) (ср. [7]).

В другом варианте смесь изомеров (VII) и (VIII) без разделения стереоселективно [8] восстанавливают избытком трис(*втор*-бутил)боргидридидом калия (К-Селектридом) в ТГФ (–78° С, 72–97 ч) и препаративной ТСХ на SiO_2 , импрегнированном H_3BO_3 , выделяют метиловый эфир простагландина $F_{1\alpha}$ (X), выход 32% [считая на (IV)], т. пл. 80,5–81° С (из эфира с гексаном) (ср. [9]). Омылением последнего 0,04 н. NaOH в водном ТГФ (20° С, 20 ч) получают (\pm)-простагландин $F_{1\alpha}$ (XI), т. пл. 85,5–87° С (из эфира) (ср. [7]).

Кислоты (IX) и (XI) и эфиры (IV), (VII) и (X), по данным ТСХ, ГЖХ (в виде триметилсилиловых эфиров) и масс-спектрометрии, идентичны заведомым образцам оптически активных простагландинов фирмы Upjohn (США) и приготовленным из них образцам метиловых эфиров.

Разработанный и опубликованный [3] методы превращают синтезы 11-дезоксипростагландинов в новые полные химические синтезы природных простагландинов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bindra J. S., Bindra R. (1977) Prostaglandin Synthesis, pp. 373–453, Pergamon Press.
2. Hall D. W. R., Jaitly K. D. (1976) Prostaglandins, 11, 573–590.
3. Stork G., Raucher S. (1976) J. Amer. Chem. Soc., 98, 1583–1584.
4. Мельникова В. И., Пивницкий К. К. (1977) Ж. общ. химии, 47, 1674.
5. Schneider W. P., Bundy G. L., Lincoln F. H., Daniels E. G. (1977) J. Amer. Chem. Soc., 99, 1222–1232.
6. Schneider W. P., Axen U., Lincoln F. H., Pike J. E., Thompson J. L. (1969) J. Amer. Chem. Soc., 91, 5372–5378.

* Приносим глубокую благодарность С. В. Исая (Владивосток) за предоставление образца этого коралла.

7. Corey E. J., Andersen N. H., Carlson R. M., Paust J., Vedejs E., Vlattas I., Winter R. E. K. (1968) *J. Amer. Chem. Soc.*, **90**, 3245—3247.
8. Arroniz C. E., Gallina J., Martinez E., Muchowski J. M., Velarde E. (1978) *Prostaglandins*, **16**, 47—65.
9. Just G., Simonovitch C., Lincoln F. H., Schneider W. P., Axen U., Spero G. B., Pike J. E. (1969) *J. Amer. Chem. Soc.*, **91**, 5364—5371.

Поступило в редакцию
7.IV.1979

SYNTHESIS OF SERIES 1 PROSTAGLANDINS STARTING FROM 11-DEOXYPROSTAGLANDIN E₁

MEL'NIKOVA V. I., PIVNITSKY K. K.

*Institute of Experimental Endocrinology and Hormone Chemistry,
Academy of Medical Sciences of the USSR, Moscow*

A method has been developed for introduction of 11 α -hydroxyl group into prostaglandin E₁ molecule. For this purpose 11-deoxyprostaglandin E₁ was converted into PGA₁ ester by consecutive phenylsulphenylation and pyrolysis of phenylsulphoxide derivative. PGA₁ was transformed through corresponding 10,11-epoxide into racemic PGE₁ and PGF_{1 α} . The method represents a new total synthesis of Series 1 prostaglandins.
