



УДК 547.569+577.175.82/85

**СИНТЕЗ ПРОСТАГЛАНДИНОВ СЕРИИ 1
ЧЕРЕЗ 11-ДЕЗОКСИПРОСТАГЛАНДИН E₁*****Мельшикова В. И., Лапцкая М. А., Боброва Н. И.,
Манукина Т. А., Пивницкий К. К.***Институт экспериментальной эндокринологии и химии гормонов
Академии медицинских наук СССР, Москва*

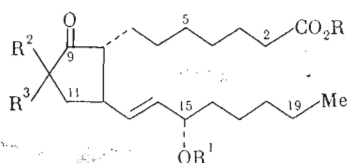
Синтезированы простагландины серии 1 из 11-дезоксипростагландина E₁ через производные простагландина A₁. Для введения 10,11-двойной связи использовали фенолсульфенилирование 11-дезоксипростагландина E₁ с последующим окислением фенолсульфида в соответствующий фенолсульфоксид и пиролиз последнего.

В полном синтезе разнообразных простагландинов значительное место занимают синтезы их 11-дезоксипростагландинов [2]. Интерес к синтезу последних обусловлен как их высокой биологической активностью [3], так и возможностью дальнейшего превращения в природные простагландины химическими или микробиологическими методами. Простейшим путем для этого превращения представляется введение 10,11-двойной связи в циклопентановое кольцо для перехода к простагландинам типа A. Использование последних в синтезе простагландинов других типов хорошо известно [4, 5]. Такой подход к схеме синтеза простагландинов имеет ряд преимуществ перед классическим, но пока мало используется. В настоящее время описан только один способ получения природного простагландина A₂ из 11-дезоксипростагландина E₂ [6]. Поэтому разработка альтернативных способов может представлять интерес для полного синтеза этих гормонов.

На примере ранее синтезированного 11-дезоксипростагландина E₁ (I) [7] нами исследованы различные возможные способы введения в молекулу 10,11-двойной связи. Широко применяемое в химии стероидов прямое дегидрирование кетонов 2,3-дихлор-5,6-дициан-*n*-бензохиноном было проверено на примере производных кетона (I). Однако в случае ТМС-эфира (II) это не привело к образованию заметных количеств соответствующего производного простагландина A₁. Бромированием 1-метилового эфира 15-эпи-11-дезоксипростагландина E₁ (III) пербромидом триметилфениламмония получено до 30% нужного 10-бромкетона (IV), о чем можно судить по наличию в ПМР-спектре сигнала H-атома при C10 в виде дублета с химическим сдвигом 4,47 м.д. и константой спин-спинового взаимодействия 6 Гц. Однако дегидробромирование бромкетона (IV) как смесью бромистого лития с окисью магния, так и 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-еном дало только 1-метилвый эфир простагландина B₁ (V).

* Краткое сообщение см. [1]. Использованы следующие нестандартные сокращения: ТМС – триметилсилиловый, ГМФТА – гексаметилфосфотриамид.

Недавно французские исследователи [8] получили аналогичные результаты при бромировании-дегидробромировании 11-дезоксипростагландина E_2 . Тем не менее соответствующий 9,10-енольный метиловый эфир, полученный многостадийным путем, им удалось использовать для синтеза простагландина A_2 . В связи с этим нами была предпринята попытка прямого получения 9,10-енольного ТМС-эфира 11-дезоксипростагландина E_1 . Енолсилилирование карбонильных групп простагландинов использовалось только на микроуровне для ГЖХ-анализа, причем эфирам простагландина E_2 была приписана структура производных 9,10-енола [9, 10]. Для разработки препаративного метода синтеза исследованы различные варианты введения ТМС-остатка с помощью ТМС-диэтиламина, N,O-бис-ТМС-трифторацетамида, триметилхлорсилана или N-ТМС-пиперидина в присутствии пиридина, пиперидина, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ена или 1,5-диазабицикло[5.4.0]ундец-5-ена по методу [11]. В оптимальных условиях использована смесь N,O-бис-ТМС-трифторацетамида — пиперидина — 1,5-диазабицикло[5.4.0]ундец-5-ена в соотношении 10:1:1, что привело к полному силилированию как гидроксильной, так и карбонильной групп метилового эфира 11-дезоксипростагландина E_1 (VI) с образованием дисилилового эфира (VII). Однако полученный эфир имеет 8,9-двойную связь и не может быть использован для синтеза простагландинов типа А. Положение новой двойной связи доказано как наличием в ПМР-спектре сигналов только двух винильных протонов (от 14,15-двойной связи), так и фрагментацией под действием электронного удара, приводящей к образованию наиболее интенсивного фрагмента m/e 323, вероятная структура (VIII) которого хорошо согласуется с наличием 8,9-двойной связи. Описанная в литературе фрагментация 9,10-енольного ТМС-эфира простагландина E_2 принципиально другая [10].



(I) $R = R^1 = R^2 = R^3 = H$

(II) $R = Me, R^1 = SiMe_3, R^2 = R^3 = H$

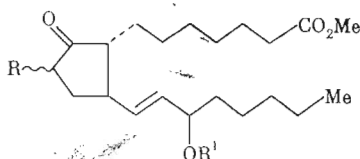
(VI) $R = Me, R^1 = R^2 = R^3 = H$

(IX) $R^2 = SPh, R = R^1 = R^3 = H$

(X) $R = R^1 = H, R^2 = R^3 = SPh$

(XII) $R = R^1 = SiMe_3, R^2 = R^3 = H$

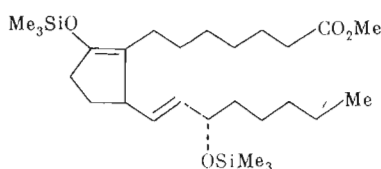
(XIII) $R = Me, R^1 = R^3 = H, R^2 = SPh$



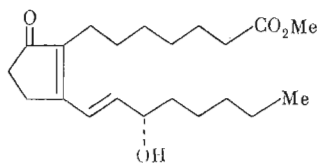
(III) $R = R^1 = H$

(IV) $R = Br, R^1 = H$

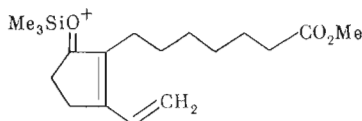
(XI) $R = H, R^1 = 2\text{-тетрагидропиридил}$



(VII)



(V)



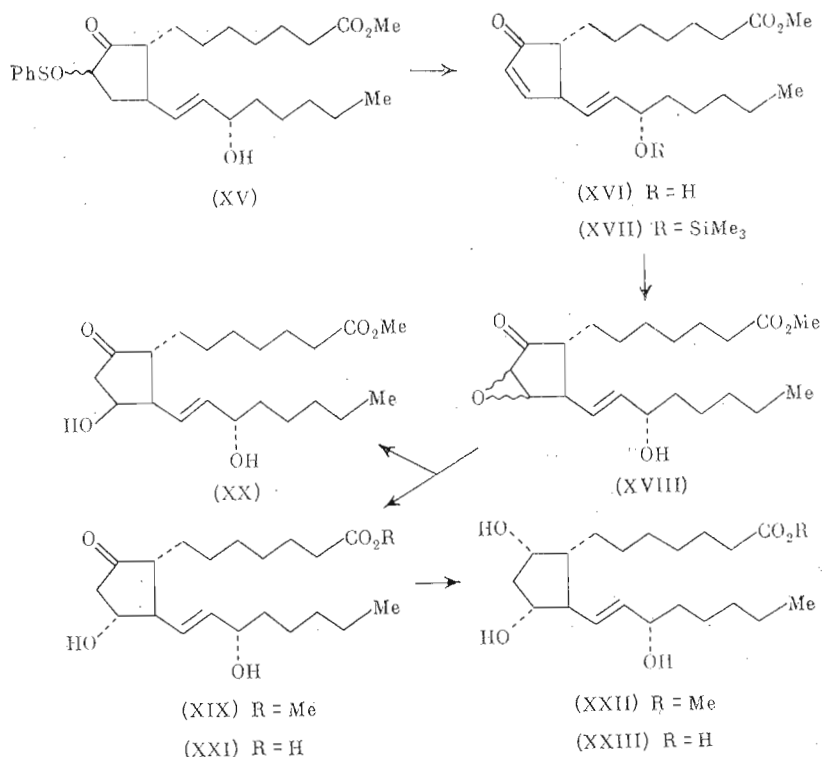
(VIII)

В последние годы для получения α,β -непредельных кетонов все шире используется пиролиз β -кетосульфоксидов, ставших доступными благодаря разработке реакции сульфенилирования енолятов карбонильных соединений дисульфидами [12]. Этот метод привел в нашем случае к успеху.

Ранее [12] было показано, что кетокислоты и их эфиры в присутствии оснований сульфенилируются более предпочтительно по атому углерода, соседнему с карбоксильной группой. Поэтому для селективного сульфенилирования циклопентанового фрагмента кетокислоты (I) необходима селективная генерация 9-енолята ограниченным количеством основания. При проведении этой реакции на примере кетокислоты (I) было найдено, что оптимальным является использование 3–4 экв. диизопропиламида лития (образование енолята) с последующим действием 1,05–2 экв. соответственно дифенилдисульфида (сульфенилирование). Оба этапа реакции проходят при -78°C и требуют присутствия ГМФТА для сольобилизации и активации трианиона кетокислоты (I). В этих условиях выход фенилтиопроизводного (IX) достигает 90% на вступившую в реакцию кетокислоту (I) при ее конверсии около 50%. В более жестких условиях в результате двукратного сульфенилирования увеличивается образование 10,10-бис(фенилтио)производного (X). Структура последнего установлена на основании данных ПМР-спектра: наличия сигналов протонов двух фенильных группировок и отсутствия сигнала H-атома при C10. Применение в реакции в качестве сульфенилирующего реагента фенилбензолтиосульфоната [13], а также эфира (II), 15-тетрагидропирашилового производного (XI) или 1,15-бис-ТМС-эфира (XII) дает худшие результаты. В случае эфира (VI) наряду с более полной его конверсией происходит одновременная конденсация по метиленовой группе при C2, приводящая к побочным продуктам (до 15%). Последние легко тестируются по появлению в ПМР-спектре смеси продуктов дополнительного сигнала карбометоксильной группы (δ 3,56 м.д.) (сигнал основного продукта — сульфида (XIII) — имеет δ 3,54 м.д.).

Фенилтиопроизводное (IX) в смеси с исходной кетокислотой (I) переведено действием диазометана в метиловый эфир (XIII), который количественно окислен *m*-хлорнадбензойной кислотой при -78°C в смесь стереоизомерных сульфоксидов (XV), легко отделяемых от эфира исходной кислоты (VI) хроматографией на силикагеле благодаря их высокой полярности. Пиролиз сульфоксида (XV) при 110°C в присутствии триметилфосфита (для улавливания отщепляющейся фенилсульфеновой кислоты [12]) приводит с выходом 80% к метиловому эфиру *DL*-простагландина A_1 (XVI), практически не содержащему эфира простагландина B_1 (V). Эти превращения, а также наличие в ПМР-спектре сульфида (IX) однопротонного мультиплетного сигнала с химическим сдвигом 3,46 м.д. (H—C—SPh) доказывают одновременно как структуру сульфида (IX), так и полную региоселективность реакции сульфенилирования.

Дальнейшие превращения проведены с учетом данных, описанных для превращений простагландина A_2 [4]. Для повышения стереонаправленности последующего эпоксицирования обычным образом получен ТМС-эфир (XVII). Однако выделение последнего требует осторожного упаривания в вакууме вследствие его заметной летучести. Это же характерно и для близкородственных ТМС-эфиров. Окисление эфира (XVII) избытком щелочной перекиси водорода при -20°C с последующим десилилированием мягким кислотным гидролизом приводит к смеси α - и β -эпоксидов (XVIII), которую без разделения восстанавливают амальгамой алюминия в смесь (82:18) метиловых эфиров *DL*-простагландина E_1 (XIX) и *DL*-11-эпи-простагландина E_1 (XX). Анализ смеси возможен как с помощью ГЖХ (С-числа ТМС-эфиров, рассчитанные по методу [14], составляют 24,6 и 24,2 соответственно, фаза OV-17), так и по данным спектра ПМР, в котором протоны при C11 имеют химические сдвиги 3,95 и 4,28 м.д. для изомеров (XIX) и (XX) соответственно. Индивидуальные изомеры (XIX) и (XX) выделены в кристаллическом состоянии хроматографией на силикагеле с выходами 43 и 13%, считая на эфир простагландина A_1 (XVI). Ферментным гидролизом эфира (XIX) с высоким выходом получен *DL*-простагландин E_1 (XXI). Для получения простагландина $F_{1\alpha}$ смесь эфиров



(XIX) и (XX) восстановили избытком трис(*втор*-бутил)боргидрида калия (*K*-Селектридом) [15] в тетрагидрофуране при -78°C (при -20°C , а также при использовании *L*-Селектрида наблюдается быстрое восстановление карбометоксильной группировки). Из образовавшейся смеси триолов хроматографией на импрегнированном борной кислотой силикагеле [16] выделили наиболее хроматографически подвижный кристаллический метиловый эфир *DL*-простагландина $F_{1\alpha}$ (XXII), выход 32%, считая на эфир простагландина A_1 (XVI). Обычным щелочным омылением эфира (XXII) получен *DL*-простагландин $F_{1\alpha}$ (XXIII).

Синтезированные простагландины (XXI) и (XXIII), а также метиловые эфиры (V), (XVI), (XIX) и (XXII), по данным ТСХ, ГЖХ и масс-спектрометрии, идентичны соответствующим образцам оптически активных препаратов фирмы Upjohn (США) и полученным из них метиловым эфирам.

Таким образом, простагландин E_1 (XXI) и простагландин $F_{1\alpha}$ (XXII) получены в 8 и 9 стадий с общим выходом 29 и 23% соответственно из 11-дезоксипростагландина E_1 (I), что превращает синтезы последнего [2, 7] в полные синтезы простагландинов серии 1.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на приборе «Perkin — Elmer-337» в жидкой пленке, а кристаллических продуктов — в таблетке с KBr. УФ-спектры измерены в этаноле на спектрофотометре «Unicam SP-800 А». ПМР-спектры сняты в CCl_4 (кроме случаев, где растворитель указан особо) на приборе «Tesla-BS-487 С», внутренний стандарт — тетраметилсилан, сокращения: с — синглет, д — дублет, м — мультиплет. Сигналы групп OH идентифицировали обменом с H_2O . Масс-спектры получены на хроматомасс-спектрометре LKB-2091 при энергии ионизирующих электронов 22,5 эВ при прямом вводе в ионный источник при указанной температуре пробника или

в хроматографическом режиме при температурах сепаратора и ионного источника 300°С; стеклянные колонки 150 см×2 мм; программируемый нагрев 10°С/мин; газ-носитель — гелий, V 30 мл/мин, насадки с 1% фаз SE-30, QF-1 или OV-17 на Gas-Crom Q (100—120 меш). Хроматографическая подвижность выражена в С-числе (14). Для ГЖХ-анализа карбоксильные группы в соединениях метилировали избытком раствора диазометана, а гидроксильные группы триметилсилилировали обработкой в течение 1 ч при 20°С 0,1—0,3 мг образцов 0,1 мл смеси гексаметилдисилазан — триметилхлорсилан — пиридин (3 : 1 : 3), а затем упаривали 5—10 мин в вакууме при 1 мм рт. ст. (более продолжительное упаривание уменьшает содержание летучих компонентов смесей).

Качественный анализ смесей проводили тонкослойной хроматографией (ТСХ) на пластинах марки «Silufol UV₂₅₄» (ЧССР) с обнаружением веществ опрыскиванием пластинок раствором 1,5% ванилина и 0,5% H₂SO₄ в этаноле и последующим нагреванием в течение 5 мин при 120—130°С. Для препаративной ТСХ использовали пластины (20×20 см) со слоем силикагеля 1,5 мм и флуоресцентным индикатором (Analtech, США). Для колоночной хроматографии использовали силикагель марки TSC (Woelm, ФРГ).

При обычной обработке реакцию массу выливают в воду, подкисляют до pH 4—5, экстрагируют этилацетатом, экстракт промывают насыщенным раствором NaCl, затем высушивают Na₂SO₄, упаривают при температуре <40°С и полученный продукт высушивают в вакууме при 1 мм рт. ст. и 20°С до постоянного веса.

Идентичность образцов устанавливали с помощью ТСХ и ГЖХ и масс-спектрометрии.

Перед употреблением ГМФТА перегоняли над CaH₂, диизопропиламин — над KOH, тетрагидрофуран и диметоксиэтан — над литийалюминийгидридом. Все реакции в щелочных условиях проведены в атмосфере сухого аргона.

Метиловый эфир DL-простагландина В₁ (V). К раствору 106 мг (0,301 ммоль) метилового эфира DL-15-эпи-11-дезоксипростагландина E₁ (III) в 2 мл тетрагидрофурана за 30 мин при 4°С добавляли раствор 129 мг (0,343 ммоль) пербромид фенилтриметиламмония в 2 мл тетрагидрофурана, перемешивали 30 мин при 20°С (до исчезновения желтой окраски) и разбавляли эфиром. Раствор промывали насыщенными растворами NaHCO₃ и NaCl. После сушки и упаривания получили 131 мг смеси продуктов, в которой, согласно спектру ПМР (δ 4,47 м.д., д, 0,3 Н, J 6 Гц), содержится 30% нужного 10-монобромида (IV). Без дополнительной очистки смесь растворяли в 5 мл диметилформамида, добавляли 14,3 мг LiBr и 15 мг MgO и перемешивали 2 ч при 20°С. Согласно УФ-спектру смеси [λ_{макс} 278 нм (ε 5900)], образовалось 26% кетона (V). Дополнительная обработка раствором 1,5-диазабидикло[4.3.0]нон-5-ена в тетрагидрофуране (30 мин, 20°С) не изменила состава смеси. Препаративной ТСХ (гексан — этилацетат, 6 : 4) выделили 21,3 мг (20%) метилового эфира DL-простагландина В₁ (V), масло; УФ-спектр: λ_{макс} 278 нм (lg ε 4,35); ПМР-спектр (δ, м.д.): 6,78 (1 Н, д, 13-Н, J 16 Гц), 6,18 (1Н, дд, 14-Н, J 16 и 5 Гц), 4,34—4,02 (1Н, м. Н—С—О), 3,59 (3Н, с, ОСН₃); масс-спектр ТМС-эфира, m/e (%): 422 (M⁺, 19%), 351 (M⁺ — Am, 3%), 323 (M⁺ — AmCO, 100%).

Метиловый эфир DL-9,15(S)-бис-триметилсилилокси-8,13(E)-простадиеновой кислоты (VII). 52 мг (0,148 ммоль) метилового эфира DL-11-дезоксипростагландина E₁ (VI) обрабатывали 0,5 мл смеси N,O-бис - ТМС - трифторацетамид — пиперидин — 1,5-диазабидикло[5.4.0]ундеп-5-ен, 10 : 1 : 1 (20 ч при 24°С и 2 ч при 60°С). Смесь разбавляли 5% раствором триэтиламина в гексане и фильтровали через 8 г SiO₂, предварительно обработанного гексановым раствором триэтиламина. Упариванием фильтра получили 53 мг (72%) енольного эфира (VII) — масло,

R_f 0,62 (гексан — эфир, 7 : 3, следы триэтиламина) [R_f ТМС-эфира (II) 0,26], один пик при ГЖХ (С-число 22,7 на фазе OV-17) [С-число для ТМС-эфира (II) 23,7]; ПМР-спектр ($C_6^2H_6$) (δ , м.д.): 5,64—5,08 (2H, м, Н—С=C—Н), 4,28—3,78 (1H, м, Н—С—О), 3,48 (3H, с, OCH_3), 0,21; 0,19 (18H, 2SiMe₃); масс-спектр, m/e : 496 (M^+ , 1%), 406 ($M^+ - (CH_3)_3SiOH$, 16%), 353 ($M^+ - A$ -цепь, 11%), 323 (100%) (ион VIII), 297 ($M^+ - B$ -цепь, 3%). В спектре ПМР имеется также сигнал (δ 4,65—4,50 м.д., 0,12H), что может отвечать примеси 12% изомера с 9,10-двойной связью.

DL-10-Фенилгио-15(S)-окси-9-кето-13(E)-простеновая кислота (IX) и DL-10,10-бис-фенилгио-15(S)-окси-9-кето-13(E)-простеновая кислота (X). К 338 мг (1 ммоль) *DL-11-дезоксипростагландина E₁* (I) в смеси 18,5 мл тетрагидрофурана и 2,6 мл ГМФТА при $-78^\circ C$ при перемешивании добавляли 11,05 мл (4 ммоль) 0,362 н. раствора диизопропиламида лития*. Перемешивали 30 мин при $-78^\circ C$, добавляли 436 мг (2 ммоль) дифенилдисульфида в 10,2 мл смеси тетрагидрофурана и ГМФТА (2 : 1), перемешивали 15 мин при $-78^\circ C$ и 10 мин при $-70^\circ C$. Добавляли при $-70^\circ C$ 5 мл MeOH и после обычной обработки получили 700 мг желтого масла, которое растворяли в 10 мл бензола и наносили на 70 г SiO₂. Бензолом вымыли дифенилдисульфид, а смесями гексана с этилацетатом (от 7 : 5 до 4 : 6) последовательно элюировали 34 мг (6%) дисульфида (X), 185 мг (42%) смеси стереоизомерных сульфидов (IX) и 178 мг (53%) исходного (I). Сульфид (IX) (два пятна на ТСХ); ИК-спектр (ν , см⁻¹): 3600—3100, 3055, 1730, 1700, 970, 740, 690; ПМР-спектр (δ , м.д.): 7,66—7,02 (7H, м, Ph+CO₂H+OH), 5,71—5,28 (2H, м, Н—С=C—Н), 4,19—3,79 (1H, м, Н—С—О), 3,71—3,21 (1H, м, Н—С—SPh).

Дисульфид (X) (одно пятно на ТСХ); ПМР-спектр (C^2HCl_3) (δ , м.д.): 7,81—7,01 (10H, м, 2Ph), 6,96—6,56 (2H, м, CO₂H+OH), 5,71—5,00 (2H, м, Н—С=C—Н), 4,28—3,78 (1H, м, Н—С—О); масс-спектр метилового эфира, прямой ввод при $130^\circ C$, m/e : 568 (M^+ , 2%), 441 [$M^+ - (PhS+H_2O)$, 100%], 409 [$M^+ - (PhS+H_2O+MeOH)$, 81%], 331 [$M^+ - (PhSH+PhS+H_2O)$, 11%], 299 [$M^+ - (PhS+PhSH+H_2O+MeOH)$, 16%].

Метиловый эфир DL-10-фенилсульфенил-15(S)-окси-9-кето-13(E)-простеновой кислоты (XV). К раствору 338 мг (1 ммоль) *DL-11-дезоксипростагландина E₁* (I) в смеси 18,5 мл тетрагидрофурана и 2,6 мл ГМФТА при $-78^\circ C$ при перемешивании добавляли 8,7 мл (3,1 ммоль) 0,362 н. раствора диизопропиламида лития и перемешивали 40 мин при $-78^\circ C$. К образовавшемуся вязкому раствору добавляли раствор 229 мг (1,05 ммоль) дифенилдисульфида в 6,8 мл смеси (1 : 1) тех же растворителей, охлаждающую баню убирали и перемешивали 20 мин, после чего добавляли 2 мл 5% HCl и после обычной обработки получили 3,37 г (ГМФТА полностью не отмыт) желтого масла, которое растворяли в 15 мл бензола и наносили на колонку с 60 г SiO₂. Бензолом вымыли дифенилдисульфид, а элюцией эфиром и этилацетатом с последующей обработкой элюата избытком эфирного раствора CH₂N₂ (20°С, 5 мин) получили 423 мг желтого масла — смесь метиловых эфиров 11-дезоксипростагландина E₁ (VI) и стереоизомерных фенилсульфидов (XIII) (менее полярны при ТСХ) в соотношении 1 : 1,8 (по ГЖХ ТМС-эфиров без учета относительной чувствительности детектора, С-числа 22,9 и 30,0 соответственно, на фазе SE-30). Масс-спектр ТМС-эфира сульфида (XIII), m/e : 532 (M^+ , 23%), 461 ($M^+ - Am$, 100%), 442 ($M^+ - Me_3SiOH$, 10%), 423 ($M^+ - PhS$, 40%), 351 [$M^+ - (Am+PhSH)$, 48%], 319 [$M^+ - (Am+A$ -цепь), 27%], 199 (B -цепь, 32%).

К раствору 422 мг (1 ммоль) вышеописанной смеси в 30 мл CH₂Cl₂ при $-78^\circ C$ добавляли раствор 610 мг (3 ммоль) 85% *m*-хлорнадбензойной кислоты в 20 мл CH₂Cl₂ и перемешивали 15 мин при $-78^\circ C$. Смесь при той же температуре разбавляли эфиром, промывали 10% раствором Na₂SO₃,

* К 1,41 мл диизопропиламина в 15 мл тетрагидрофурана при $-78^\circ C$ добавляли 4,71 мл 1,6 н. раствора бутиллития в гексане и перемешивали 30 мин при $-78^\circ C$.

2% раствором NaOH, H₂O, сушили. После упаривания получили 430 мг желтого масла, из которого препаративной ТСХ (этилацетат — гексан, 6 : 4) выделили 169 мг (48%) метилового эфира 11-дезоксипростагландина E₁ (VI) и 212 мг [47%, считая на (I)] стереоизомерных сульфоксидов (XV) [два пятна при ТСХ, R_f 0,36 и 0,19, для (VI) R_f 0,51], ИК-спектр (ν, см⁻¹): 3400, 3070, 1740, 1045, 975, 750, 690; УФ-спектр: λ_{макс} 254,5 нм (lg ε 3,64); ПМР-спектр (δ, м.д.): 7,76–7,15 (5H, м, Ph), 5,62–5,18 (2H, м, H—C=C—H), 4,07–3,72 (1H, м, H—C—O), 3,56 (3H, с, OCH₃). При ГЯХ ТМС-эфир сульфоксида (XV) пиролизуется, давая один пик ТМС-эфира простагландина A₁ (XVII), идентичного нижеописанному.

Метилловый эфир DL-простагландина A₁ (XVI). Раствор 360 мг (0,789 ммоль) сульфоксидов (XV) в 30 мл абс. толуола, содержащего 0,19 мл (1,58 ммоль) (MeO)₃P, кипятили в атмосфере аргона 15 мин. После охлаждения раствор профильтровали через 5 г SiO₂ и смесь гексана с этилацетатом (7 : 3) выделили 224 мг (80%) метилового эфира DL-простагландина A₁ (XVI), масло; ИК-спектр (ν, см⁻¹): 3460, 1740, 1705, 1585, 975; ПМР-спектр (δ, м.д.): 7,42 [1H, дд, 11-H, J 5 и 2 Гц], 6,05 [1H, дд, 10-H, J 5 и 2 Гц], 5,63–5,22 (2H, м, H—C=C—H), 4,07–3,75 (1H, м, H—C—O), 3,57 (3H, с, OCH₃), 3,24–2,93 [1H, м, 12-H]; масс-спектр ТМС-эфира (XVII) (С-число 26,0 на фазе QF-1), m/e: 422 (M⁺, 2%), 351 (M⁺—Am, 100%), 319 [M⁺—Am+MeOH], 17%), 301 [M⁺—(Me₃SiOH+MeO), 6%), 199 (В-цель, 20%).

Метилловый эфир DL-15(S)-окси-10,11-эпокси-9-кето-13(E)-простеновой кислоты (XVIII). Раствор 106 мг (0,303 ммоль) метилового эфира DL-простагландина A₁ (XVI) в 1,5 мл тетрагидрофурана, содержащего 0,27 мл (0,76 ммоль) гексаметилдисилазана и 0,03 мл триметилхлорсилана, выдерживали 2 ч при 20°С, упаривали в вакууме (1 мм рт.ст.) до удаления растворителя и реагентов и неочищенный ТМС-эфир (XVII), индивидуальный по данным ТСХ и ГЯХ (С-число и масс-спектр совпадают с вышеописанными), использовали для стадии эпоксидирования.

Эфир (XVII) быстро растворяли в 10 мл изопропанола, немедленно охлаждали до -40°С, добавляли 0,75 мл (~3 ммоль) 30% H₂O₂ и 0,68 мл (1,46 ммоль) 2,15 н. NaOH. Смесь выдерживали 22 ч при -20°С, добавляли 50 мл этилацетата и 2,5 мл 1 н. HCl, перемешивали 2–3 мин и разбавляли H₂O. После обычной обработки получили 118 мг (100%) смеси эпоксидов (XVIII) — прозрачное масло (одно пятно на ТСХ), ИК-спектр (ν, см⁻¹): 3465, 1735, 975; ПМР-спектр (δ, м.д.): 5,81–5,40 (2H, м, H—C=C—H), 4,19–3,79 (1H, м, 15-H), 3,53 (4H, с, OCH₃+H—C10), 3,31–3,00 (1H, м, 11-H); масс-спектр, прямой ввод при 100°С, m/e: 366 (M⁺, 1%), 348 (M⁺—H₂O, 15%), 295 (M⁺—Am, 50%), 263 [M⁺—(Am+MeOH), 100%), 259 [M⁺—(Am+2H₂O), 53%), 99 (88%).

Метилловые эфиры DL-простагландина E₁ (XIX) и DL-11-эпипростагландина E₁ (XX). К свежеприготовленной амальгаме алюминия (из 1 г алюминиевой фольги и 1 г HgCl₂) в смеси 21 мл H₂O—MeOH (2 : 1) при 5°С добавляли раствор 0,303 ммоль вышеполученного эпоксида (XVIII) в 20 мл тетрагидрофурана. Суспензию перемешивали 1,5 ч при 5°С, осадок и непрореагировавшую амальгаму отфильтровывали, остаток на фильтре промывали этилацетатом, содержащим 1% AcOH. После обычной обработки фильтрата получили 115 мг прозрачного масла, из которого препаративной ТСХ выделили 48 мг [43%, считая на (XVI)] метилового эфира DL-простагландина E₁ (XIX), т. пл. 53–54°С (из гексана с эфиром) (ср. [17]) и 14,8 мг [13% на (XVI)] метилового эфира DL-11-эпипростагландина E₁ (XX), т. пл. 41–44°С (из эфира с гексаном при -20°С) (ср. [17]). Масс-спектр метилового эфира DL-простагландина E₁ (XIX), прямой ввод при 60°С, m/e: 368 (M⁺, 0,08%), 350 (M⁺—H₂O, 9%), 337 (M⁺—MeO, 2%), 297 (M⁺—Am, 27%), 279 [M⁺—(Am+MeOH), 100%), 247 [M⁺—(Am+MeOH+H₂O), 57%]. Масс-спектр бис-ТМС-эфира метилового эфира DL-простагландина E₁ (XIX), m/e: 512 (M⁺, 0,6%), 411 (M⁺—

Am, 37%), 422 ($M^+ - Me_3SiOH$, 12%), 368 [$M^+ - (A\text{-цепь} + H)$, 14%], 351 [$M^+ - (Am + Me_3SiOH)$, 48%], 297 [$M^+ - (A\text{-цепь} + Am + H)$, 100%], 199 (B-цепь, 17%), 173 ($AmCH=O^+SiMe_3$, 7%). Масс-спектры метилового эфира *DL*-11-эпи-PGE₁ (XX) и его производных идентичны спектрам для 11 α -эпимера (XIX).

DL-Простагландин E₁ (XXI). К раствору 14,1 мг метилового эфира *DL*-простагландина E₁ (XIX) в 0,105 мл этанола добавляли суспензию 415 мг промытого ацетонового порошка *Plexaura homotalla* * [4] в 3,45 мл H₂O (рН раствора доведен прибавлением фосфатного буфера до 6,5). Смесь перемешивали 17 ч при 20°С, добавляли ацетон, перемешивали 10 мин и фильтровали через небольшой слой суперсемья. Ацетон упарили и после обычной обработки получили 18 мг желтого масла, одно пятно (ТСХ). После фильтрования в этилацетате через SiO₂ получили 12,9 мг (95%) кристаллического *DL*-простагландина E₁ (XXI), т. пл. 109,5–111°С (из эфира) (ср. [18]); ИК-спектр (ν , см⁻¹): 3420, 1730, 1705, 970; масс-спектр, прямой ввод при 115°С, m/e : 336 ($M^+ - H_2O$, 12%), 318 ($M^+ - 2H_2O$, 21%), 283 ($M^+ - Am$, 6%), 265 [$M^+ - (Am + H_2O)$, 100%], 247 [$M^+ - (Am + 2H_2O)$, 89%], 219 [$M^+ - (AmCO + 2H_2O)$, 94%].

Метилловый эфир *DL*-простагландина F_{1 α} (XXII) и *DL*-простагландин F_{1 α} (XXIII). К 56 мг (0,152 ммоль) неочищенной смеси 11-эпимеров простагландина E₁ (XIX) и (XX) (82 : 18) добавляли при -78°С 4,6 мл (2,28 ммоль) 0,5 н. раствора К-Селектрида [15] в тетрагидрофуране. Смесь выдерживали 97 ч при -78°С, контролируя ход реакции по ТСХ. После окончания реакции избыток реагента разлагали прибавлением этанола при -78°С, при -30°С добавляли 2,5 мл (3,37 ммоль) 2,45 н. NaOH и 1,25 мл (5 ммоль) 30% H₂O₂, выдерживали 30 мин при 0°С и обрабатывали обычным образом. Получили 85,1 мг прозрачного масла, из которого препаративной ТСХ на SiO₂, импрегнированном H₃BO₃** [16], выделили метилловый эфир *DL*-простагландина F_{1 α} (XXII), 20,6 мг [32%, считая на метилловый эфир простагландина A₁ (XVI)], т. пл. 80,5–81°С (из эфира с гексаном) (ср. [16]); ИК-спектр (ν , см⁻¹): 3430, 1740, 970; масс-спектр, прямой ввод при 100°С, m/e : 334 [$M^+ - 2H_2O$, 4%], 303 [$M^+ - (2H_2O + MeO)$, 4%], 280 [$M^+ - (Am + H_2O + H)$, 83%], 248 [$M^+ - (Am + H_2O + MeOH + H)$, 22%], 99 (AmCo, 100).

К раствору 13,9 мг (0,037 ммоль) метилового эфира *DL*-простагландина F_{1 α} (XXII) в 3 мл смеси тетрагидрофуран – вода (2 : 1) добавляли 0,053 мл 2,45 н. NaOH (0,11 ммоль) и выдерживали 20 ч при 20°С. После обычной обработки получили 12,5 мг (93%) кристаллического *DL*-простагландина F_{1 α} (XXIII), т. пл. 85,5–87°С (из эфира) (ср. [18]); ИК-спектр (ν , см⁻¹): 3320, 1705, 970; масс-спектр, прямой ввод при 115°С, m/e : 356 (M^+ , 0,2%), 320 ($M^+ - H_2O$, 7%), 266 [$M^+ - (Am + H + H_2O)$, 100%].

ЛИТЕРАТУРА

1. Мельникова В. И., Пивницкий К. К. (1979) Биоорг. химия, 5, 1424–1426.
2. Bindra J. S., Bindra R. (1977) Prostaglandin Synthesis, pp. 373–453, Pergamon Press.
3. Hall D. W. R., Jaitly K. D. (1976) Prostaglandins, 11, 573–590.
4. Schneider W. P., Bundy G. L., Lincoln F. H., Daniels E. G., Pike J. E. (1977) J. Amer. Chem. Soc., 99, 1222–1232.
5. Corey E. J., Ensley H. E. (1973) J. Org. Chem., 38, 3187–3189.
6. Stork C., Raucher S. (1976) J. Amer. Chem. Soc., 98, 1583–1584.
7. Мельникова В. И., Пивницкий К. К. (1977) Ж. общ. химии, 47, 1674.
8. Buendria J., Vivat M., Toromanoff E., Martel J. (1978) Bull. Soc. chim. France, 140–143.

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

** Пластинку с закрепленным слоем силикагеля опрыскивали 10% раствором H₃BO₃ в MeOH и сушили 1 ч при 110°С.

9. Rosello J., Tusell J., Gelpi E. (1977) *J. Chrom.*, **130**, 65-76.
10. Cagen L. M., Zusman R. M., Pisano J. J. (1979) *Prostaglandins*, **18**, 617-626.
11. Pickos R., Osmialowski K., Kobylezyk K., Grzybowski J. (1976) *J. Chrom.*, **116**, 315-320.
12. Trost B. M., Salzmann T. N., Hiroi K. (1976) *J. Amer. Chem. Soc.*, **98**, 4887-4902.
13. Trost B. M., Massiot G. S. (1977) *J. Amer. Chem. Soc.*, **99**, 4405-4412.
14. Bergström S., Ryhage R., Samuelsson B., Sjövall J. (1963) *J. Biol. Chem.*, **238**, 3555-3564.
15. Arroniz C. E., Gallina J., Martinez E., Muchowski J. M., Velarde E. (1978) *Prostaglandins*, **16**, 47-65.
16. 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.
17. Schneider W. P., Axen U., Lincoln F. H., Pike J. E., Thompson J. L. (1969) *J. Amer. Chem. Soc.*, **91**, 5372-5378.
18. 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.

Поступила в редакцию
3.IV.1980

SYNTHESIS OF SERIES 1 PROSTAGLANDINS THROUGH 11-DEOXYPROSTAGLANDIN E₁

MEL'NIKOVA V. I., LAPITSKAYA M. A., BOBROVA N. I.,
MANUKINA T. A., PIVNITSKY K. K.

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

Series 1 prostaglandins are synthesized from 11-deoxyprostaglandin E₁ through prostaglandin A₁ derivatives. The introduction of 10,11-double bond was achieved by phenylsulfenylation of 11-deoxyprostaglandin and subsequent oxidation of the obtained phenylsulfide into corresponding phenylsulfoxide followed by pyrolysis of the latter.