



УДК 547.514.48

СТЕРЕОХИМИЯ ЗАМЕНЫ АЛЛИЛЬНОЙ ГИДРОКСИЛЬНОЙ ГРУППЫ НА АТОМ ФТОРА В ПРОСТАГЛАНДИНАХ. СИНТЕЗ 15-ФТОР-11,15-ДИДЕЗОКСИПРОСТАГЛАНДИНОВ E₁

© 1996 г. В. В. Безуглов[#], В. Е. Пашинник*, В. И. Товстенко*, Л. Н. Марковский*, Я. Ф. Фрейманис**, И. В. Серков***

Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, 117871, Москва, ГСП-7, ул. Миклухо-Маклая, 16/10;

* Институт органической химии АН Украины, Киев;

** Латвийский институт органического синтеза, Рига;

*** Институт физиологически активных веществ РАН, Черноголовка

Поступила в редакцию 09.04.96 г.

Синтезированы (±)-15-фтор-11,15-дидезоксипростагландин E₁, его метиловый и этиловый эфиры. Изучена реакция дегидроксифторирования эфиров (±)-11-дезоксипростагландина E₁ действием различных реагентов на основе SF₄. Показано, что наряду с целевым 15-фторидом (смесь α- и β-эпимеров) образуются продукты аллильного сдвига и дегидратации, соотношение которых зависит от фторирующего агента. Максимально достижимый избыток одного из 15-фторэпимеров при фторировании смесью морфолинотрифторсульфуран – (трис-морфолин)сульфонийтриметилдифторсиликат составил 70%. Предложены возможные механизмы дегидроксифторирования эфиров (±)-11-дезоксипростагландина E₁ диалкиламинофторсульфуранами. Метиловые эфиры 15α-фтор- и 15β-фтор-11,15-дидезоксипростагландина E₁ проявляли умеренную антиагрегационную активность в тестах с тромбоцитами кролика.

Ключевые слова: простагландины; простагландины, фтордезокси; синтез; фторирование, механизмы; четырехфтористая сера; DASTF; MSTF; агрегация тромбоцитов, ингибирование.

Ранее были описаны синтезы фтордезоксипростагландинов типов А, Е и F [13] и было отмечено, что введение фтора вместо гидроксильной группы в положение 15 некоторых природных простагландинов приводит к усилению их антиагрегационных свойств [4]. В настоящем сообщении мы описываем синтез (±)-15-фтор-11,15-дидезоксипростагландина E₁ (I), его метилового (II) и этилового (III) эфиров, обладающих антиагрегационной активностью.

Существуют два основных подхода к синтезу фторсодержащих простагландинов [5]. В одном из них используются фторсодержащие синтоны, на основе которых конструируется структура фторпростагландиника. Второй подход базируется на реакциях фторирования простагландиновых молекул.

Несмотря на преимущества первого подхода, позволяющего получать фторированные синтоны на ранних стадиях синтеза, что значительно сни-

жает цену потерь исходного соединения, неизбежных при фторировании, его не всегда удается реализовать. Причины неудач в основном связаны с изменением реакционной способности и химической стабильности фторсинтона по сравнению с нефторированным аналогом. Сказанное можно проиллюстрировать нашими неудачными попытками получить этиловый эфир (±)-15-фтор-11,15-дидезоксипростагландина E₁ (III) по стандартной схеме купратной конденсации [6] 2-(6'-этоксикарбонилгексил)-2-циклопентен-1-она с 3-фтор-1-иодоктен-1-еном. Оказалось, что 3-фтор-1-иодоктен не может быть использован для получения купратных реагентов.

Задача получения (±)-15-фтор-11,15-дидезоксипростагландина E₁ (I) и его эфиров (II, III) была успешно решена с помощью реакции дегидроксифторирования (далее – фторирования) этилового (V) или метиловых (IVa) и (IVб) эфиров (±)-11-дезоксипростагландина E₁ с последующим омылением полученных фторидов. Метиловые эфиры (IVa) и (IVб) получали из (±)-11-дезоксипростагландинов E₁ (VIa) и (VIб) соответственно обработкой диазометаном.

Сокращения: MSTF – морфолинотрифторсульфуран, DASTF – диметиламинотрифторсульфуран, TMDFS – (трис-морфолин)сульфонийтриметилдифторсиликат.

[#] Автор для переписки. Факс: (095) 335-71-03, электронная почта: vvbez@ibch.siobc.ras.ru (Internet).

Таблица 1. Химические сдвиги (м. д.) протонов (в скобках – количество протонов, мультиплетность) в спектрах ^1H -ЯМР продуктов фторирования метилового эфира 11-дезоксипростагландина E_1 (IVa)

Соединение	H8	H10	H11	H12	H13	H14	H15	H16	H20
15-Фторид (II)	1.85 (1, м)	2.25 (2, м)	2.06 (2, м)	2.48 (1, м)	5.72 (1, м)	5.62 (1, дм)	4.86 (1, дм, $J_{\text{HF}} 48\text{Гц}$)	1.6 (2, м)	0.9 (3, т, $J 6\text{Гц}$)
13-Фторид (VII)	1.8 (1, м)	2.34 (2, м)	2.08 (2, м)	2.13 (1, м)	4.88 (1, дм, $J_{\text{HF}} 50\text{Гц}$)	5.55 (1, м)	5.82 (1, м)	2.08 (2, м)	0.9 (3, т, $J 6\text{Гц}$)

Реагенты на основе четырехфтористой серы, в частности DASTF и MSTF, широко используются для получения фторпроизводных природных веществ различных классов и дают обычно высокий выход целевых продуктов [7]. При этом вопросы стереоспецифичности замены гидроксильной группы на атом фтора действием этих реагентов обычно остаются за рамками исследований. В данной работе на примере 11-дезоксипростагландина E_1 мы впервые изучили стереохимические аспекты замены аллильной гидроксильной группы на атом фтора с помощью реагентов на основе четырехфтористой серы.

В ряду простагландинов фторирование с помощью аминотрифторсульфуранов проходит с высоким выходом, однако замена на атом фтора гидроксильных групп циклопентанового кольца или аллильного гидроксила в положении 15 проходит поразному. В первом случае при действии MSTF практически полностью проходит фторирование с сохранением конфигурации у реагирующего атома углерода [3]. Во втором случае образуется несколько продуктов реакции.

Так, при действии на метиловый эфир (\pm)-11-дезоксипростагландина E_1 (IVa) MSTF кроме фторида (II) образуются продукты дегидратации, не содержащие фтора, а также фторированное соединение, отличающееся по подвижности при хроматографии на силикагеле от 15-фторида (II). Мы предположили, что это фторсоединение может быть продуктом аллильного сдвига, т.е. 13-фторидом (VII). Структура фторидов (II) и (VII) была подтверждена с помощью ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии (см. табл. 1, 2). Отнесение сигналов в ^1H -ЯМР-спектрах осуществлено экспериментами по селективному подавлению протонов. Обращает на себя внимание изменение хим. сдвигов протонов H12–H16 в спектре ^1H -ЯМР 13-фторида (VII) по сравнению с 15-фторидом (II): сигнал H12 смещается в сильное поле, а H16 – в слабое. В спектрах ^{19}F -ЯМР сигналы от атомов фтора у 13-фторида (VII) располагались в более сильном поле, чем у 15-фторида (II), и в обоих случаях представляли собой два плохо разрешенных синглета при использовании развязки от протонов. Это указывало на наличие двух эпимеров в образцах каждого из фторидов (II) и (VII).

Различия в структурах 15- и 13-фторидов (II) и (VII) находят отражения и в их масс-спектрах (см. схему 1 и табл. 2). Для 15-фторида (II) характерен распад молекулярного иона с отрывом карбоксилсодержащей цепи и образованием иона а (см. схему 1), что ранее было отмечено для фрагментации метилового эфира 15-фтор-15-дезоксипростагландина A_2 в аналогичных условиях [8]. Для 13-фторида (VII), напротив, наблюдается преимущественное образование ионов, связанных с фрагментацией алкильной боковой цепи, например иона б (см. схему 1). Для продуктов дегидратации на основании данных УФ- и ^{19}F -ЯМР- и масс-спектров были предложены структуры (IX) и (X), которые, однако, не были уточнены.

Анализ фторпростагландинов (II) и (VII) с помощью ВЭЖХ на обращенной фазе с применением различных элюентов также показал, что каждый из этих фторидов не является индивидуальным

Таблица 2. Параметры масс-спектров электронного удара продуктов фторирования метилового эфира 11-дезоксипростагландина E_1

m/z	Предполагаемая структура иона	Интенсивность ионов (% от максимального) для	
		15-фторида (II)	13-фторида (VII)
354	M	9	6
334	$M-\text{HF}$	15	18
323	$M-\text{MeO}$	5	18
322	$M-\text{MeOH}$	7	8
303	$M-\text{MeO}-\text{HF}$	15	30
264	$M-\text{C}_5\text{H}_{11}-\text{F}$	0	15
225	$M-\text{C}_8\text{H}_{14}\text{F}$	0	85
212 (a)	$M-(\text{CH}_2)_6\text{COOMe} + \text{H}$	33	0
193	$225-\text{MeOH}$	0	45
192	$212-\text{HF}$	35	0
143	$(\text{CH}_2)_6\text{COOMe}$	37	42
111	$143-\text{MeOH}$	22	30
109	C_8H_{13}	100	33
83	$\text{C}_5\text{H}_7\text{O}$	26	100

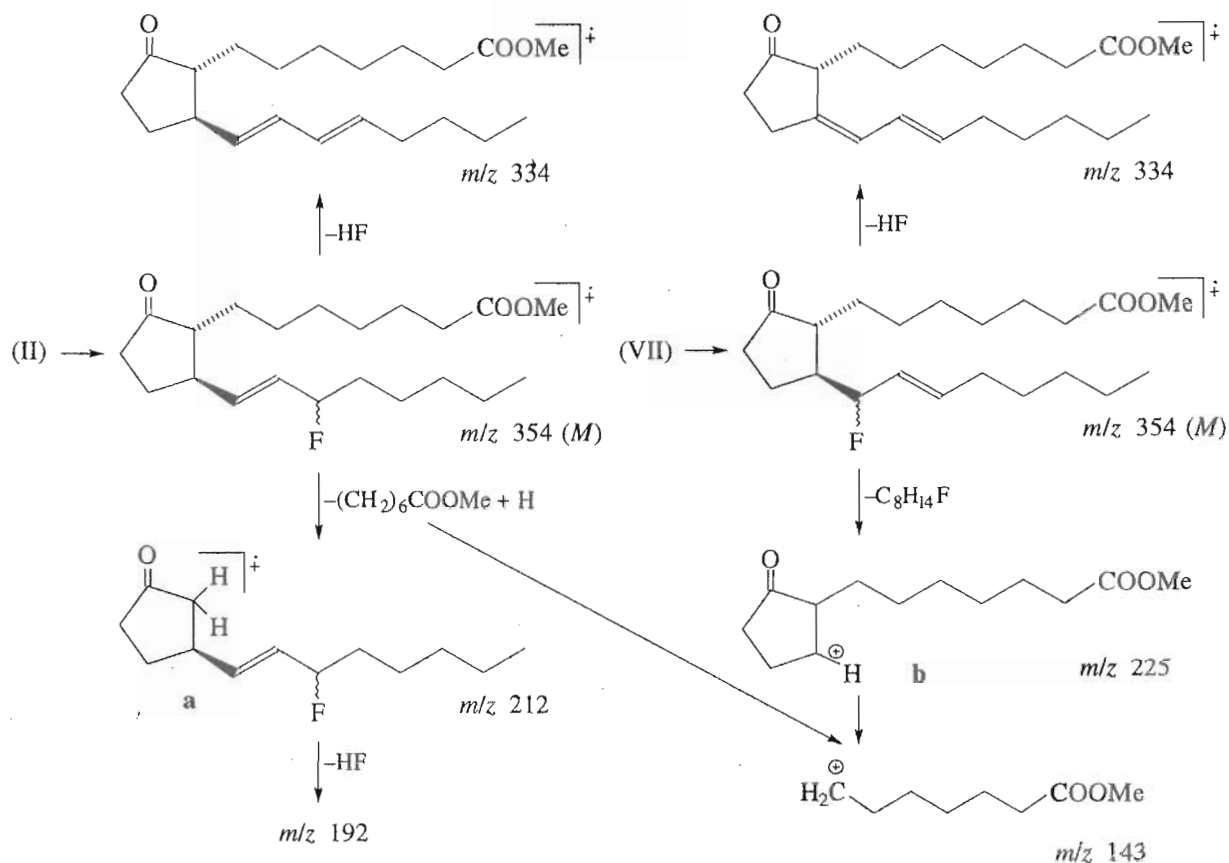


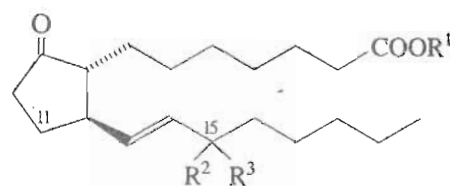
Схема 1. Фрагментация метиловых эфиров 15-фтор-11,15-дидезоксипростагландина E_1 (II) и 13-фтор-11,15-дидезокси- Δ^{14} -простагландина E_1 (VII) при масс-спектрометрии электронного удара.

соединением, а представляет собой смесь двух веществ в различных соотношениях с близкими временами удерживания. С помощью препаративной ВЭЖХ для 15-фторпроизводных были выделены в индивидуальном состоянии эписмерные фториды (IIa) и (IIб), которые имели практически идентичные масс-спектры, но различались по спектрам ^{19}F -ЯМР (см. табл. 3).

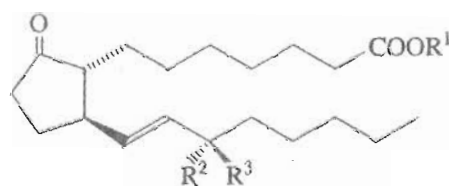
Остановимся на отнесении фторидов (IIa) и (IIб) к 15α - или 15β -эписмерным рядам. В работе [9] приведены данные 1H -ЯМР некоторых эписмерных по C15 простанаидов, однако четкие признаки проявления 15 -эписмерии там не были обнаружены. В результате анализа спектров 1H -ЯМР многих эписмерных пар простанаидов мы убедились также, что химические сдвиги протонов при

Таблица 3. Химические сдвиги ядер, м. д. (в скобках – разность хим. сдвигов α - и β -эписмеров) в спектрах ЯМР эписмерных фтор- и гидроксипростагландинов

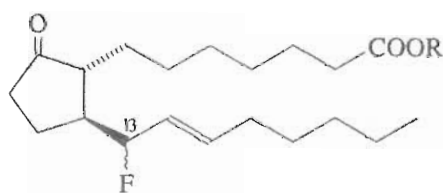
Соединение	Конфигурация у C15	АТОМЫ				
		$^{13}C_{13}$	$^{13}C_{14}$	$^{13}C_{15}$	$^{19}F_{15}$	$^{17}O_{15}$
(IIa)	α	136.3 (+0.3)	129.9 (+0.1)	93.7 (+0.2)	172.7 (-1.0)	–
(IIб)	β	136.0	129.8	93.5	173.7	–
(VIa)	α	133.4 (+0.1)	133.9 (0)	72.8 (+0.1)	–	27.5 (-5.8)
(VIб)	β	133.3	133.9	72.7	–	33.3
(XIa)	α	133.0 (+0.1)	134.2 (+0.1)	72.9 (+0.2)	–	–
(XIб)	β	132.9	134.1	72.7	–	–



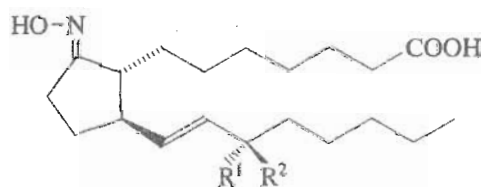
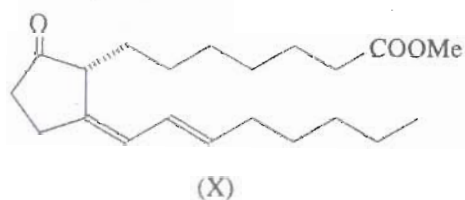
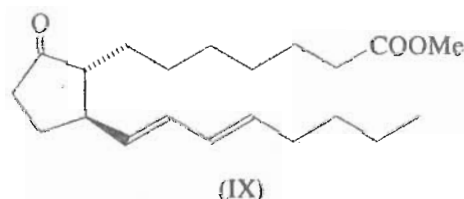
	R ¹	R ²	R ³
(I)	H	~F	~H
(II)	Me	~F	~H
(IIa)	Me	▨F	▨H
(IIb)	Me	▩F	▩H
(III)	Et	~F	~H



	R ¹	R ²	R ³
(IVa)	Me	OH	H
(IVb)	Me	H	OH
(V)	Et	H	OH
(VIa)	H	OH	H
(VIb)	H	H	OH



(VII) R = Me
(VIII) R = Et



(XIa) R¹ = OH, R² = H
(XIb) R¹ = H, R² = OH

атомах C13–C16 зависят от слишком многих факторов и для установления конфигурации атома углерода C15 не могут быть применены. Поэтому нами были получены спектры ЯМР на ядрах ¹³C и ¹⁹F для обоих эпимеров (IIa) и (IIb) и на ядрах ¹³C и ¹⁷O для 15α- и 15β-эпимеров 11-дезоксипростагландина E₁ (VIa) и (VIb) и их оксимов (XIa) и (XIb), эпимерная структура которых не вызывала сомнений (см. табл. 3).

Из представленных данных видно, что резонансные сигналы ядер ¹³C в положениях 13, 14 и 15 для заведомых 15α-эпимеров (VIa) и (XIa) наблюдаются при тех же или чуть более слабых полях, чем таковые для соответствующих 15β-эпимеров (VIb) и (XIb). Ни в одном случае разность этих хим. сдвигов между α- и β-эпимерами не превышала 0,3 м. д. В свою очередь, ядро ¹⁷O15 в простаноиде (VIa) оказывается заметно более экранированным, чем в простаноиде (VIb). Для обоих эпимерных фторидов (IIa) и (IIb) выявляются те же относительные сдвиги сигналов ядер ¹³C и ¹⁹F. На этом основании мы приписываем более полярному эпимеру (IIa) 15α-F-структуру, а менее полярный эпимер (IIb) является, таким образом, 15β-формой. Такому отнесению соответствует

также и поведение эпимерных фторидов (IIa) и (IIb) при обращенно-фазовой ВЭЖХ, при которой α-эпимер элюируется первым, что наблюдалось также и для эпимерных этиловых эфиров 11-дезоксипростагландина E₁ (см. [10]). Отнесение 13-фторидов (VII) к 13α-или 13β-эпимерным рядам в данной работе не проводилось.

Далее нами было изучено влияние типа фторирующего агента на соотношение C15-эпимеров в продуктах фторирования метиловых эфиров (IVa) и (IVb). В качестве фторирующих агентов были использованы MSTF, DASTF и смесь MSTF-TMDFS, полученная *in situ* при взаимодействии MSTF с триметилсилилморфолином. Образование TMDFS в этой реакции было подтверждено с помощью ¹⁹F-ЯМР-спектра (CH₂Cl₂), в котором группе Me₃SiF₂⁻ отвечает синглет δ 158 м. д. При сравнении соотношения эпимеров фторидов (II) (см. табл. 4) можно заметить существенное преобладание продуктов с обращенной конфигурацией у C15 в реакции с MSTF-TMDFS по сравнению с MSTF и DASTF.

Для объяснения этого различия мы исходим из того, что на первой стадии реакции фторирующих агентов с простагландинами (IVa) и (IVb) по

Таблица 4. Продукты фторирования эпимерных эфиров 11-дезоксипростагландина E₁ фторсульфуранами и четырехфтористой серой

Исходное соединение, конфигурация C15	Реагент, растворитель	Выделено продуктов реакции, %	Содержание* 15-фторидов, %	Отношение содержания α- и β-эпимеров в смеси	Обращение конфигурации** у C15, %	Содержание 13-фторидов, %	Содержание дефторосоединений, %
(IVa), α	MSTF, толуол	98	66	1.69	37	32	2
(IVб), β	MSTF, толуол	93	66	1	50	32	2
(IVa), α	DASTF, толуол	93	69	1.42	41	31	0
(IVб), β	DASTF, толуол	85	69	1.26	56	30	1
(IVa), α	MSTF-TMDFS, толуол	80	73	0.2	83	12	15
(IVб), β	MSTF-TMDFS, толуол	85	64	5.9	86	17	18
(IVa), α	MSTF-BF ₃ , ацетонитрил	84	83	3.6	22	13	4
(V), β	MSTF, толуол	85	72	1.12	53	25	3
(V), β	SF ₄ , эфир	74	85	1.17	54	7	8

* Содержание продуктов реакции определяли с помощью ВЭЖХ, как описано в "Экспериментальной части", с использованием рефрактометрического детектора.

** Обращение конфигурации выражено как процентное содержание эпимера с обращенной конфигурацией в смеси эпимеров.

аллильному гидроксилу происходит отщепление элементов фтористого водорода и образуется сульфозэфир, например (XII) (см. схему 2), как это было постулировано для фторирования других гидроксилсодержащих соединений [7]. В предполагаемом сульфозэфире (XII) по крайней мере один из атомов фтора способен атаковать углеродный атом C15 с фронта по механизму S_Ni с сохранением конфигурации (схема 2, а). Атака сульфозэфира (XII) анионом фтора с фронта также привела бы к образованию 15-фторида с сохранением исходной конфигурации атома C15. Одновременно может происходить и атака с тыла фтор-анионом по C15 (механизм S_N2), что приводит к обращению конфигурации (схема 2, б). Это становится особенно заметным при реакции простаноида (VIa) со смесью MSTF-TMDFS. TMDFS является хорошим донором фтор-анионов, что, видимо, обеспечивает возможность преимущественной атаки атома углерода C15 фтор-анионом с тыла (S_N2-механизм) и приводит к обращению конфигурации.

Если уменьшить количество свободных фтор-анионов, то доля продуктов с сохраненной конфигурацией у C15 возрастает. Так, при фторировании метилового эфира 15α-11-дезоксипростагландина E₁ (IVa) комплексом MSTF-BF₃, существующим в виде C₄H₈ONSF₂⁺BF₄⁻ [11], доля 15α-эпимера возрастает до 78% за счет образования на первой стадии реакции малореакционноспособного HBF₄, не являющегося донором фтор-анионов в этих условиях.

Можно предположить, что продукты дегидратации (IX) и (X) образуются из промежуточных карбкатионов (XIIIa) и (XIIIб) путем выброса протона из соседней метиленовой группы. В таком случае их количество может свидетельствовать о вкладе S_N1-механизма в образование продуктов реакции фторирования. Так, при реакциях эфиров (IVa) и (IVб) с MSTF и DASTF образуется весьма незначительное количество (1–2%) продуктов дегидратации, т.е. S_N1-механизм при фторировании этими агентами практически не реализуется. При реакции эфиров (IVa) и (IVб) со смесью MSTF-TMDFS образуется 15–18% продуктов дегидратации (табл. 4), и их количество сравнимо с количеством продуктов аллильного сдвига, что свидетельствует о существенном возрастании вклада S_N1-механизма в общий реакционный процесс. Возможно, что TMDFS, являясь ионным соединением, увеличивает полярность реакционной среды, что благоприятствует образованию и временной стабилизации карбкатиона (XIIIб), который рекомбинирует в 15- или 13-фториды (II) и (VII) или в диеновые соединения (IX) и (X).

Мы предполагаем, что основное количество 13-фторидов (VII) при реакции метиловых эфиров (IVa) и (IVб) с MSTF или DASTF образуется путем внутримолекулярной атаки атомом фтора сульфозэфира (XII) по атому C13 (схема 2, в) по механизму S_Ni' (см. [12, с. 53–54]), однако более подробное изучение этого процесса выходит за рамки данной работы.

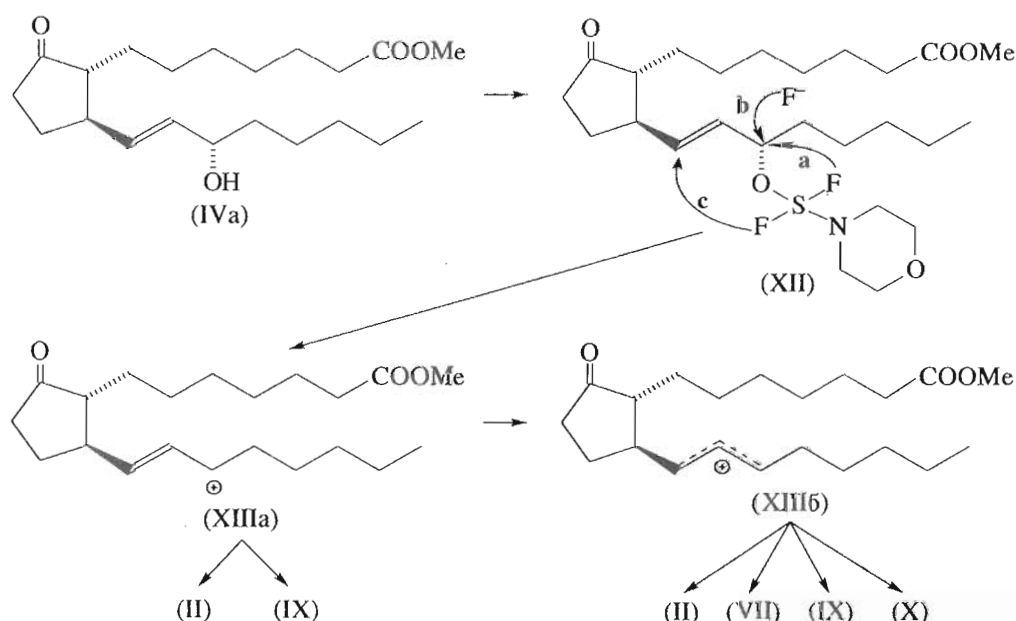


Схема 2. Возможные пути образования продуктов фторирования метилового эфира 11-дезоксипростагландина E₁ (IVa) действием MSTF.

Результаты фторирования действием аминоктрифторсульфуранов практически не зависят от того, был ли взят в качестве исходного метиловый или этиловый эфир 11-дезоксипростагландина E₁ (см. табл. 4). Так, при действии MSTF на этиловый эфир 15β-11-дезоксипростагландина E₁ (V) образуются этиловые эфиры 15α-фтор- и 15β-фтор-11,15-дидезоксипростагландина E₁ (III) с суммарным выходом 72%, а также 13-фториды (VIII) (25%) и дефторосоединения (3%). При реакции этилового эфира (V) с четырехфтористой серой образуется примерно равное количество эпимерных фторидов (III) с небольшим преобладанием продукта с сохраненной конфигурацией у углеродного атома C15. В этом случае, вероятно, реализуются те же механизмы, что и при фторировании диалкиламинотрифторсульфуранами, с той лишь разницей, что вклад S_N1-механизма при реакции с SF₄, по-видимому, несколько больше, чем при фторировании, к примеру, действием MSTF, о чем свидетельствует равное количество продуктов дегидратации и аллильного сдвига (7–8%).

Пока без объяснения остается тот факт, что в условиях фторирования действием MSTF и DASTF 15β-эпимер метилового эфира 11-дезоксипростагландина E₁ (IVb) реагирует с большей степенью обращения конфигурации, чем α-эпимер (IVa) (табл. 4). Однако, скорее всего, это не связано с различием в пространственной структуре альфа- и омега-цепей обоих эпимеров, так как, по данным конформационного анализа, оба набора возможных конформаций α- и β-эпимеров имеют близкие энергетические характеристики и не-

значительные барьеры перехода одной пространственной формы в другую (М.Д. Шендерович, С.П. Симонян, Я.Ф. Фрейманис, частное сообщение).

Для получения свободной кислоты (I) метиловый (II) и этиловый (III) эфиры омыляли в щелочных условиях. При этом происходило лишь незначительное дегидрофторирование (не более 5%), а эпимерный состав при омылении не изменялся, что было установлено с помощью ВЭЖХ. Нами было отмечено, что при омылении смеси 15- и 13-фторидов, полученных при фторировании эфиров 11-дезоксипростагландина E₁, в продуктах омыления полностью отсутствовали 13-фториды. Одновременно возрастало содержание дефторосоединений. Таким образом, выявлено существенное различие в стабильности 13- и 15-фторидов в щелочной среде.

Индивидуальные 15α- и 15β-эпимеры (IIIa) и (IIIб) практически одинаково ингибировали индуцированную ADP или арахидоновой кислотой агрегацию тромбоцитов кролика *in vitro*, тогда как 13-фториды (VII) были неактивны. Для фторида (II) величина IC₅₀ составила 3.0–3.3 × 10⁻⁵ M (индуктор – ADP) и IC₅₀ 4 × 10⁻⁵ и IC₉₀ 7 × 10⁻⁵ M (индуктор – арахидоновая кислота). По способности тормозить агрегацию тромбоцитов кролика, вызванную ADP, изученные соединения располагались в последовательности (III) > (II) > (IVa) > (I) > (VIa), причем фторид (III) в дозе 5 мкг/мл снижал агрегацию тромбоцитов, индуцированную ADP, на 85%, а простаноид (VIa) – на 30%.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Простагландины получены от опытного завода органического синтеза (Рига, Латвия). DASTF и MSTF синтезировали из SF₄ и соответствующего триметилсилиламина как описано ранее [7]. УФ-спектры регистрировали на приборе Specord UV VIS (Германия). Масс-спектры записывали на приборе Varian MAT 44S (Varian, Германия) либо при ионизации электронным ударом (энергия электронов 70 эВ, ввод с эмиттера), либо при химической ионизации аммиаком (CI). Спектры ¹H-ЯМР записывали на спектрометре Bruker WM500 (Bruker, Германия), ¹⁹F-ЯМР – на спектрометре Bruker CPX200 (Bruker, Германия), ¹⁷O- и ¹³C-ЯМР – на спектрометре Bruker WM360 (Bruker, Германия), химические сдвиги протонов (δ, м. д.) приведены относительно Me₄Si (¹H- и ¹³C-ЯМР), CCl₃F (¹⁹F-ЯМР), H₂O (¹⁷O-ЯМР) для растворов в дейтерохлороформе, если не указано особо. ВЭЖХ осуществляли на градиентном жидкостном хроматографе DuPont 8800 (DuPont, США), снабженном спектрофотометрическим детектором SPD 2A (Shimadzu, Япония) и рефрактометрическим детектором (DuPont, США), соединенными последовательно. Для препаративного выделения продуктов фторирования использовали колонку (4.6 × 250 мм) Zorbax C8 (DuPont, США), элюировали смесью ацетонитрил–вода, 70 : 30 (скорость 1 мл/мин); аналитическую ВЭЖХ проводили на колонке (4.6 × 2.5 мм) Ultrasphere ODS, 5 мкм (Beckman, США), элюировали смесью метанол–вода, 85 : 15 (скорость 1 мл/мин), значения удерживания приведены в виде отношения времени удерживания компонента к времени выхода неудерживаемого компонента (*k'*). ТСХ выполняли на пластинках Silufol UV 254 (Kavalier, ЧСФР) с применением системы гексан–эфир, 1 : 1 (А) или гексан–эфир, 3 : 2 (Б), обнаружение осуществляли 5% раствором фосфорномолибденовой кислоты в спирте. Колоночную хроматографию выполняли с использованием силикагеля L (Chemapol, Чехия); ход разделения контролировали ТСХ. Упаривание растворов проводили на роторном испарителе в вакууме водоструйного насоса при температуре бани не выше 30°C.

Метилловые эфиры (IVa), (IVб) получали действием избытка эфирного раствора диазометана на раствор соответствующего простагландина в смеси эфир–метанол, 5 : 1, на холоду в течение 30 мин с последующим упариванием реакционной смеси досуха.

Ингибирование агрегации тромбоцитов кролика под действием простаноидов определяли по методике [4].

Стандартная обработка реакционной смеси. Реакционную смесь разбавляли 1 объемом этилацетата, отделяли органический слой, водный слой экстрагировали этилацетатом (3 × 1 объем).

Объединенные экстракты промывали водой до pH 6–7, насыщенным раствором NaCl, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в вакууме.

Фторирование действием MSTF. В тщательно высушенную колбу помещали 1.5 г сухого фтористого натрия и 14 мл абсолютного толуола и прибавляли 1.5 мл MSTF при перемешивании в атмосфере аргона. Смесь перемешивали 15 мин при комнатной температуре и охлаждали до –40°C. К полученной суспензии прибавляли по каплям раствор 1.3 г метилового эфира 11-дезоксипростагландина E₁ (IVa) в 5 мл толуола при интенсивном перемешивании в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре 30 мин, контролируя ход реакции ТСХ. После завершения реакции к реакционной смеси прибавляли насыщенный раствор (NH₄)₂SO₄, реакционной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры и обрабатывали стандартно. Остаток (масло желтого цвета) растворяли в гексане и наносили на колонку, заполненную 120 мл суспензии силикагеля в гексане. Элюировали гексаном, затем смесью гексан–эфир с возрастающим содержанием эфира. Фракции (по 20 мл) анализировали ТСХ. Получено 0.25 г смеси дефторосоединений, 13-фторида (VII) и 15-фторида (II) в виде масла светло-желтого цвета (фракция А) и 0.74 г (57%) 15-фторида (II) в виде бесцветного масла. Фракцию А разделяли на индивидуальные соединения препаративной ВЭЖХ. Чистоту выделенных соединений определяли аналитической ВЭЖХ*.

Фторид (IIa). R_f 0.36 (Б), *k'* 4.25. УФ: остаточное поглощение, максимум при λ > 206 нм отсутствует. Масс-спектр (CI), *m/z* (предполагаемая структура иона): 372 (M + NH₄), 352 (M + NH₄ – HF), 335 (M + H – HF).

Фторид (IIб). R_f 0.37 (Б), *k'* 4.5. УФ: остаточное поглощение, максимум при λ > 206 нм отсутствует. Масс-спектр (CI), *m/z* (предполагаемая структура иона): 372 (M + NH₄), 352 (M + NH₄ – HF), 335 (M + H – HF).

Фторид (VII, эимер 1). R_f 0.40 (Б), *k'* 5.35. УФ: остаточное поглощение, максимум при λ > 206 нм отсутствует. Масс-спектр (CI), *m/z* (предполагаемая структура иона): 372 (M + NH₄), 352 (M + NH₄ – HF), 335 (M + H – HF). ¹⁹F-ЯМР (для смеси эимеров: 178.9 (дм, J_{HF} 50 Гц).

Фторид (VII, эимер 2). R_f 0.42 Б, *k'* 5.65. УФ: остаточное поглощение, максимум при λ > 206 нм отсутствует. Масс-спектр (CI), *m/z* (предполагаемая структура иона): 372 (M + NH₄), 352 (M + NH₄ – HF), 335 (M + H – HF).

Смесь дефторосоединений (IX) и (X). R_f 0.43 (Б), *k'* 6.37 и 7.504. УФ: λ_{max} 228 (гексан). Масс-спектр (CI), *m/z* (предполагаемая структура иона): 352 (M + NH₄), 335 (M + H).

* Значения *k'* приведены для аналитического варианта ВЭЖХ.

Другие характеристики см. в табл. 1–3.

В аналогичных условиях из 0.6 г этилового эфира (V) с выходом 80% получена смесь продуктов, содержащая, по данным ВЭЖХ, 72% фторидов (III), 25% фторидов (VIII) и 3% дефторосоединений, из которой колоночной хроматографией на силикагеле в условиях, приведенных выше, получена фракция чистых 15-фторидов (III) в виде бесцветного масла, R_f 0.65 (A). ВЭЖХ-анализ этой фракции показал наличие в ней 52.9% α -эпимера (k' 5.3) и 47.1% β -эпимера (k' 5.6). УФ: остаточное поглощение, максимум при $\lambda > 206$ нм отсутствует. Масс-спектр (СИ), m/z (предполагаемая структура иона): 386 ($M + NH_4$), 366 ($M + NH_4 - HF$), 349 ($M + H - HF$). Спектр ^{19}F -ЯМР (C_6D_6): 172.07 (м), J_{HF} 50 Гц (β -эпимер), 173.0 (м), J_{HF} 48 Гц (α -эпимер). С помощью ВЭЖХ выделена смесь 13-фторидов (VIII) в виде бесцветного масла (k' 6.6 и 7.0), R_f 0.68 (A). УФ: остаточное поглощение, максимум при $\lambda > 206$ нм отсутствует. Масс-спектр (СИ), m/z (предполагаемая структура иона): 386 ($M + NH_4$), 366 ($M + NH_4 - HF$), 349 ($M + H - HF$). ^{19}F -ЯМР (C_6D_6): 180.3 (дм, J_{HF} 49 Гц).

Фторирование с помощью MSTF-TMDFS. В тщательно высушенную колбу помещали 3 мл абсолютного толуола и 200 мкл MSTF. Раствор охлаждали до 5°C и при перемешивании в токе аргона прибавляли двумя порциями 230 мкл триметилсилилморфолина. Перемешивали 50 мин при комнатной температуре. Затем упаривали растворитель досуха в вакууме. К белому кристаллическому осадку прибавляли 5 мл толуола и охлаждали до -70°C. К образовавшейся суспензии реагента при интенсивном перемешивании в токе аргона прибавляли по каплям раствор 196 мг метилового эфира 11-дезоксипростагландин E_1 (IVa) в 1 мл толуола. Перемешивали при указанной температуре 35 мин, затем прибавляли 3 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Реакционную смесь оставляли самопроизвольно нагреваться до комнатной температуры и обрабатывали стандартно. Остаток очищали от полярных примесей колоночной хроматографией на силикагеле в системе гексан-эфир, 2 : 1 и 1 : 1. Получали 157 мг (80%) продуктов, содержавших, по данным ВЭЖХ, 72.6% метиловых эфиров (II) (α -эпимер – 11.3% и β -эпимер – 61.3%), 12% метиловых эфиров (VII) и 15% дефторосоединений (IX) и (X). Аналогично из метилового эфира 15 β -11-дезоксипростагландин E_1 (IVб) получили фракцию продуктов, содержащую, по данным ВЭЖХ, 64% метиловых эфиров (II) (α -эпимер – 54.8% и β -эпимер – 9.2%), 17% метиловых эфиров (VII) и 18% дефторосоединений (IX) и (X).

Фторирование с помощью морфолинодифторсульфонийтетрафторбората. К раствору 145 мг свежеперегнанного эфира трифтористого бо-

ра в 3 мл абсолютного эфира прибавляли по каплям раствор 60 мг MSTF в 0.8 мл эфира при перемешивании в токе аргона при -20°C. Перемешивали 10 мин при -20°C и 30 мин при комнатной температуре. Выпавший бесцветный кристаллический осадок отфильтровывали в атмосфере аргона, промывали эфиром (3 \times 3 мл) и растворяли в абсолютном ацетонитриле. К полученному раствору реагента прибавляли при охлаждении и перемешивании раствор 93 мг метилового эфира 11-дезоксипростагландин E_1 (IVa) в 0.2 мл эфира. Перемешивали при комнатной температуре 30 мин, затем прибавляли 3 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и обрабатывали стандартно. После фильтрации через силикагель в смеси гексан-эфир, 3 : 2, получали 79 мг (85%) фторидов (II), R_f 0.6 (A). ВЭЖХ-анализ показал наличие 78% α -эпимера и 22% β -эпимера.

Фторирование с помощью четырехфтористой серы. В колбу, содержащую 200 мл эфира и 4.5 г NaF, конденсировали при -50°C 4.4 г SF₄. К полученной суспензии прибавляли по каплям 10 г этилового эфира 15 β -11-дезоксипростагландин E_1 (V) при перемешивании при -40°C. После окончания прибавления простагландин реакционной смеси позволяли медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивали еще 20 мин для удаления SF₄. К реакционной массе при перемешивании осторожно прибавляли насыщенный NaHCO₃ до pH 8. Эфирный слой отделяли, водный экстрагировали равным объемом эфира. Объединенные эфирные экстракты промывали водой, насыщенным NaCl, высушивали Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Остаток (масло темно-красного цвета) растворяли в гексане и наносили на колонку, заполненную 120 мл суспензии силикагеля в гексане. Элюировали гексаном, затем смесью гексан-эфир с возрастающим содержанием эфира. Фракции (по 20 мл) анализировали ТСХ. Получено 1.6 г смеси дефторосоединений, 13-фторидов (VIII) и 15-фторидов (III) в виде масла светло-желтого цвета и 5.8 г 15-фторидов (III) в виде бесцветного масла. Соотношение α - и β -эпимеров фторида (III) составило, по данным ^{19}F -ЯМР, 1.17 : 1.

15-Фтор-11,15-дидезоксипростагландин E_1 (I). Раствор 650 мг метилового эфира (II) (соотношение α - и β -эпимеров 1 : 1.05) в 6 мл MeOH и 3 мл тетрагидрофурана, содержащий 4 мл 1 н. KOH, выдерживали 4 ч при 40°C и 18 ч при 23°C. Реакционную смесь упаривали до 1/3 исходного объема, разбавляли водой (10 мл), подкисляли 1 М NaHSO₄ до pH 3, экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт промывали водой (2 \times 50 мл), насыщенным NaCl, высушивали Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Получено 625 мг кислоты (I) в виде бесцветного масла. R_f 0.25 (бензол-этилацетат, 7 : 1). Спектр ^{19}F -ЯМР (CD₃OD): 172.89 (дм,

J_{HF} 48 Гц). Масс-спектр (СІ), m/z (предполагаемая структура иона): 358 ($M + \text{NH}_4$), 338 ($M + \text{NH}_4 - \text{HF}$), 321 ($M + \text{H} - \text{HF}$). ВЭЖХ-анализ образца кислоты (I) после метилирования диазометаном показал наличие α - и β -эпимеров в соотношении 1 : 1.03.

Авторы выражают благодарность Л.С. Когтеву и В.Л. Садовской (ИБХ РАН) за помощь в получении масс-спектров, И.В. Туровскому и Э.Э. Лиепиньшу (ИОС, Рига) за измерение спектров ^{17}O -ЯМР, В.Д. Кошкареву (ИБХ РАН), В.А. Макарову и Г.Н. Петрухиной (ГНЦ РАМН) за проведение измерений антиагрегационной активности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Безуглов В.В., Бергельсон Л.Д. // Биоорганическая химия. 1979. Т. 5. С. 1531–1535.
2. Безуглов В.В., Бергельсон Л.Д. // Докл. АН СССР. 1980. Т. 250. С. 468–469.
3. Безуглов В.В., Серков И.В., Гафуров Р.Г., Бергельсон Л.Д. // Докл. АН СССР. 1984. Т. 277. С. 1400–1402.
4. Лакин К.М., Макаров В.А., Ковалев С.Г., Петрухина Г.Н., Серков И.В., Голованова Н.К., Безуглов В.В. // Эксперим. и клин. фармакол. 1994. Т. 57. С. 39–41.
5. Ясуда А. // Соединения фтора. Синтез и применение. Пер. с яп. / Ред. Н. Исикава. М.: Мир, 1990. С. 352–371.
6. Tanaka T., Kurozumi S., Toru T., Kobayashi M., Miura S., Ishimoto S. // Tetrahedron Lett. 1975. P. 1535–1538.
7. Марковский Л.Н., Пашинник В.Е. // Новые фторирующие агенты в органическом синтезе / Ред. Л.С. Герман, С.В. Земсков. Новосибирск: Наука, 1987. С. 121–139.
8. Когтев Л.С., Садовская В.Л., Розынов Б.В., Безуглов В.В., Бергельсон Л.Д. // Биоорганическая химия. 1984. Т. 10. С. 1260–1270.
9. Ахрем А.А., Королева Е.В. // Изв. АН БССР. Сер. хим. 1978. № 9. С. 103–118.
10. Сахартова О.В., Шатц В.Д., Фрейманис Я.Ф., Авотс А.А. // Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим. 1982. № 3. С. 325–334.
11. Марковский Л.Н., Пашинник В.Е., Саенко Е.П. // Журн. орган. химии. 1977. Т. XIII. С. 1116–1117.
12. Марч Дж. Органическая химия. Т. 2. Пер. с англ. / Ред. И.П. Белецкий. М.: Мир, 1987. 504 с.

Stereochemistry of Substitution of Allylic Hydroxyl with Fluorine in Prostaglandins. Synthesis of 15-Fluoro-11,15-dideoxyprostaglandins E_1

V. V. Bezuglov*, V. E. Pashinnik**, V. I. Tovstenko**, L. N. Markovskii**,
Ya. F. Freimanis***, and I. V. Serkov****

*Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences,
ul. Miklukho-Maklaya 16/10, Moscow, GSP-7, 117871 Russia

**Institute of Organic Chemistry, Ukrainian Academy of Sciences, Kiev, Ukraine

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

****Institute of Physiologically Active Substances, Russian Academy of Sciences,
Chernogolovka, Moscow oblast, Russia

Abstract—(\pm)-15-Fluoro-11,15-dideoxyprostaglandin E_1 and its methyl and ethyl esters were synthesized. Dehydroxyfluorination reaction of (\pm)-11-deoxyprostaglandin E_1 esters with various reagents based on SF_4 was studied. Along with the target 15-fluorides (mixtures of α - and β -epimers), products of allylic shift and dehydration in a ratio dependent on the fluorination agent were shown to be formed. With a morpholinotrifluorosulfuran–tris(morpholine)sulfonium trimethyldifluorosilicate mixture, the maximal excess (70%) of one of the 15-fluoro epimers was achieved. Possible mechanisms of dehydroxyfluorination of (\pm)-11-deoxyprostaglandin E_1 esters with dialkylaminofluorosulfurans were proposed. Methyl esters of 15- α -fluoro- and 15- β -fluoro-11,15-dideoxyprostaglandin E_1 exhibited moderate antiaggregation activity in rabbit platelet tests.

Key words: prostaglandins, fluorodeoxy; synthesis; fluorination, mechanisms; sulfur tetrafluoride; dimethylaminotrifluorosulfuran; morpholinotrifluorosulfuran; platelet aggregation, inhibition.