



УДК 547.514.48

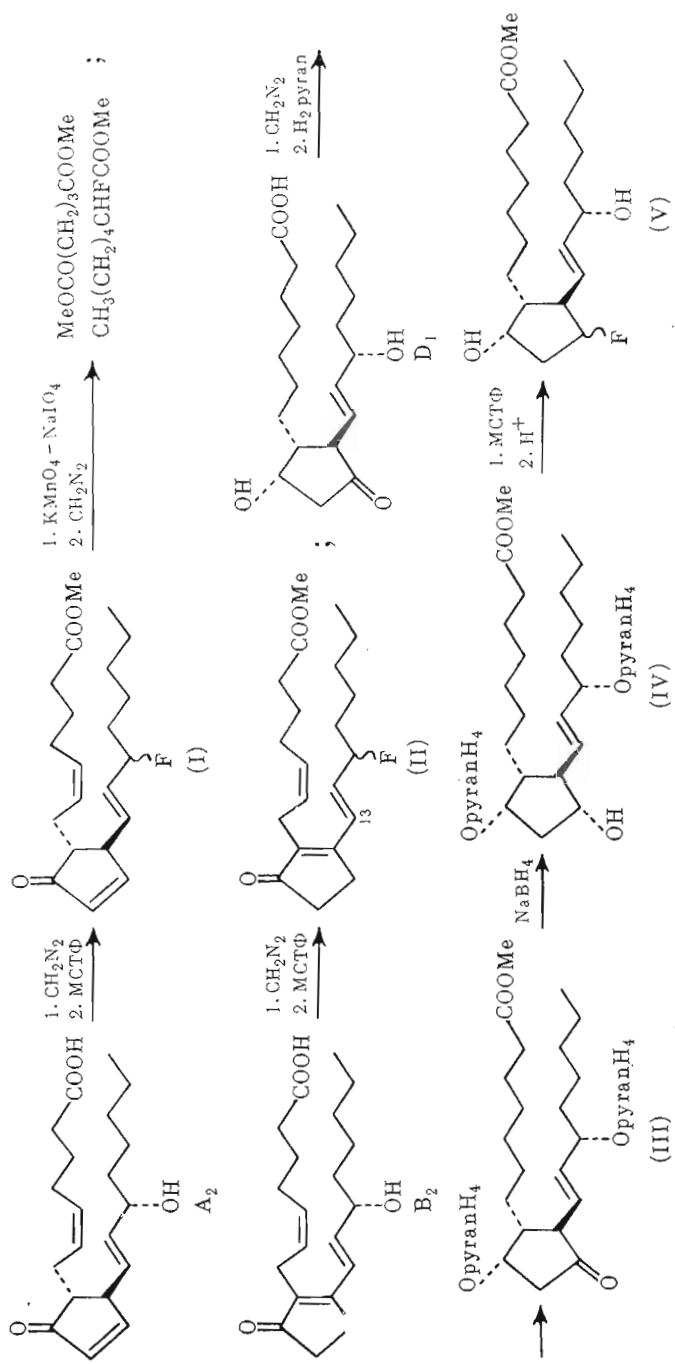
СИНТЕЗ ФТОРПРОСТАГЛАНДИНОВ

I. 11-ФТОР- II 15-ФТОРПРОСТАГЛАНДИНЫ

*Безуглов В. В., Бергельсон Л. Д.**Институт биоорганической химии им. М. М. Шелякина
Академии наук СССР, Москва*

Фторированием производных природных простагландинов A_2 , B_2 и $F_{1\alpha}$ синтезированы три новых фторсодержащих простагландина: метиловый эфир 15-фтор-9-кето-5, 10, 13-простатриеновой кислоты, метиловый эфир 15-фтор-9-кето-5, 8 (12), 13-простатриеновой кислоты и метиловый эфир 11-фтор-9, 15-диокси-13-простеновой кислоты.

Среди многочисленных аналогов природных простагландинов фтор-простагландины вызывают особый интерес [1-4]. С одной стороны, введение фтора в молекулы простагландинов может привести к аналогам с измененным спектром биологического действия или к ингибиторам. С другой стороны, небольшое различие в размерах протона и ядра атома фтора делает фторпростагландины потенциально интересными аналогами для изучения поведения простагландинов в составе биологических мембран методом спектроскопии ЯМР. Эти соображения заставили нас предпринять поиск подходящего метода фторирования простагландинов. В связи с лабильностью и гидрофобностью защищенных простагландинов обязательными требованиями для отбора такого метода являются мягкие условия реакции и возможность проведения ее в неполярном растворителе. Поэтому для введения атома фтора в молекулы простагландинов был выбран модифицированный метод Марковского и сотр. [5, 6], который заключается в замене гидроксильной группы на атом фтора действием диалкиламиносульфотрифторидов. Наши исследования показали, что наиболее удобным реагентом является морфолиносульфотрифторид, который замещает гидроксильную группу на атом фтора в мягких условиях (-78°C , хлористый метилен), не затрагивая ни сложноэфирные, ни кетонные группы. Поэтому для синтеза 15-фтораналогов природных простагландинов A_2 и B_2 было достаточно превратить их в метиловые эфиры. Последующая обработка морфолиносульфотрифторидом привела к искомым 15-фтор-простагландинам (I, II). Для синтеза аналога простагландина $F_{1\alpha}$, содержащего атом фтора в 11-м положении, потребовалась предварительная защита гидроксильных групп исходного простагландина D_1 . Поскольку триметилсилильные производные оказались неустойчивыми при фторировании, природный простагландин D_1 сначала метилировали и затем превратили в бис(тетрагидропиранильное) производное (III). При введении тетрагидропиранильной защиты в качестве катализатора использовали пиридиний-*n*-толуолсульфат [7], который обеспечил почти полное превращение исходного спирта в тетрагидропираниловый эфир. Защищенный



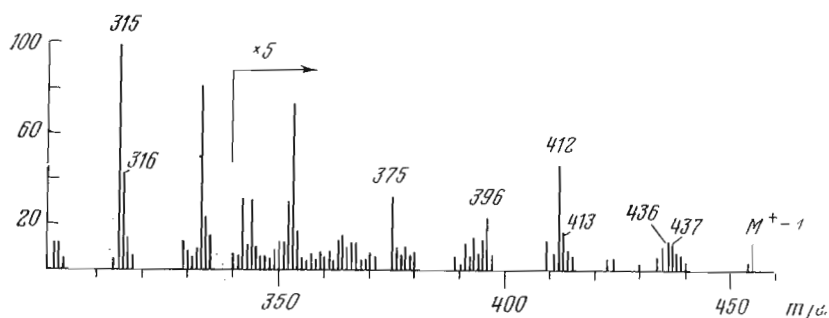
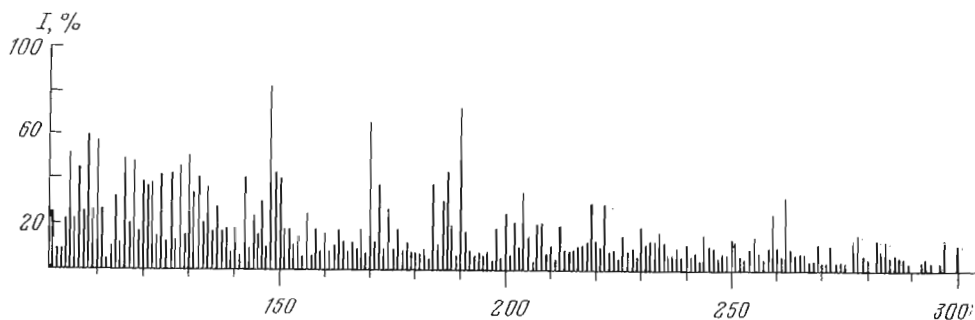
МСТФ - морфинсульфотрифторид, H_4 руган, H_2 руган - тетрагидро- и дигидропиран

Основные пики в масс-спектрах соединений (I) и (II)

Ион	m/e (относительная интенсивность, %)		Предположительная структура
	соединение (I)	соединение (II)	
a	350 (5)	350 (25)	M ⁺
б	330 (30)	330 (26)	M ⁺ -HF
в	319 (8)	319 (16)	M ⁺ -OCH ₃
г	299 (18)	299 (10)	M ⁺ -OCH ₃ -HF
д	- -	249 (14)	M ⁺ -C ₃ H ₆ COOMe
е	- -	247 (100)	M ⁺ -C ₆ H ₁₂ F
ж	299 (11)	229 (18)	M ⁺ -C ₃ H ₆ COOMe-HF
з	- -	215 (67)	M ⁺ -247-HF
и	190 (84)	- -	M ⁺ -C ₆ H ₉ COOMe-HF
к	133 (59)	133 (43)	190-C ₄ H ₆
л	119 (100)	- -	190-C ₅ H ₁₁
м	107 (41)	- -	190-C ₆ H ₁₁

простагландин D₁ (III) обработкой боргидридом натрия превратили в производное простагландина F_{1α} (IV) (с незначительной примесью β-изомера), которое фторировали морфолиносультрифтормидом с образованием 11-фторсоединения. После удаления тетрагидропиранильных защитных групп получили метиловый эфир 11-фтор-11-дезоксипростагландина F_{1α} (V).

Ранее было показано [5], что основными побочными реакциями при фторировании аминосультрифтормидом являются дегидратация и перегруппировки. Мы нашли, что при использовании морфолиносультрифтормида обе эти реакции могут быть подавлены, если фторирование вести при температуре ниже -70°С. Так, судя по УФ-спектрам, при фторировании в таких условиях метиловые эфиры простагландинов А₂ и В₂ практически не образуют продуктов дегидратации. Чтобы доказать отсутствие



Масс-спектр диацетата фторпростагландина (V)

перегруппировок при фторировании, мы провели периодат-перманганатное окисление фторпростагландина (I). В полученной смеси метиловых эфиров с помощью хромато-масс-спектрометрии были идентифицированы диметиловый эфир глутаровой кислоты и метиловый эфир 2-фторгептановой кислоты. Масс-спектр последнего содержит пик максимальной интенсивности с m/e 92, который соответствует перегруппировочному иону $^+CHFC(=OH)OMe$. Метиловые эфиры других монокарбоновых кислот обнаружены не были.

Данные масс-спектрометрии полученных фторпростагландинов также подтверждают приписанные им структуры. Из сравнения масс-спектров фторпростагландинов (I) и (II) (см. таблицу) видно, что в области больших значений m/e эти спектры практически одинаковы (ионы $a - z$). Различия заметны в области, в которой начинается фрагментация боковых цепей простагландинов. Здесь в случае 15-фторпростагландина (I) наблюдается распад с одновременным отрывом карбоксильной боковой цепи и HF , при котором образуется ион u , распадающийся далее до ионов k , l и m . Для фторпростагландина (II) более характерен разрыв карбоксилсодержащей боковой цепи в α -положении к двойной связи (ионы d и $ж$), а также разрыв связи $C_{(13)}-C_{(14)}$ (ионы e и $з$).

Масс-спектр диацетата фторпростагландина (V) (см. рисунок) содержит ионы с m/e 455 (M^+-1); 437, 436 (M^+-F , M^+-HF); 413, 412 (M^+-CH_3CO , M^+-H-CH_3CO); 396 (M^+-CH_3COOH); 375 ($M^+-CH_3COOH-HF$); 316, 315 ($M^+-2 \times CH_3COOH-HF$, $M^+-H-2 \times CH_3COOH-HF$), полностью подтверждающие его структуру.

В настоящее время проводится изучение стереохимии полученных фторпростагландинов.

Экспериментальная часть

УФ-спектры измерены на спектрометре Specord UV-VIS (ГДР), масс-спектры — на приборе LKB9000 (Швеция) при прямом вводе образца в источник и энергии ионизации 70 эВ. ГЖХ осуществляли на хроматографе Varian 2100, снабженном колонкой (1900×2 мм) с 2% OV-1/Chromosorb W-HP (80–100 меш), при температуре колонки 220°С и расходе гелия 30 мл/мин. Метиловые эфиры, получившиеся в результате периодат-перманганатного окисления фторпростагландина (I), анализировали на системе хроматограф — масс-спектрометр MAT 44 Varian на капиллярной колонке SE-54 (0,31 мм×25 м) при программировании температуры колонки от 40 до 200°С и расходе гелия 2 мл/мин. ТСХ проводили в системах бензол — этилацетат, 10 : 1 (А) и хлороформ — метанол, 10 : 1 (Б). Для препаративного разделения использовали пластинки (13×18 см), покрытые тонким слоем силикагеля Kieselgel G с 10% гипса (Serva). Значения R_f приведены для хроматографии на пластинках Silufol (СССР). Упаривание растворов проводили на ротормом испарителе при температуре бани не выше 30°С.

Метиловый эфир 15-фтор-9-кето-5,10,13-простагтриеновой кислоты (I). Раствор 4,5 мг простагландина A_2 в 2 мл эфира метилировали избытком эфирного раствора диазометана 15 мин при -10°C и упаривали. Маслообразный остаток растворяли в 1,5 мл хлористого метилена и прибавляли по каплям к перемешиваемому раствору 10 мг морфолиносульфотрифторида в 0,5 мл хлористого метилена при -78°C . Смесь выдерживали 1,5 ч при этой же температуре, медленно нагревали до -10°C и добавляли 1,5 мл холодной (0°C) воды. Смесь энергично перемешивали и экстрагировали хлористым метиленом (3×5 мл). Органический экстракт промывали водой, насыщенным раствором NaCl, сушили $MgSO_4$ и упаривали. Остаток хроматографировали на пластинках с силикагелем в системе А. Метиловый эфир 15-фтор-9-кето-5,10,13-простагтриеновой кислоты (I) получен с выходом 3,6 мг (75%) в виде маслообразного вещества с λ_{max} 216 нм, R_f

в системе А 0,36. Вещество термически нестабильно и не выдерживает условий ГЖХ.

Периодат-перманганитное окисление фторпростагландина (I). К раствору 400 мкг фторпростагландина (I) в 0,3 мл *грет*-бутанола прибавляли 0,47 мл воды, 0,47 мл окисляющей смеси (содержащей 194,1 мг периодата натрия и 15,8 мг перманганата калия на 10 мл воды) и 0,09 мл 0,02 М раствора карбоната калия. Смесь энергично перемешивали и выдерживали 2 ч при 20°С, затем подкисляли смесью конц. HCl, насыщенного раствора NaCl и воды (1:2:2) и экстрагировали эфиром (3×2 мл). Экстракт промывали водой (1×4 мл), сушили MgSO₄ и упаривали в токе аргона при охлаждении. Остаток растворяли в 0,2 мл эфира и обрабатывали небольшим избытком диазометана, растворитель удаляли в токе аргона при охлаждении и полученную смесь метиловых эфиров вводили в хроматограф в виде раствора в этилацетате.

Метиловый эфир 15-фтор-9-кето-5,8(12),13-простагриеновой кислоты (II). 3,5 мг простагландина В₂ метилировали и далее фторировали морфолиносультрифторидом (8 мг) по методике, описанной выше для простагландина А₂. После препаративной хроматографии на силикагеле в системе А получено 2,8 мг (80%) фторпростагландина (II) в виде маслообразного вещества с λ_{max} 276 нм, R_f в системе А 0,26. Вещество термически нестабильно и не выдерживает условий ГЖХ.

Метиловый эфир бистетрагидропиранилпростагландина D₁ (III). Раствор 4 мг простагландина D₁ в смеси эфир — метанол (60:1) обрабатывали при -10°С эфирным раствором диазометана. К раствору полученного метилового эфира в 3 мл хлористого метилена прибавляли 10 мг дигидропирана и 0,15 мл 0,4% раствора пиридиний-*n*-толуолсульфоната в хлористом метилене [7], смесь выдерживали 2 ч при 20°С и упаривали досуха. К остатку прибавляли 1 мл 20% раствора NaCl и экстрагировали эфиром (3×5 мл). Эфирный экстракт упаривали. Получали 7 мг маслообразного вещества (III), которое использовали далее без дополнительной очистки.

Метиловый эфир 11-фтор-9,15-диокси-13-простагеновой кислоты (V). К перемешиваемому раствору 7 мг тетрагидропиранильного производного (III) в 3 мл метанола прибавляли порциями 7 мг NaBH₄ при 0°С. Смесь перемешивали при этой температуре 2 ч, обрабатывали 0,3 мл ацетона, перемешивали 20 мин при 20°С и упаривали досуха. Остаток размешивали с 1,5 мл 20% раствора хлористого аммония и экстрагировали эфиром (3×10 мл). Эфирный экстракт сушили сульфатом магния и упаривали досуха. Остаток тщательно высушивали в вакууме масляного насоса, растворяли в 2 мл хлористого метилена и полученный раствор медленно прибавляли при перемешивании к раствору 20 мг морфолиносультрифторида в 0,5 мл хлористого метилена при -78°С. Смесь выдерживали 3 ч при этой же температуре, прибавляли 1 мл насыщенного раствора NaHCO₃, нагревали до 20°С и экстрагировали хлористым метиленом (3×15 мл). Экстракт промывали водой, насыщенным раствором NaCl, сушили сульфатом магния и упаривали. Остаток растворяли в 1 мл диоксана, смешивали с 2 мл смеси уксусная кислота — вода (2:1) и выдерживали 6 ч при 40°С. Смесь упаривали досуха, остаток растворяли в смеси хлороформ — метанол (2:1) и разделяли ТСХ в системе Б. Зону, содержащую фторпростагландин (V), элюировали смесью хлороформ — метанол (2:1). Фторпростагландин (V) получен с выходом 1,7 мг (40%) в виде маслообразного вещества с R_f 0,28 в системе Б. Для превращения в диацетат 0,4 мг фторпростагландина (V) растворяли в смеси уксусный ангидрид — пиридин (2:1) и выдерживали 18 ч при 25°С. Смесь осторожно разбавляли метанолом и упаривали досуха. К остатку добавляли 3 мл воды и экстрагировали эфиром (3×5 мл). Эфирный экстракт сушили MgSO₄ и упаривали. Полученный диацетат использовали для масс-спектрометрического анализа без дальнейшей очистки. Удерживаемый объем относительно метилового эфира триацетата простагландина F_{1 β} 0,63.

Авторы выражают признательность д-ру Дж. Па́йку (Urjohn, США) за любезно предоставленные образцы простагландинов A_2 , D_1 и $F_{1\beta}$.

ЛИТЕРАТУРА

1. Van Dorp D. A., Christ E. J. (1975) *Rec. trav. chim.*, **94**, 247–276.
2. Wang C. L. J., Grieco P. A., Okuniewicz E. J. (1976) *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 468–469.
3. Magerlein B. J., Miller W. L. (1975) *Prostaglandins*, **9**, 527–530.
4. Arroniz C. E., Gallina J., Mowtinez E., Muchowski J. M., Velarde E., Rooks W. H. (1978) *Prostaglandins*, **16**, 47–65.
5. Middleton W. J. (1975) *J. Org. Chem.*, **40**, 574–578.
6. Markovsky L. N., Pashinnik V. E., Kirsanov A. V. (1973) *Synthesis*, 787.
7. Miyashita M., Yoshikoshi A., Grieco P. A. (1977) *J. Org. Chem.*, **42**, 3772–3774.

Поступила в редакцию
20.III.1979

THE SYNTHESIS OF FLUORO PROSTAGLANDINS. I. 11-FLUORO- AND 15-FLUORO PROSTAGLANDINS

BESUGLOV V. V., BERGELSON L. D.

M. M. Shemyakin Institute of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences of the USSR, Moscow

By fluorination of PGA_2 , PGB_2 and $PGF_{1\alpha}$ derivatives, three new monofluoro prostaglandins have been synthesized: 15-fluoro-15-deoxy- PGA_2 , 15-fluoro-15-deoxy- PGB_2 and 11-fluoro-11-deoxy- PGF_1 , respectively.
