



УДК 547.569+577.475.82/85

НОВЫЙ СИНТЕЗ ПРОСТАГЛАНДИНА  $E_1$   
ИЗ 11-ДЕЗОКСИПРОСТАГЛАНДИНА  $E_1$ *Мельникова В. И., Шивницкий К. К.**Институт экспериментальной эндокринологии и химии гормонов  
Академии медицинских наук СССР, Москва*

Осуществлен новый, четырехстадийный синтез простагландина  $E_1$  из 11-дезоксипростагландина  $E_1$ . Для 11 $\alpha$ -гидроксилирования использована конденсация 11-дезоксипростагландина  $E_1$  с метиловым эфиром бензолсульфиновой кислоты, пиролиз полученного  $\beta$ -кетосульфоксида в производное простагландина  $A_1$  и последующие эпоксирирование и восстановление 10,11-эпоксида.

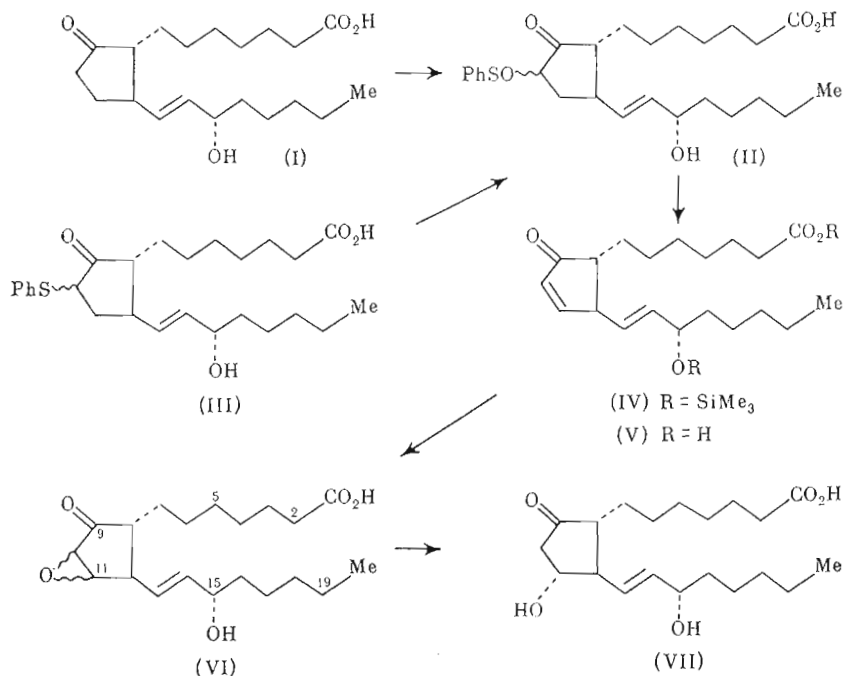
В предыдущем сообщении [1] мы описали синтез простагландина  $E_1$  из его 11-дезоксипростагландина с применением реакции сульфенилирования кетонов. Поскольку подобное введение 11 $\alpha$ -гидроксильной группы представляет интерес как новый путь синтеза простагландинов, мы предприняли разработку более простой схемы для этого гидроксилирования.

Для этой цели была использована конденсация кетонов с эфирами арилсульфиновых кислот [2, 3]. Такая конденсация проходит через еноляты, генерируемые в условиях термодинамического контроля [3]; в этом случае следует ожидать конденсации только по  $\alpha$ -метиленовой (а не метиновой) группе кетонов вследствие близости механизма этой реакции к механизму сложноэфирной конденсации.

Конденсация DL-11-дезоксипростагландина  $E_1$  (I) [4] с метиловым эфиром бензолсульфиновой кислоты под действием гидрида натрия требует для полной конверсии исходного применения не менее 4 экв. основания и 2 экв. эфира (последний медленно расщепляется гидридом натрия в бензолсульфиновую кислоту) и полностью протекает за 3 ч при 4–5° С. По данным ТСХ, вначале наблюдается образование, по-видимому, 15-бензолсульфинатов, которые далее превращаются в смесь стереоизомерных сульфоксидов (II). Выход последних достигает 70%. В более жестких условиях конденсации, как в работе [2], происходит значительное осмоление промежуточных продуктов. Сульфоксид (II) может быть получен также окислением ранее описанного [1] 10-фенилтиопроизводного (III) избытком метапериодата натрия. Ввиду известной нестойкости простагландинов группы А к действию кислот мы провели пиролиз сульфоксида (II) в условиях, исключающих такое влияние, т. е. в присутствии избытка гексаметилдисилазана. В процессе реакции имеет место одновременная защита карбоксильной группы в виде триметилсилилового (ТМС) эфира; силилируется и гидроксильная группа при 15-С. В результате этого из сульфоксида (II) в одну стадию образуется бис-ТМС-эфир простагландина  $A_1$  (IV), который был использован для стереонаправленного эпоксирирования 10,11-двойной связи [5]. Благодаря лабильности защит

в диэфире (IV) получение свободного *DL*-простагландина  $A_1$  (V) проходит с выходом 85% без особых трудностей.

Эпоксидирование диэфира (IV) избытком щелочной перекиси водорода с последующим подкислением привело к смеси изомерных эпоксидов (VI). Первичным продуктом эпоксидирования является 15-ТМС-эфир, который гидролизуетея при мягкой кислотной обработке. Смесь эпоксидов (VI) при восстановлении амальгамой алюминия дала смесь *DL*-простагландина  $E_1$  (VII) и его 11-изомера в соотношении 7:1 (по данным ПМР). Индивидуальный *DL*-простагландин  $E_1$  (VII) выделен прямой кристаллизацией этой смеси с выходом 30%, считая на сульфоксид (II).



Таким образом, разработан четырехстадийный синтез простагландина  $E_1$  исходя из 11-дезоксисаналага с общим выходом 20%, отличающийся простотой экспериментальных условий, отсутствием тонких хроматографических разделений и необходимостью проведения специальных стадий по защите функциональных группировок.

### Экспериментальная часть

Общую методику работы см. [1].

*Метилсый эфир бензолсульфиновой кислоты* готовили обработкой свежеприготовленной бензолсульфиновой кислоты (из PhSO<sub>2</sub>Na) эфирным раствором CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, упариванием эфира и перегонкой в вакууме [выход 77%, т. кип. 56–57° С/0,07 мм рт. ст.,  $n_D^{20}$  1,5474,  $d_4^{20}$  1,1945 (ср. [6]); чистота (по данным спектра ПМР) 100%].

*DL-10-Фенилсульфинил-15(S)-окси-9-кето-13(E)-простеновая кислота (II)*. а) К суспензии 202 мг (4,2 ммоль) 50% дисперсии NaH в вазелиновом масле в 10 мл диметоксиэтана в атмосфере аргона добавляли раствор 338 мг (1 ммоль) *DL*-11-дезоксипростагландина  $E_1$  (I) [4] в 10 мл диметоксиэтана. После перемешивания в течение 5 мин при 20° С к суспензии при 5° С добавляли 0,26 мл (2 ммоль) PhSO<sub>2</sub>Me и перемешивали 3 ч при 3–5° С. К смеси добавляли 2 мл MeOH и после обычной обработки получили 691 мг желтого масла, которое растворяли в 10 мл бензола и наносили на колонку с 15 г силикагеля. Последовательной элю-

цией смесями гексан — этилацетат от 6 : 4 до 3 : 7 выделили 317 мг (67%) смеси стереоизомерных сульфоксидов (II), идентичных нижеописанным.

б) К раствору 400 мг (0,897 ммоль) сульфидов (III) [4] в 7 мл MeOH при 4° С добавляли раствор 333 мг NaIO<sub>4</sub> в 3 мл воды и перемешивали 6 ч при 20° С, дополнительно добавляя через 2,5 и 4,5 ч порции по 338 и 110 мг (всего 3,66 ммоль) NaIO<sub>4</sub>, растворенные в 3 и 1 мл воды соответственно. После обычной обработки получили 410 мг (99%) желтого масла, по ТСХ — два пятна стереоизомерных сульфоксидов (II), R<sub>f</sub> 0,13 и 0,24 (этилацетат — гексан, 6 : 4; для (I) R<sub>f</sub> 0,37); УФ-спектр (этанол): λ<sub>макс</sub> 255 нм (lg ε 3,62), ИК-спектр (ν, см<sup>-1</sup>): 3680—3100, 1737, 1705, 1035, 970; ПМР-спектр (C<sup>2</sup>HCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 7,73—7,31 (5H, м, Ph), 6,59—5,98 (2H, м, CO<sub>2</sub>H+OH), 5,73—5,11 (2H, м, H—C=C—H), 4,24—3,74 (1H, м, H—C—O), 3,55—3,11 (1H, м, H—C—SPh); масс-спектр, прямой ввод при 100° С, m/e: 462 (M<sup>+</sup>, 1%), 348 [M<sup>+</sup>—(PhSOH+H<sub>2</sub>O), 8%], 265 [M<sup>+</sup>—(PhSOH+Am), 14%]; 247 [M<sup>+</sup>—[PhSOH+Am+H<sub>2</sub>O), 100%], 219 [M<sup>+</sup>—(PhSOH+AmCO+H<sub>2</sub>O), 61%], 190 [M<sup>+</sup>—(PhSOH+A-цепь—H+H<sub>2</sub>O), 57%].

*DL-Простагландин A<sub>1</sub>* (V). Раствор 60 мг (0,13 ммоль) фенилсульфоксида (II) в 1,7 мл толуола и 0,4 мл гексаметилдисилазана кипятили 30 мин в атмосфере аргона. Охлажденный до 20° С раствор выливали в водный MeOH, подкисляли 5% HCl до pH 4 и выдерживали 2—3 мин. После обычной обработки получили 53 мг желтого масла, которое растворяли в бензоле и наносили на колонку с 2 г силикагеля. Элюцией смесью гексан — этилацетат (6 : 4) отделяли неполярную часть (продукты, образующиеся из бензолсульфеновой кислоты), а затем элюцией этилацетатом выделяли 38 мг (85%) *DL*-простагландина A<sub>1</sub> (V), масло, по ТСХ и хромато-масс-спектрометрии идентичного образцу *L*-простагландина A<sub>1</sub> фирмы Upjohn (США); ИК-спектр (ν, см<sup>-1</sup>): 3600—3000, 1705, 970; ПМР-спектр (C<sup>2</sup>HCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 7,56 (1H, дд, 11-H, J<sub>6</sub> и 3 Гц), 6,82—6,36 (2H, м, CO<sub>2</sub>H+OH), 6,15 (1H, дд, 10-H, J<sub>6</sub> и 3 Гц), 5,89—5,30 (2H, м, H—C=C—H), 4,29—3,84 (1H, м, 12-H); масс-спектр, прямой ввод при 85° С, m/e: 336 (M<sup>+</sup>, 2%), 348 (M<sup>+</sup>—H<sub>2</sub>O, 11%), 265 (M<sup>+</sup>—Am, 9%), 247 [M<sup>+</sup>—(Am+H<sub>2</sub>O), 100%], 219 [M<sup>+</sup>—(AmCO+H<sub>2</sub>O), 67%], 190 [M<sup>+</sup>—(A-цепь—H+H<sub>2</sub>O), 55%], 119 (190—Am, 64%).

*DL-Простагландин E<sub>1</sub>* (VII). Раствор 225 мг (0,487 ммоль) сульфоксида (II) в смеси 6,5 мл толуола и 1,5 мл гексаметилдисилазана кипятили в атмосфере аргона 30 мин и растворители упаривали в вакууме 1 мм рт. ст., не доводя до постоянного веса из-за летучести ТМС-эфиров. Получили 270 мг бис-ТМС-эфира *DL*-простагландина A<sub>1</sub> (IV), светло-желтое масло (по ГЖХ один пик); масс-спектр, m/e: 480 (M<sup>+</sup>, 7%), 465 (M<sup>+</sup>—Me, 14%), 409 (M<sup>+</sup>—Am, 100%), 390 (M<sup>+</sup>—Me<sub>3</sub>SiOH, 3%), 381 (M<sup>+</sup>—AmCO, 13%), 199 (B-цепь, 15%), 173 (AmCH=OSiMe<sub>3</sub>, 13%).

Раствор этого масла в 25 мл изопропанола быстро охлаждали до —30° С и к нему добавляли 2,3 мл 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> и 1,5 мл 2,15 н. NaOH. Смесью выдерживали 19 ч при —20° С, добавляли 1,5 мл H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> и 1,5 мл NaOH и после 3 ч при —20° С добавляли насыщенный раствор NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали этилацетатом. Остаток после упаривания экстракта растворяли в 20 мл тетрагидрофурана, добавляли 20 мл воды и 1,5 мл AcOH, смесь выдерживали 5 мин при 24° С, приливали 20 мл воды и тетрагидрофуран упаривали. После обычной обработки полученное масло растворяли в 5 мл бензола и наносили на 10 г силикагеля. Элюцией бензолом отделяли неполярные примеси, а затем смесью гексана с этилацетатом (4 : 6) выделяли 105 мг смеси эпоксидов (VI) (одно пятно на ТСХ) [61%, считая за сульфоксид (II)], масло; ИК-спектр (ν, см<sup>-1</sup>): 3550—3200, 1715, 1705, 960; ПМР-спектр в C<sup>2</sup>HCl<sub>3</sub> (δ, м.д.): 7,11—6,32 (2H, м, CO<sub>2</sub>H+OH), 6,07—5,29 (2H, м, H—C=C—H), 4,35—3,82 (1H, м, 15-H), 3,71 (1H, д, 10-H, J 2 Гц), 3,34 (1H, д, 11-H, J 2 Гц), 3,00—2,70 (1H, м, 12-H); масс-спектр, прямой ввод при 105° С, m/e: 352 (M<sup>+</sup>, 2%), 334 (M<sup>+</sup>—H<sub>2</sub>O,

5%), 281 ( $M^+ - Am$ , 18%), 263 [ $M^+ - (Am + H_2O)$ , 100%], 247 (263-16, 56%), 235 [ $M^+ - (AmCO + H_2O)$ , 28%], 219 (235-16, 48%), 190 [ $M^+ - A$ -цепь -  $H - H_2O - 16$ , 33%), 119 (190- $Am$ , 36%), 99 ( $AmCO^+$ , 74%).

К раствору 90,2 мг (0,256 ммоль) вышеописанной смеси эпоксидов (VI) в смеси 16 мл тетрагидрофурана, 9 мл воды, 6 мл этанола и 0,59 мл насыщенного раствора  $NaHCO_3$  добавляли при 4° С свежеприготовленную амальгаму алюминия (из 1,49 г алюминиевой стружки и 1,49 г  $HgCl_2$ ); применение сплавов алюминия ведет к побочным процессам. Суспензию перемешивали при 4-7° С 2 ч и фильтровали, промывая остаток на фильтре этилацетатом, содержащим 1%  $AsOH$ . Из фильтрата подкислением  $AsOH$  до pH 4-5 с последующей обычной обработкой выделяли 98 мг смеси *DL*-простагландина  $E_1$  (VII) и *DL*-11-эпипростагландина  $E_1$  (менее полярно на ТСХ), загрязненной неполярными продуктами. Смесь наносили на 8 г силикагеля и элюцией смесью этилацетат - гексан (6 : 4) отделяли неполярные продукты, а этилацетатом, насыщенным водой, выделяли 60 мг [66%, считая на (II)] полукристаллической массы смеси 11-эпимеров *DL*-простагландина  $E_1$ ; ПМР-спектр в  $C^2HCl_3$  ( $\delta$ , м.д.): 7,05-6,35 (2H, м,  $CO_2H + OH$ ), 5,88-5,19 (2H, м,  $H - C = C - H$ ), 4,49-4,24 (0,125H, м, 11 $\beta$ -H), 4,24-3,75 (1,875H, м, 11 $\alpha$ -H + 15-H). Кристаллизацией из этилацетата с гексаном получили 43,6 мг [48%, считая на (II)] кристаллического *DL*-простагландина  $E_1$  (VII), т. пл. 107-110° С, идентичного заведомому образцу [1].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Мельникова В. И., Лапцкая М. А., Боброва Н. И., Манукина Т. А., Пивницкий К. К. (1981) Биорг. химия, 7, 136-144.
2. Monteiro H. J., De Souza J. P. (1975) Tetrahedron Lett., 921-924.
3. Frost B. M., Latimer L. H. (1978) J. Org. Chem., 43, 1031-1040.
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., Pike J. E. (1977) J. Amer. Chem. Soc., 99, 1222-1232.
6. Fild L., Locke J. M. (1966) Org. Synth., 46, 62.

Поступила в редакцию  
6.V.1980

#### A NEW SYNTHESIS OF PROSTAGLANDIN $E_1$ STARTING FROM 11-DEOXYPROSTAGLANDIN $E_1$

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

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

A four-step method for conversion of 11-deoxyprostaglandin  $E_1$  to prostaglandin  $E_1$  was devised.  $\beta$ -Ketosulfoxide was obtained by condensation of 11-deoxyprostaglandin  $E_1$  with methyl benzenesulfinate. Pyrolysis of the sulfoxide in the presence of hexamethyldisilazane yielded prostaglandin  $A_1$  1,15-bis-trimethylsilyl ether. Subsequent epoxidation and reduction of 10,11-epoxide gave prostaglandin  $E_1$ . The total yield of crystalline prostaglandin  $E_1$  according to this procedure is 20%.