



УДК 577.175.82/85

СИНТЕЗ И АНТИАГРЕГАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ
11-ДЕЗОКСИПРОСТАЦИКЛИНА

Мельникова В. И., Шивницкий К. К.

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

Кудряшов С. А., Геллинг Н. Г.

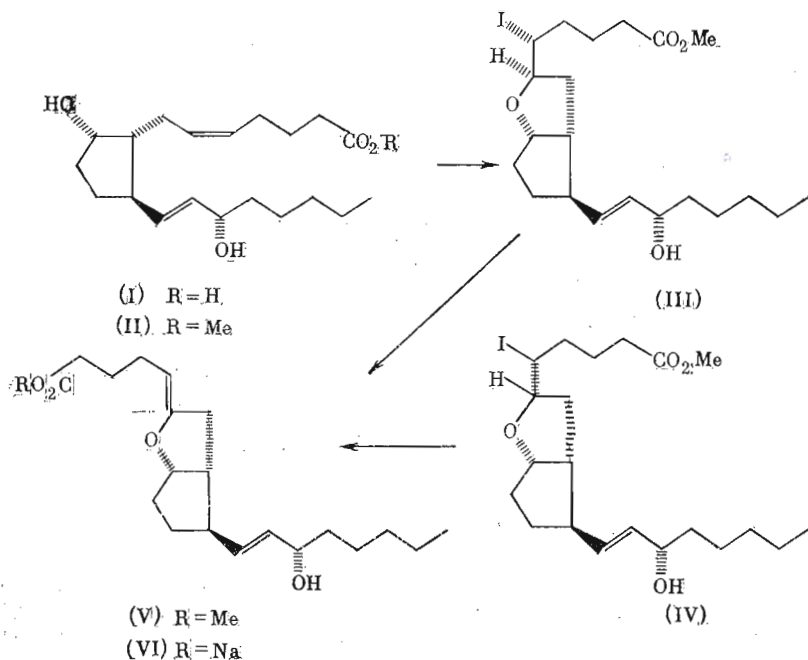
Всесоюзный кардиологический научный центр
Академии медицинских наук СССР, Москва

Осуществлен синтез натриевой соли рацемического 11-дезоксипростаглицина из метилового эфира 11-дезоксипростаглицина $F_{2\alpha}$. 11-Дезоксианалог обладает 0,9% активности природного простаглицина при ингибировании агрегации тромбоцитов.

Одним из важнейших природных простаглицинов является простаглицин (простаглицин I_2), обладающий мощной антиагрегирующей активностью. Поскольку природный простаглицин нестабилен, интенсивно проводится синтез и изучение биологических свойств модифицированных аналогов, обладающих большей химической стабильностью [1] и имеющих модифицированное тетрагидрофурановое кольцо. В последнее время появились сообщения о синтезе дополнительно модифицированных 11-дезоксипростаглицинов — 11-фтор-11-дезоксипростаглицина [2], 11-дезоксипростаглицина-9,10- и -10,11-дегидро- [3], 11-дезоксипростаглицина-6-гомопростаглицина [4]. Однако простейший дезоксианалог — 11-дезоксипростаглицин — в литературе не описан, поэтому роль 11-гидроксильной группы в антиагрегационном действии простаглицинов неясна.

Синтез 11-дезоксипростаглицина осуществляли из ставшего доступным в результате полного синтеза [5] *rac*-11-дезоксипростаглицина $F_{2\alpha}$ (I) по схеме, описанной для синтеза природного простаглицина [6, 7]. Реакция метилового эфира 11-дезоксипростаглицина $F_{2\alpha}$ (II) с иодом в присутствии карбоната натрия приводит к смеси стереоизомерных иодэфиринов (III и IV), различимых по ТСХ; по аналогии с промежуточными продуктами синтеза простаглицина [6, 7] основному, более полярному продукту приписана $5R^*$, $6R^*$ -конфигурация (III). Последующее дегидрирование этой смеси под действием 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ена легко и однозначно приводит к индивидуальному метилому эфиру 11-дезоксипростаглицина (V) с 5,6-(*Z*)-двойной связью (в спектре 1H -ЯМР δ 3,95 м. д. для $=C_{(5)}-H$ [6, 7]), т. е. оба изомерных иодэфиринов (III и IV) дают один и тот же продукт (V). Таким образом, обе стадии синтеза 11-дезоксипростаглицина (V) протекают с теми же стереохимическими закономерностями, что и в синтезе простаглицина [6]; суммарный выход достигает 79%. Метилловый эфир 11-дезоксипростаглицина (V) достаточно стоек для хроматографии на силикагеле в присутствии триэтиламина, но подобно эфиру природного простаглицина легко превращается в кислой среде, уже при контакте с силикагелем, не обработанным амином, давая более полярное соединение (по-видимому, метилловый эфир 6-кето-11-дезоксипростаглицина $F_{1\alpha}$).

Омылением эфира (V) водно-метанольной щелочью была получена натриевая соль *rac*-11-дезоксипростаглицина (VI), которая имеет 0,9% активности натриевой соли природного простаглицина при ингибировании агрегации тромбоцитов кролика, индуцированной ADP.



Эти данные показывают, что 11 α -гидроксильная группа очень существенна, хотя и не обязательна для антиагрегационной активности простаглицлина, в то время как некоторые проявления биологической активности других простаглицлинов оказались менее чувствительными к удалению 11-гидроксильной группы [8, 9]. Можно сделать вывод, что низкая антиагрегационная активность аналогов 11-дезоксипростаглицлина [3, 4], упомянутых выше, может быть связана также с отсутствием 11 α -гидроксильной группы.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на приборе Specord SP 75 в пленке. Спектры ^1H -ЯМР сняты в CCl_4 на приборе Tesla-BS-487 C (80 МГц), внутренний стандарт — тетраметилсилан. Сигналы группы OH идентифицировали обменом с $^2\text{H}_2\text{O}$. Масс-спектры получены на хроматомасс-спектрометре LKB-2091 при энергии ионизирующих электронов 22,5 эВ, температурах сепаратора и ионного источника 300° С и прямом вводе в ионный источник при указанной температуре. Качественный анализ смесей проводили ТСХ на силуфоле UV $_{254}$, обнаружитель — фосфорномолибденовая кислота.

Все реакции проводили в атмосфере аргона.

Метилловые эфиры гас-(5R, 6R*)-5-иодпростаглицлина I $_1$ (III) и (5S*, 6S*)-эпимера (IV).* К раствору 82 мг (0,2326 ммоль) метилового эфира 11-дезоксипростаглицлина F $_{2\alpha}$ (II) [получен обработкой кислоты (I) эфирным раствором CH_2N_2 в течение 2 мин] в 8 мл смеси вода — хлористый метилен (1 : 1) добавляли 26 мг Na_2CO_3 , 77,5 мг KI и 118 мг I $_2$. Перемешивали 1 ч при 5° С, добавляли 23 мг Na_2CO_3 и 71 мг Na_2SO_3 и снова перемешивали 1–3 мин до исчезновения желтой окраски. Экстрагировали этилацетатом, экстракт промывали водой, насыщенной NaCl, сушили над Na_2SO_4 и упаривали. Получили 106 мг (95%) смеси иодафиров (III и IV). Масло, два пятна при ТСХ, основной изомер (III), R_f 0,69, и (S*, S*)-изомер (IV), R_f 0,76 (хлористый метилен — ацетон, 1 : 1) [исходный эфир (II) имел R_f 0,22]. ИК-спектр (ν , см $^{-1}$): 3426, 1738, 1440, 786; ^1H -ЯМР-спектр (δ , м.д.): 5,44 м (2H, HC=CH), 4,57 м (1H, C $_{(9)}$ -H), 4,41–3,64 м (3H, C $_{(5, 6, 15)}$ -H), 3,59 с (3H, OCH $_3$), 0,89 т (3H, J 5 Гц, CH $_3$); масс-спектр, при 40° С, m/z (%): M^+ отсутствует, 407 (15, M^+ -Am), 351 (69, M^+ -I), 333 (41), 315 (23), 237 (84), 219 (32), 195 (33), 175 (100), 143 (81), 111 (75), 99 (75).

Метилловый эфир гас-11-дезоксипростагландина I₂(V). Раствор 105 мг (0,219 ммоль) смеси иодэфиров (III и IV) и 0,4 мл 1,5-диазабицикло[4.3.0]-нон-5-ена в 7 мл бензола выдерживали 6 ч при 60° С, разбавляли бензолом и наносили на 8 г силикагеля, предварительно обработанного 2% раствором триэтиламина в бензоле. Элюцией смесью гексан — этилацетат — триэтиламин (3:2:0,1) (система А) получали в виде масла 63,6 мг (83%) метилового эфира 11-дезоксипростагландина (V) (масло), индивидуального при ТСХ, R_f 0,52 в системе А (совпадает по R_f с исходным иодэфиром (III); в системе этилацетат — гексан — уксусная кислота (3:2:0,1) (V) превращается в полярное вещество, по-видимому метилового эфира 6-кето-11-дезоксипростагландина F_{1α}, R_f 0,26); ИК-спектр (ν , см⁻¹): 3427, 1742, 1693, 1443, 970; ¹H-ЯМР-спектр (δ , м.д.): 5,56–5,31 м (2H, HC=CH), 4,62 м (1H, C₍₉₎-H), 3,95 т (1H, J 7 Гц, C₍₅₎-H), 3,85 м (1H, C₍₁₅₎-H), 3,54 с (3H, OCH₃), 0,88 неразрешенный триплет (3H, CH₃); масс-спектр, при 35° С, m/z (%): 350 (82, M⁺), 332 (26), 319 (12), 263 (100, M⁺-CH₂·CH₂CO₂Me), 249 (39), 245 (42), 208 (100), 195 (93), 175 (100), 124 (71).

Натриевая соль гас-11-дезоксипростагландина I₂(VI). Раствор 30 мг (0,086 ммоль) метилового эфира (V) в 3,08 мл 0,029 н. NaOH в 50% водном метаноле выдерживали 24 ч при 24° С, после чего исходный эфир, по данным ТСХ, отсутствовал. После упаривания метанола получали водный раствор натриевой соли 11-дезоксипростагландина (VI).

Измерение агрегации. Агрегацию тромбоцитов кролика исследовали по методу [10] на агрегометре Chrono-Log (модель 330, США). Для индукции агрегации применяли ADP (6·10⁻⁶ М). В качестве стандартного простагландина была использована натриевая соль природного простагландина (Upjohn, США).

В кювету агрегометра, содержащую 0,45 мл обогащенной тромбоцитами плазмы, добавляли аликвоты простагландинов в 5·10⁻² М трис-буфере (рН 10) и через 1 мин — аликвоту раствора ADP. За степень агрегации принимали изменение амплитуды агрегационной кривой по сравнению с контрольным ответом плазмы на ADP. Натриевая соль природного простагландина и 11-дезоксипростагландин (VI) при концентрациях 9,4 и 1,03·10³ нг/мл соответственно вызывали 50% эффект ингибирования агрегации, индуцированной ADP.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nicolaou K. C., Gasic G. P., Barnette W. E. *Angew. Chem.*, 1978, v. 17, № 5, p. 293–378.
2. Безуглов В. В., Бергальсон Л. Д. Докл. АН СССР, 1980, т. 250, № 2, с. 468–469.
3. Ohuchida S., Hashimoto S., Wakatsuka H., Arai Y., Hayashi M. In: *Advances in Prostaglandin and Tromboxane Research*/Eds Samuelsson B., Ramwell P. W. N. Y.: Raven Press, 1980, v. 6, p. 337–340.
4. Dixon A. J., Taylor R. J. K. *Tetrahedron Lett.*, 1982, v. 23, № 3, p. 327–330.
5. Чернюк К. Ю., Мельникова В. И., Шувшицкий К. К. *Биоорг. химия*, 1981, т. 7, № 12, с. 1866–1876.
6. Johnson R. A., Lincoln F. H., Nidy E. G., Schneider W. P., Thompson J. L., Axen U. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1978, v. 100, № 22, p. 7690–7705.
7. De B., Andersen N. H., Ippolito R. M., Wilson C. H., Johnson W. D. *Prostaglandins*, 1980, v. 19, № 2, p. 221–247.
8. Broughton B. J., Caton M. P. L., Christams A. J., Coffee E. C. J., Hambling D. J. *Prostaglandins*, 1981, v. 22, № 1, p. 53–64.
9. Greenberg R., Smorong K. *Can. J. Physiol. and Pharmacol.*, 1975, v. 53, № 6, p. 799–809.
10. Born G. V. R. *Nature*, 1962, v. 194, № 4832, p. 927–929.

Поступила в редакцию
9.VIII.1982

THE SYNTHESIS AND ANTI-AGGREGATING ACTIVITY OF 11-DEOXYPROSTACYCLIN

MEL'NIKOVA V. I., PIVNITSKY K. K., KUDRYASHOV S. A., GELING N. G.

*Institute of Experimental Endocrinology and Hormone Chemistry
and All-Union Cardiology Research Center of the Academy
of Medical Sciences of the USSR, Moscow*

11-Deoxyprostacyclin was prepared in three stages starting from the 11-deoxyprostaglandin F_{2α} methyl ester. 11-Deoxyanalog showed 0,9% of natural prostacyclin potency in inhibition of platelet aggregation.