

О. ПАРВЕ, Анне ПАЛЬС, М. ЛЫХМУС,
 Т. ВЯЛИМЯЭ, М. ЛОПП, Ю. ЛИЛЛЕ

СИНТЕЗ ПРОСТАГЛАНДИНОВ F И I РЯДА

1. Синтез ($\pm$) простагландина $F_{2\alpha}$ и ($\pm$) 9-дезоксид- Δ^5 -6,9 α -циклопростагландина F_1

Известны схемы синтеза простагландинов (ПГ) $F_{2\alpha}$ (18) [1] и 9-дезоксид- Δ^5 -6,9 α -циклоПГ F_1 (19) [2], а также других ПГ [1, 3], где ключевым этапом является раскрытие эпоксидного кольца эпоксикетала (6) нуклеофилом, в результате чего получается предшественник ПГ, структурой которого обеспечивается стерически правильное замещение у атомов углерода цикlopentанового кольца целевого ПГ.

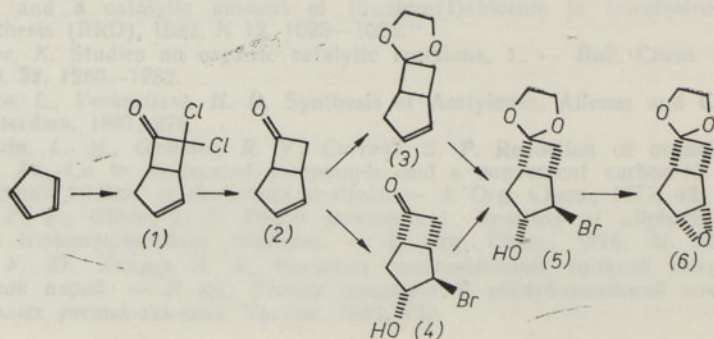
Достоинствами подхода через эпоксикеталь (6) являются высокая степень стереоселективности его образования и региоселективности раскрытия его эпоксидного кольца нуклеофилом, обусловленная влиянием четырехчленного цикла [1], а также возможность достроить α -цепь ПГ на основе цикlobутанового фрагмента, позволяющего синтезировать, исходя из тех же предшественников, наряду с ПГ $F_{2\alpha}$, ПГ E_2 и их аналогами соответствующие им карбо- и гетероциклические аналоги простаглана [2, 3].

Выбор данного подхода предопределили еще относительная краткость синтетических схем и интересные возможности усовершенствования его на основе новых разработок. В качестве моделей синтеза нами выбран 9-дезоксид- Δ^5 -6,9 α -циклоПГ F_1 , который описан в [2] в виде смеси 5-*E*- и 5-*Z*-изомеров, а также ПГ $F_{2\alpha}$.

Цели настоящей работы — разработка новых методик для проведения некоторых отдельных этапов синтеза и для разделения изомерных синтонов и ПГ, получение чистых образцов 9-дезоксид- Δ^5 -6,9 α -циклоПГ F_1 (19) и его Δ^5 -*E*-изомера (20), а также синтез ПГ $F_{2\alpha}$.

Обсуждение результатов

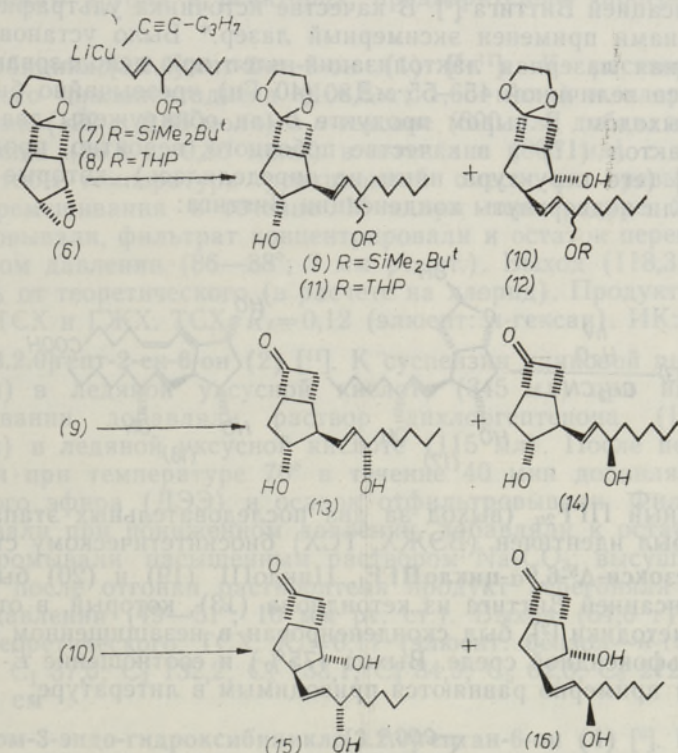
Синтез этиленового кетала 3-оксатрицикло[4.2.0.0^{2,4}]октан-7-она (6) [4]. Гептенон (2) — промежуточное соединение в синтезе многих ПГ — был синтезирован [2+2]-циклоприсоединением дихлоркетена к цикlopентадиену с последующим гидрохлорированием дихлоргептенон (1) цинком в ледяной уксусной кислоте [5]:



Эпоксикеталь (6) синтезировался из гептенона (2) через бромгидрин (5) в три этапа [1]. Кетализация в рутинных условиях как гептенона (2), так и бромгидрина (4) и дегидробромирование бромгидрина (5) углекислым калием в водном ацетоне идут с выходом больше 95%, тогда как бромогидроксилирование дает умеренно высокий выход (55—90% [1, 7]) основного продукта и определенные побочные продукты (три остальных изомера по 3—4% каждого [1]). Нужное выделение основного продукта бромогидроксилирования достигалось кристаллизацией бромгидрина (4) из четыреххлористого углерода [6]. На попытке кристаллизации бромгидрина (5) была замечена неустойчивость этого соединения.

Итак, результаты наших экспериментов говорили в пользу синтеза эпоксикеталей (6) через бромгидрин (4) и дегидробромирования бромгидрина (5) непосредственно после кетализации и без выделения его из сырого продукта.

Синтез 3-эндо-гидрокси-2-экзо-[(E)-3 α -гидроксиокт-1-енил]-бицикло-[3.2.0]гептан-6-она (13). Кетондиол (13) является универсальным синтоном для синтеза ПГФ_{2 α} , ПГЕ₂, карбо- и гетероциклических аналогов ПГІ₂. Нами синтез кетондиола (13) проводился прямым способом — введением в молекулу готовой ω -цепи:



Общие выходы купратного присоединения, достигнутые нами, лежат в пределах 54—60% при соотношении региоизомеров (9) и (10) 4:1.

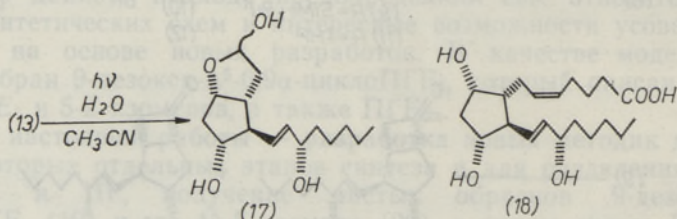
В случае использования одного или обоих рацемических синтонов нужно выделить кетондиол (13) из смеси четырех изомерных продуктов (13)—(16). Региоизомеры (9) и (10) легко поддавались разделению колоночной и тонкослойной хроматографией (ТСХ) на силикагеле [7]. Стереоизомерные кетондиолы (13) и (14) разделялись в [7—9] хроматографически в виде этиленовых кеталей после селективного десилилирования изомерной смеси (9), поскольку удовлетворительного разделения на силикагеле самих (13) и (14) там достичь не

удалось. Нами найдено, что при использовании в качестве элюента смеси бензол—ацетон достигается хорошее разделение кетондиолов (13) и (14) (лишь 10% из хроматографируемых (13) и (14) было получено в смежных фракциях). Применение этой методики разделения позволяет сократить схему синтеза кетондиола (13) на этап селективного десилилирования.

В случае использования купрата (8) разделить продукт до деблокирования на региоизомеры не удалось (количество изомеров удваивается за счет тетрагидропиранильной защиты), а после полной деблокировки смеси кеталей (11) и (12) кетондиол (13) неотделим на силикагеле от региоизомера (16).

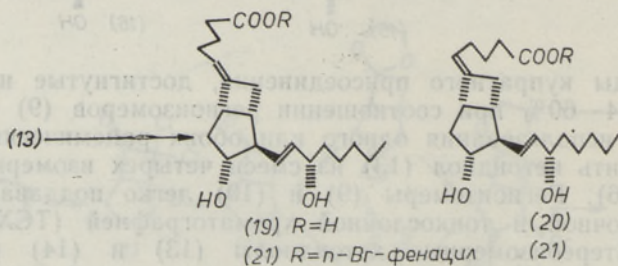
Предварительные опыты [4, 10] по реакции эпоксикетала (6) с купратными реагентами (7) и (8) показали более высокую регио- и стереоселективность присоединения в случае второго. Однако при проведении синтезов в четко контролируемых экспериментальных условиях существенной разницы между купратами (7) и (8) обнаружено не было. Изомерные смеси анализировались методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Синтез ПГФ_{2α}. Наиболее удобный способ превращения кетондиола (13) в ПГФ_{2α} заключается в его фотолитической лактолизации с последующей конденсацией Виттига [9]. В качестве источника ультрафиолетового излучения нами применен эксимерный лазер.* Было установлено, что препаративная лазерная лактолизация идет при использовании энергий импульса величиной 45—55 мДж (40 Гц) чрезвычайно быстро и с хорошим выходом. В сыром продукте были обнаружены два соединения — γ-лактол (17) и в качестве побочного, вероятно, продукт элиминации [7] (его структура нами не определялась), которые без разделения были подвергнуты конденсации Виттига:



Полученный ПГФ_{2α} (выход за два последовательных этапа составлял 42%) был идентичен (ВЭЖХ, ТСХ) биосинтетическому стандарту.

Синтез 9-дезоксид-Δ⁵,6,9α-циклоПГФ₁. ЦиклоПГ (19) и (20) были получены конденсацией Виттига из кетондиола (13), который, в отличие от известной методики [2], был сконденсирован в незащищенном виде и в диметилсульфоксидной среде. Выход (75%) и соотношение E- и Z-изомеров (1:1) примерно равняются приводимым в литературе:



* Авторы благодарны Т. Клементи и сотрудникам его отдела из Специального конструкторского бюро АН ЭССР за предоставленную возможность использовать лазер и за всестороннюю помощь.

Изомеры (19) и (20) были разделены на силикагеле и последующей кристаллизацией, что осуществлено впервые.

Экспериментальная часть

ИК-спектры снимали на спектрометре «Specord IR 71», а ^{13}C -ЯМР-спектры — на спектрометре WH-90. Химические сдвиги ядер ^{13}C даны в м. д. относительно тетраметилсилана. Вещества анализировали методом ТСХ на пластинках DC-Plastikfolien Kieselgel 60 (Merck, ФРГ), проявляли йодом, фосформолибденовой кислотой или анисовым альдегидом. Анализ методом ГЖХ проводили на приборе «Хром-4», снабженном пламенно-ионизационным детектором и колонкой длиной 3 м (Gas Chrom Q 100—200 mesh, 1,4-бутандиолсукцинат), а методом ВЭЖХ — на хроматографе «Du Pont» модели 8843 с УФ-спектрофотометрическим детектором. Продукты синтеза разделяли колоночной хроматографией на силикагеле Л 40/100 мк (Чехословакия), прогревом перед использованием при температуре 110°C в течение 3 ч. Растворители для элюирования перед употреблением перегоняли. Синтезы с использованием металлоорганических соединений проводили в атмосфере очищенного аргона в реакторах, предварительно прогретых в вакууме.

7,7-дихлорбицикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-он (1) [5, 11]. К раствору свежеперегнанного цикlopentadiена (108,8 г; 1,65 моля) и хлористого дихлорацетила (122 г; 0,83 моля) в *n*-гексане (800 мл) добавляли раствор триэтиламина (86,8 г; 0,86 моля) в *n*-гексане (800 мл) с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не превышала 45°. После перемешивания в течение 15 ч при температуре 20° осадок отфильтровывали, фильтрат концентрировали и остаток перегоняли при пониженном давлении (86—88°; 7 мм рт. ст.). Выход (118,3 г) составлял 80,0% от теоретического (в расчете на хлорид). Продукт был гомогенен по ТСХ и ГЖХ. ТСХ: $R_f=0,12$ (элюент: *n*-гексан). ИК: 1800 см^{-1} .

Бицикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-он (2) [11]. К суспензии цинковой пыли (253 г; 3,87 моля) в ледяной уксусной кислоте (345 мл) при интенсивном перемешивании добавляли раствор дихлоргептенона (1) (115 г; 0,65 моля) в ледяной уксусной кислоте (115 мл). После перемешивания смеси при температуре 70° в течение 40 мин добавляли 300 мл диэтилового эфира (ДЭЭ) и осадок отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, добавляли к остатку 200 мл ДЭЭ и промывали насыщенным раствором Na_2CO_3 ; высушивали над MgSO_4 и после отгонки растворителя продукт перегоняли при пониженном давлении (49—51°; 10 мм рт. ст.). Выход (64,0 г) составлял 91% от теоретического. ТСХ: $R_f=0,11$ (элюент: бензол—*n*-гексан 1:1). ^{13}C -ЯМР: C_1 37,0; C_2 132,2; C_3 133,1; C_4 34,9; C_5 62,0; C_6 212,5; C_7 54,3. ИК: 1775 см^{-1} .

2-экзо-бром-3-эндо-гидроксибицикло[3.2.0]гептан-6-он (4) [6]. К раствору бицикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-она (2) (30 г; 0,28 моля) в ацетоне (200 мл) добавляли воду (50 мл) и *N*-бромацетамид (48 г; 0,35 моля). Реакционную смесь перемешивали при температуре 20° в течение 24 ч. Ацетон упаривали, остаток экстрагировали ДЭЭ. Эфирную вытяжку промывали 5%-ным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и водой. Промывные растворы соединяли и вновь экстрагировали ДЭЭ. Эфирные вытяжки соединяли и промывали насыщенным раствором NaCl , высушивали над MgSO_4 . Растворитель упаривали, и бромгидрин очищали перекристаллизацией из четыреххлористого углерода. Выход (42,5 г) составлял 74% от теоретического. Т. пл.: 87—89°. ТСХ: $R_f=0,23$ (элюент: бензол—ацетон 10:1).

Этиленовый кеталь 2-экзо-бром-3-эндо-гидроксибицикло[3.2.0]гептан-6-она (5) [12]. В приборе Дина—Штарка к раствору 2-экзо-бром-3-эндо-гидроксибицикло[3.2.0]гептан-6-она (30 г; 0,146 моля) в бензоле (300 мл) добавляли этиленгликоль (36,3 г; 0,58 моля) и 2 мг *пара*-толуолсульфокислоты. Выделившуюся в ходе реакции воду извлекали из реакционной среды азеотропной дистилляцией. После достижения полной конверсии (по ТСХ) реакционную смесь промывали 5%-ным раствором NaHCO_3 , насыщенным раствором NaCl и высушивали над MgSO_4 . Бензол упаривали, и сырой продукт сразу же подвергали дегидробромированию. ТСХ: $R_f=0,27$ (элюент: бензол—ацетон 10:1).

Этиленовый кеталь 3-оксатрицикло[4.2.0.0^{2,4}]октан-7-она (6) [7]. К сырому этиленовому кеталю 2-экзо-бром-3-эндо-гидроксибицикло[3.2.0]гептан-6-она (36,5 г; 0,146 моля) в ацетоне (150 мл) добавляли воду (150 мл) и K_2CO_3 (53 г; 0,38 моля). После перемешивания полученной смеси при комнатной температуре в течение 20 ч ацетон упаривали, а оставшийся водный слой экстрагировали ДЭА. После высушивания раствора, отгонки растворителя и фильтрации на силикагеле получили целевой продукт, гомогенный по ГЖХ и ТСХ. Выход за два последовательных этапа (22,4 г) составлял 91,2% от теоретического. ТСХ: $R_f=0,46$ (элюент: бензол—ацетон 10:2). ИК: 1314, 1182, 1033, 840 см^{-1} . ^{13}C -ЯМР: C_1 29,7; C_2 65,4; C_3 61,1; C_4 28,6; C_5 54,1; C_6 107,8; C_7 35,0; C'_1 64,9; C'_2 63,4.

транс-1-Йодокт-1-ен-3-ол синтезировали по [13].

транс-1-Йод-3-тетрагидропиранилоксиокт-1-ен синтезировали по [2]. ТСХ: $R_f=0,22$ (элюент: бензол—гексан 1:1).

транс-1-Йод-3-[*трет*-бутил(диметил)силилокси]окт-1-ен [2]. К *транс*-1-йодокт-1-ен-3-олу (5,08 г; 0,02 моля) в абсолютизированном *N,N*-диметилформамиде (50 мл) добавляли имидазол (4,08 г; 0,06 моля) и *трет*-бутилдиметилхлорсилан (4,5 г; 0,03 моля), полученную смесь перемешивали при температуре 20° в течение 16 ч, затем разбавляли водой (250 мл) и экстрагировали *n*-гексаном. Вытяжки соединяли, промывали водой, высушивали над MgSO_4 и концентрировали. Продукт очищали фильтрацией на силикагеле (элюент: бензол). Выход (6,84 г) составлял 93% от теоретического.

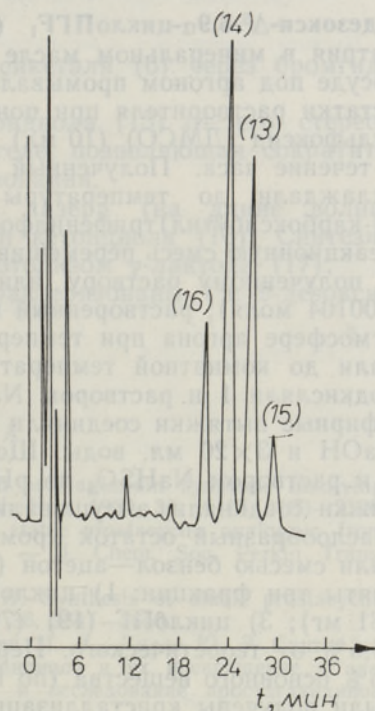
Этиленовый кеталь 3-эндо-гидрокси-2-экзо{(E)-3-[*трет*-бутил(диметил)силилокси]окт-1-енил}бицикло[3.2.0]гептан-6-она (9). К перемешиваемому раствору *транс*-1-йод-3-[*трет*-бутил(диметил)силилокси]окт-1-ена (4,42 г; 0,012 моля) в ДЭА (10 мл) при температуре -78° добавляли под аргоном *n*-бутиллитий в гексане (10 мл 1,2 н. раствора). Полученную смесь перемешивали в течение часа в тех же условиях, добавляли к ней раствор пент-1-инилмеди (1,64 г; 0,012 моля) и гексаметилтриамида фосфористой кислоты (3,92 г; 0,024 моля) в ДЭА (35 мл). После перемешивания в течение 2 ч к полученному раствору купратного реагента добавляли эпоксикеталь (6) (1,68 г; 0,010 моля) в ДЭА (8 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре -78° еще 3 ч, после чего температуру поднимали до -30° и продолжали перемешивание в течение 20 ч. Реакционную смесь гидролизovali, добавляя к ней насыщенный раствор NH_4Cl (30 мл) и перемешивая затем при комнатной температуре в течение часа. Слои разделяли, водный экстрагировали ДЭА. Органические вытяжки соединяли, промывали предварительно охлажденной 2 н. HCl (20 мл), 10%-ным раствором NaHCO_3 (20 мл), водой и насыщенным раствором NaCl ; высушивали над MgSO_4 , и растворитель отгоняли. Целевой продукт выделяли хроматографически на колонке с силикагелем (250 г). Элюировали смесью бензол—ацетон (20:1). Собирали три фракции: 1) кеталь (9) (2,163 г);

2) кетали (9) и (10) (0,155 г); 3) кеталь (10) (0,593 г). Общий выход продукта присоединения (2,911 г) составлял 59,1% от теоретического, а выход целевого кетала (9) — 43,9%. Соотношение региоизомеров, определенное методом ВЭЖХ после деблокировки пробы сырого продукта, оказалось равным 77:23 (ε всех изомеров приняты равными). ТСХ: кеталь (9) $R_f=0,39$, кеталь (10) $R_f=0,36$ (элюент: бензол—ацетон 10:1).

Кетали (11) и (12) синтезировали по методике, использованной при синтезе кеталей (9) и (10). Полученный из 2,02 г (0,006 моля) транс-1-йод-3-тетрагидропиранилоксиокт-1-ена и 0,84 г (0,005 моля) эпокси-кетала (6) сырой продукт был сразу же подвергнут кислотному гидролизу.

3-Эндо-гидроксид-2-экзо-[(E)-3α-гидроксиокт-1-енил]бицикло[3.2.0]гептан-6-он (13). Кеталь (9) (2,163 г; 0,0527 моля) гидролизовали перемешиванием в смеси 30 мл ацетонитрила и 20 мл 1 н. раствора H_2SO_4 при комнатной температуре в течение 20 ч. Затем добавляли 50 мл насыщенного раствора NaCl и экстрагировали продукт ДЭЭ. Вытяжки соединяли, промывали раствором $NaHCO_3$, водой и насыщенным раствором NaCl; высушивали над $MgSO_4$, и растворитель отгоняли. Кетондиолы (13) и (14) разделяли на колонке с силикагелем (240 г). Элюировали смесью бензол—ацетон (10:3). Собирали три фракции: 1) кетондиол (14) (492 мг); 2) кетондиолы (13) и (14) (139 мг); 3) кетондиол (13) (543 мг). Общий выход гидролиза и хроматографии (1174 мг) составлял 88,2% от теоретического. Вещества идентифицировали по ^{13}C -ЯМР-спектрам и по превращению кетондиола (13) в ПГФ_{2α}. ТСХ: (14) $R_f=0,23$; (13) $R_f=0,20$ (элюент: бензол—ацетон 10:3). ВЭЖХ изомерных кетондиолов (13)—(16) изображена на рисунке.

Пробы кетондиолов (15) и (16) были получены аналогично кетондиолам (13) и (14) кислотным гидролизом кетала (10) и хроматографией на силикагеле. ТСХ: (15) $R_f=0,20$; (16) $R_f=0,16$ (элюент: бензол—ацетон 10:3).



Условия разделения кетондиолов (13)—(16) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Колонка — ZORBAX ODS, 4,6×250 мм; элюент — 73% H_2O /23% CH_3CN /4% CH_3OH ; скорость потока — 60 мл/ч; детектор — ультрафиолетовый абсорбционный (203 нм); температура — 20 °C; количество пробы — 80 мкг.

Сдвиги ядер ^{13}C -ЯМР изомерных кетондиолов:

C_1	C_2	C_3	C_4	C_5	C_6	C_7	C'_1	C'_2
(13):33,9	55,7	80,2	37,9	62,7	213,8	52,7	131,8	134,2
(14):34,0	55,2	80,3	38,3	62,9	214,2	52,7	131,4	133,9
(15):31,9	78,0	46,9	31,3	61,5	212,7	46,1	132,1	135,7
(16):32,2	78,0	46,3	31,2	61,5	212,8	46,1	130,5	135,2

	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆	C ₇	C ₈
(13):	72,9	37,4	25,2	31,8	22,7	14,1
(14):	72,6	37,4	25,1	31,8	22,7	14,0
(15):	73,0	37,3	25,1	31,7	22,6	14,0
(16):	72,3	37,4	25,2	31,8	22,6	14,0

Кетали (11) и (12) (сырой продукт купратного присоединения) гидролизovali аналогично кеталам (9) и (10) в смеси 15 мл ацетонитрила и 10 мл 1 н. раствора H₂SO₄. Фильтрацией на силикагеле (элюент: бензол—ацетон 2:1) была выделена фракция кетондиолов (13)—(16). Общий выход реакций присоединения и гидролиза (0,821 г) составлял 54,2% от теоретического.

9-дезоксидельта⁵-6,9-альфа-циклоПГF₁ (19) [14]. 57%-ную дисперсию гидрида натрия в минеральном масле (0,526 г, 0,01248 моля) в реакционном сосуде под аргоном промывали трижды *n*-гексаном, а затем извлекали остатки растворителя при пониженном давлении. Добавляли диметилсульфоксид (ДМСО) (10 мл) и перемешивали при температуре 65—70° в течение часа. Полученный раствор метилсульфинилметиды натрия охлаждали до температуры 20°. При перемешивании добавляли (4-карбокситетил)трифенилфосфония бромид (2,77 г; 0,00624 моля). Реакционную смесь перемешивали при температуре 20° в течение 30 мин. К полученному раствору иллада добавляли кетондиол (13) (263 мг; 0,00104 моля), растворенный в ДМСО (2 мл). Смесь перемешивали в атмосфере аргона при температуре 35° в течение 16 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (15 мл). Смесь подкисляли 1 н. раствором NaHSO₄ до pH 3 и экстрагировали ДЭЭ. Эфирные вытяжки соединяли и экстрагировали 2×10 мл 1 н. раствора NaOH и 3×20 мл. воды. Щелочные вытяжки соединяли, подкисляли 1 н. раствором NaHSO₄ до pH 3 и экстрагировали ДЭЭ. Эфирные вытяжки соединяли, высушивали над MgSO₄, и растворитель упаривали. Маслообразный остаток хроматографировали на силикагеле. Элюировали смесью бензол—ацетон (10:6); 1 г пробы/600 г силикагеля. Были взяты три фракции: 1) циклоПГ (20) (104 мг); 2) смесь (19) и (20) (81 мг); 3) циклоПГ (19) (76 мг). Общий выход (261 мг) составлял 74,6% от теоретического. Первая и третья фракции содержали более 95% основного вещества (по ВЭЖХ). Практически чистые (20) и (19) были получены кристаллизацией первой и третьей фракций из смесей гексан—ацетон (6:1) и метилен хлористый—гексан (1:5) соответственно при температуре —30°. Т. пл.: (19) 29—31°; (20) 40—43°. ТСХ: (19) $R_f=0,19$; (20) $R_f=0,22$ (элюент: бензол—ацетон—метанол 10:2:1). ВЭЖХ: [15]. Сдвиги ядер ¹³C изомерных циклоПГ:

	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆	C ₇	C ₈	C ₉
(19):	178,2	33,5	24,7	27,4	122,1	143,9	35,3	39,7	42,9
(20):	178,2	33,7	24,5	27,4	121,7	145,2	33,5	39,1	44,3
	C ₁₀	C ₁₁	C ₁₂	C ₁₃					
(19):	39,1	80,5	57,7	133,3					
(20):	38,6	80,7	57,4	133,3					
	C ₁₄	C ₁₅	C ₁₆	C ₁₇	C ₁₈	C ₁₉	C ₂₀		
(19), (20):	134,2	73,3	37,0	25,1	31,8	22,6	14,0		

Синтез ПГF_{2α}. Кетондиол (13) (76 мг; 0,00030 моля) растворяли в ацетонитриле (10 мл), добавляли воду (10 мл) и вливали полученный раствор в кварцевую кювету (толщина слоя 50 мм). Раствор подвергали ультрафиолетовому облучению на длине волны 308 нм. В качестве

источника УФ-излучения использовали эксимерный лазер ЭЛИ-2. Энергия импульса составляла 48 мДж при частоте 40 Гц. После 8-минутного облучения, когда пропускаемый раствором поток энергии становился постоянным, синтез заканчивали, реакционную смесь вливали в насыщенный раствор NaCl и продукт экстрагировали ДЭЭ. Эфирные вытяжки высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали. Остаток подвергали конденсации Виттига без выделения γ -лактола аналогично синтезу циклоПГ (19) и (20). Использовали 5-кратный избыток илидного реагента. Выход ПГФ_{2 α} после хроматографии (44,5 мг) составлял 42% от теоретического. ¹³C-ЯМР: [16]. ТСХ и ВЭЖХ: [17].

Выводы

1. Выявлены преимущества синтеза эпоксикетала (6) через бромгидрин (4) перед синтезом через кеталь (3).
2. Разработана методика отделения кетондиола (13) от его стереоизомера (14) хроматографией на силикагеле, позволяющая сократить его синтез на этап селективного десилилирования.
3. Доказана применимость эксимерного лазера (на длине волны 308 нм) для препаративной лактолизации кетондиола (13). Синтезирован ПГФ_{2 α} из полученного лазерным фотолизом γ -лактола (17).
4. Впервые раздельно получены и охарактеризованы ($\pm$)9-дезоксид Δ^5 -6,9 α -циклоПГФ₁ и его Δ^5 -E-изомер.

ЛИТЕРАТУРА

1. Newton, R. F., Roberts, S. M. Steric control in prostaglandin synthesis involving bicyclic and tricyclic intermediates. — *Tetrahedron*, 1980, 36, N 15, 2163—2196.
2. Newton, R. F., Wadsworth, A. H. Synthesis of stable prostacyclin analogues from 2,3-disubstituted bicyclo[3.2.0]heptan-6-ones. — *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1982, N 3, 823—830.
3. Bartmann, W., Beck, G., Knolle, J., Rupp, R. H. Synthesis of stable prostacyclin analogues. — *Tetrahedron Lett.*, 1982, 23, N 36, 3647—3650.
4. Парве О. В., Пальс А. Г., Вялимяэ Т. К., Лопп М. И., Лилле Ю. Э. Синтез некоторых бициклических синтонов простагландинов и их превращение в аналоги простагландинов. — В кн.: Синтез и исследование простагландинов. Тез. докл. I Всесоюз. совещ. Рига, 1982, 61.
5. Grieco, P. A. Cyclopentanones. Efficient synthesis of *cis*-jasnone, — *J. Org. Chem.*, 1972, 37, N 14, 2363—2364.
6. Grudzinski, Z., Roberts, S. M. Electrophilic bromination of bicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-ones. — *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1975, N 18, 1767—1778.
7. Howard, C. C., Newton, R. F., Reynolds, D. P., Wadsworth, A. H., Kelly, D. R., Roberts, S. M. Total synthesis of prostaglandin-F_{2 α} involving stereocontrolled and photoinduced reactions of bicyclo[3.2.0]heptanones. — *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1980, N 4, 852—857.
8. Nokami, J., Ono, T., Nakagawa, S., Wokabayashi, S. Regioselective reaction of phenylsulfenyl allylic carbanion with epoxide and synthesis of prostaglandin intermediate. — *Chem. Lett.*, 1983, 1251—1252.
9. Newton, R. F., Reynolds, D. P., Crossland, N. M., Kelly, D. R., Roberts, S. M. Synthesis of ($\pm$)PGF_{2 α} involving photolytic conversion of a cyclobutanone to a γ -lactol. — *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1979, N 16, 683—684.
10. Parve, O., Pals, A., Välimäe, T., Lopp, M., Lille, U., Gruber, L. Synthesis of carbocyclic analogs of PGI₂. — In: Abstracts. Second International Conference on Chemistry and Biotechnology of Biologically Active Natural Products. Budapest, 1983, 87.
11. Bindra, J. S., Bindra, R. Prostaglandin Synthesis. New York, San Francisco, etc., 1977, 269.
12. Cave, R. J., Howard, C. C., Klinkert, G., Newton, R. F., Reynolds, D. P., Wadsworth, A. H., Roberts, S. Regioselective reactions of 2,3-endo-epoxy-bicyclo[3.2.0]heptanone ethylene acetal involving organometallic reagents. — *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1979, N 12, 2954—2958.

13. Лопп М., Лилле Ю. О препаративном синтезе 11-дезоксипростагландина E_1 , его 15-метилпроизводного и протановой кислоты купратным методом. — Изв. АН ЭССР. Хим., 1979, 28, № 3, 155—160.
14. Morton, D. R. Jr., Brokaw, F. C. Total synthesis of 6 α -carba-prostaglandin I_2 and related isomers. — J. Org. Chem., 1979, 44, N 16, 2880—2887.
15. Lõhmus, M., Parve, O., Müras, A., Lopp, M., Lille, Ü. Resolution of *E*- and *Z*-isomers of prostacyclin carba-analogs by high performance liquid chromatography. — Proc. Acad. Sci. ESSR. Chem., 1985, 34, N 3, 221—230.
16. Пехк Т., Вялимяэ Т., Самель Н., Лопп М., Лилле Ю., Липпмаа Э. Спектроскопия ^{13}C -ЯМР простагландинов. — Изв. АН ЭССР. Хим., 1982, 31, № 2, 85—90.
17. Самель Н., Лыхмус М., Алисте Р., Мянник А., Лилле Ю. Анализ простагландинов при помощи газожидкостной, тонкослойной и высокоэффективной жидкостной хроматографии. — Изв. АН ЭССР. Хим., 1981, 30, № 3, 199—207.

Институт химии
Академии наук Эстонской ССР

Поступила в редакцию
28/I 1985

Институт химической и биологической физики
Академии наук Эстонской ССР

O. PARVE, Anne PALS, M. LÕHMUS,
T. VÄLIMÄE, M. LOPP, Ü. LILLE

F JA I REA PROSTAGLANDIINIDE SÜNTEES

1. ($\pm$)prostaglandiin $F_{2\alpha}$ ja ($\pm$)9-desoksü- Δ^5 -6,9 α -tsükloprostaglandiin F_1 süntees

Artiklis on käsitletud prostaglandiinide sünteesi üle 2,3-endo-epoksübitsüklo[3.2.0]heptaan-6-ooni etüleenketaali ($\pm$)prostaglandiin $F_{2\alpha}$ ja ($\pm$)9-desoksü- Δ^5 -6,9 α -tsükloprostaglandiin F_1 näiteil. On kirjeldatud uusi meetodikaid mõningate sünteesietappide läbiviimiseks, samuti isomeersete vaheühendite ja prostaglandiinide lahutamiseks. ($\pm$)PGF $_{2\alpha}$ sünteesiti laserfotolüüsil saadud γ -laktoolist. Esmakordselt on lahutatud ja kirjeldatud eraldi ($\pm$)9-desoksü- Δ^5 -6,9 α -tsükloprostaglandiin F_1 ja tema Δ^5 -*E*-isomeer.

O. PARVE, Anne PALS, M. LÕHMUS,
T. VÄLIMÄE, M. LOPP, Ü. LILLE

SYNTHESIS OF PROSTAGLANDINS OF F AND I SERIES

1. Synthesis of ($\pm$)prostaglandin $F_{2\alpha}$ and ($\pm$)9-desoxy- Δ^5 -6,9 α -cycloprostaglandin F_1

The synthesis over ethylene ketal of 2,3-endo-epoxybicyclo[3.2.0]heptan-6-one of ($\pm$)prostaglandin $F_{2\alpha}$ and ($\pm$)9-desoxy- Δ^5 -6,9 α -cycloprostaglandin F_1 , as models, has been investigated. New techniques are proposed for the preparation and separation of some intermediates and end-products. ($\pm$)prostaglandin $F_{2\alpha}$ was prepared from γ -lactol obtained on laser photolysis. ($\pm$)9-desoxy- Δ^5 -6,9 α -cycloprostaglandin F_1 and its Δ^5 -*E*-isomer are separated and characterized as individual substances.