

УДК 577.175.82/85

СИНТЕЗ ПРОСТАЦИКЛИНА И ЕГО АНАЛОГОВ

Домбровский В. А., Грачева Е. В., Конергин П. М.

Рассмотрены достижения в области синтеза простациклина и его аналогов.

Библиография — 114 ссылок.

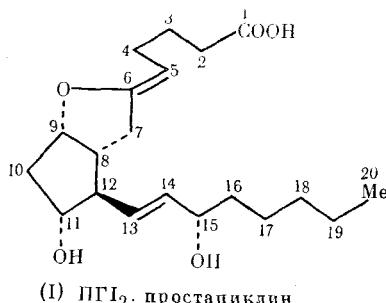
ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1720
II. Синтез простациклина и его аналогов	1721

I. ВВЕДЕНИЕ

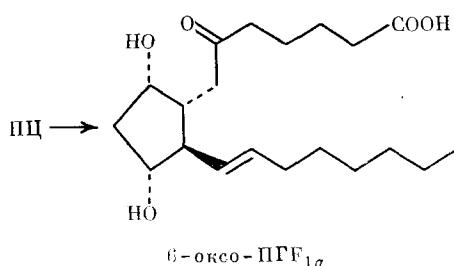
В настоящее время много внимания уделяется простациклину (ПЦ) — веществу, которое в десятки раз активнее любого из простагландинов (ПГ). Простациклин образуется из арахидоновой кислоты в мизерных количествах в сердце и стенках сосудов. Исследователи отводят ПЦ особое место еще и потому, что, в отличие от ПГ, он не разрушается в легких, а, циркулируя в крови, способствует понижению артериального давления. Есть у ПЦ еще одно исключительное свойство — способность предупреждать развитие атеросклероза и особенно его тяжелого последствия — образование сосудистых тромбов [1].

В 1976 г. Вейн с соавт. [2, 3], инкубируя эндоперекиси ПГ_{G2} и ПГН₂ ферментной системой микросомальной фракции артериальных сосудов, обнаружили образование неустойчивого вещества, которое оказалось сильным ингибитором агрегации тромбоцитов. Это вещество, первоначально обозначенное ПГХ, впоследствии было охарактеризовано как (5Z)-9-дезокси-6,9 α -оксидо- Δ^5 -ПГF_{1 α} [4, 5], а теперь носит тривиальное название простациклин, сокращенно ПГI₂ (1). В настоящее время ПЦ является самым мощным ингибитором агрегации тромбоцитов [6] и обладает сильными вазодилататорными свойствами [2, 7—9].



Химию ПЦ определяют характеристические группы, одной из которых является винилэфирная, расположенная между атомами C(5)—C(6) и атом кислорода при C(9) этой молекулы [4, 5, 10]. Потенциальная ценность ПЦ как терапевтического агента, особенно если требуется его пролонгированное действие, значительно снижается из-за того, что гидролиз винилэфирной группы в (1) проходит очень легко и быстро (период полураспада 10 мин, pH 7,6, 25°), приводя к образованию 6-оксо-ПГF_{1 α} [11, 12]. В связи с этим стала задача синтеза химически устойчивых аналогов ПЦ, обладающих высокой избирательной активностью при сохранении в принципе структуры ПГ, так как ПЦ, в конечном счете трансформирующийся в обычные метаболиты ПГF_{1 α} , в 1000 раз эффективнее уменьшает адгезию и склеивание кровяных пластинок, чем стабильный 6-кето-ПГF_{1 α} , и в 30 раз эффективнее, чем ПГЕ₁ [2, 3]. Тактика и стратегия синтеза ПГ и их аналогов, разработанная в

60—80 г [13—15], помогает решению проблем по синтезу ПЦ и его аналогов.



Возрастающий интерес к аналогам ПЦ вызвал появление многочисленных работ по синтезу и фармакологическим свойствам этих соединений. Однако материал по синтезу практически не систематизирован и не обобщен. Монография [16] и обзор [17] в основном посвящены фармакологическим свойствам ПЦ и его аналогам, а в обзоре [18] пути синтеза ПЦ и тромбоксанов рассмотрены весьма конспективно. В связи с этим мы сочли целесообразным сделать обзор важнейших работ по синтезу ПЦ и его аналогов.

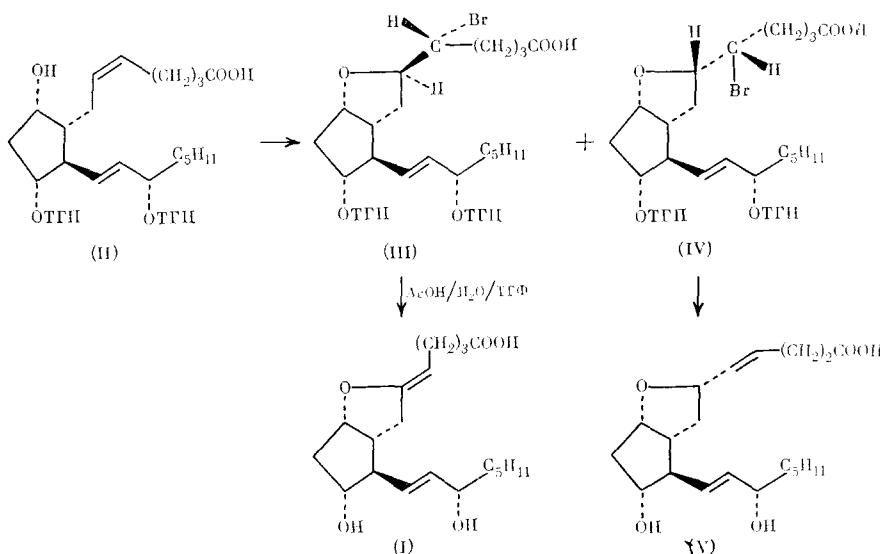
II. СИНТЕЗ ПРОСТАЦИКЛИНА И ЕГО АНАЛОГОВ

1. Из природных простагландинов и их аналогов

Наиболее простым и общим методом синтеза ПЦ и его аналогов является модификация природных ПГ или их аналогов, включающая ряд следующих реакций: 1) межмолекулярное нуклеофильное присоединение брома или иода по двойной $\text{C}(5)-\text{C}(6)$ -связи ПГ с одновременным образованием цикла; 2) щелочное элиминирование HBr_2 , HI или восстановительное удаление иода.

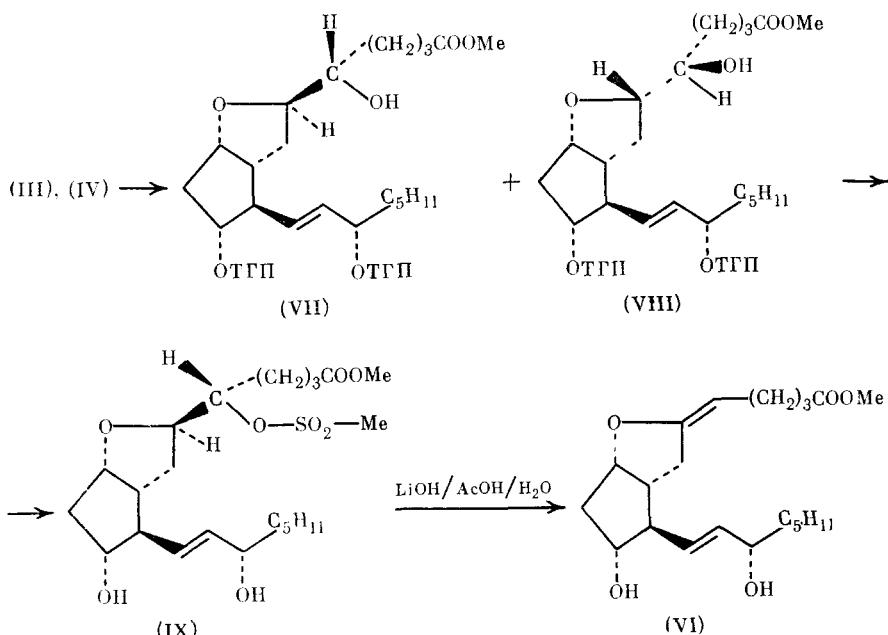
Нужная стереохимия при $\text{C}(5)$ -атоме сохраняется во всех превращениях, так как основными процессами являются *транс*-присоединение галогенов по двойной связи и *транс*-элиминирование HBr или HI . Например, бромирование ПГ $F_{2\alpha}$ (II) бромсукининимидом (БСИ) дает смесь диастереоизомеров 5-Бг-замещенных ПГ I_1 (III) и (IV) (3 : 1). После снятия тетрагидропиридинильной (ТГП) защиты в диастереоизомере (III) и отщепления HBr действием *трет*-ВиOK/ВиОН образуется ПЦ (I). Диастереоизомер (IV), образующийся как минорный продукт на стадии циклизации, после обработки, как это описано для (III), дает Δ^4 -6 α -ПГ I_1 (V) [19, 20] (схема 1).

Схема 1

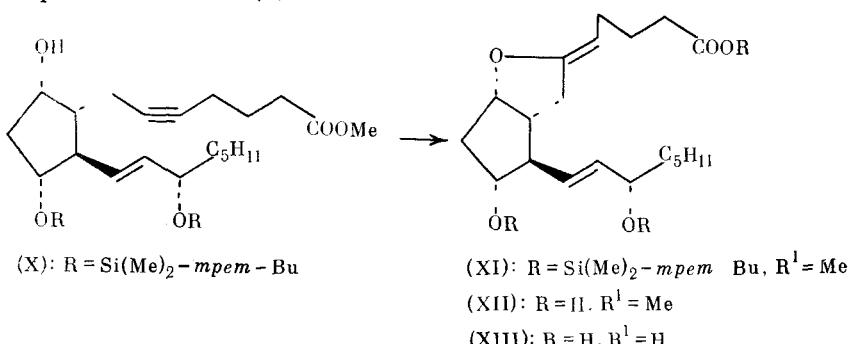


Кори с соавт. описали получение $5(E)$ -ПГІ₂ (VI) из промежуточных (III) и (IV) [21], обработка которых К₂O и 18-краун-6 в ДМСО приводит к соответствующей смеси спиртов с инверсией при С(5)-атоме (85%). Смесь спиртов этерифицируют диазометаном до (VII) и (VIII), а затем превращают в мезилат (IX) (84%) реакцией с метансульфонилхлоридом и триэтиламином. В (IX) ТГП-группы удаляют обычным образом и гидролизуют в соответствующую кислоту, после чего обрабатывают избытком трет-ВиOK/ВиОН с образованием (VI) (схема 2).

Схема 2

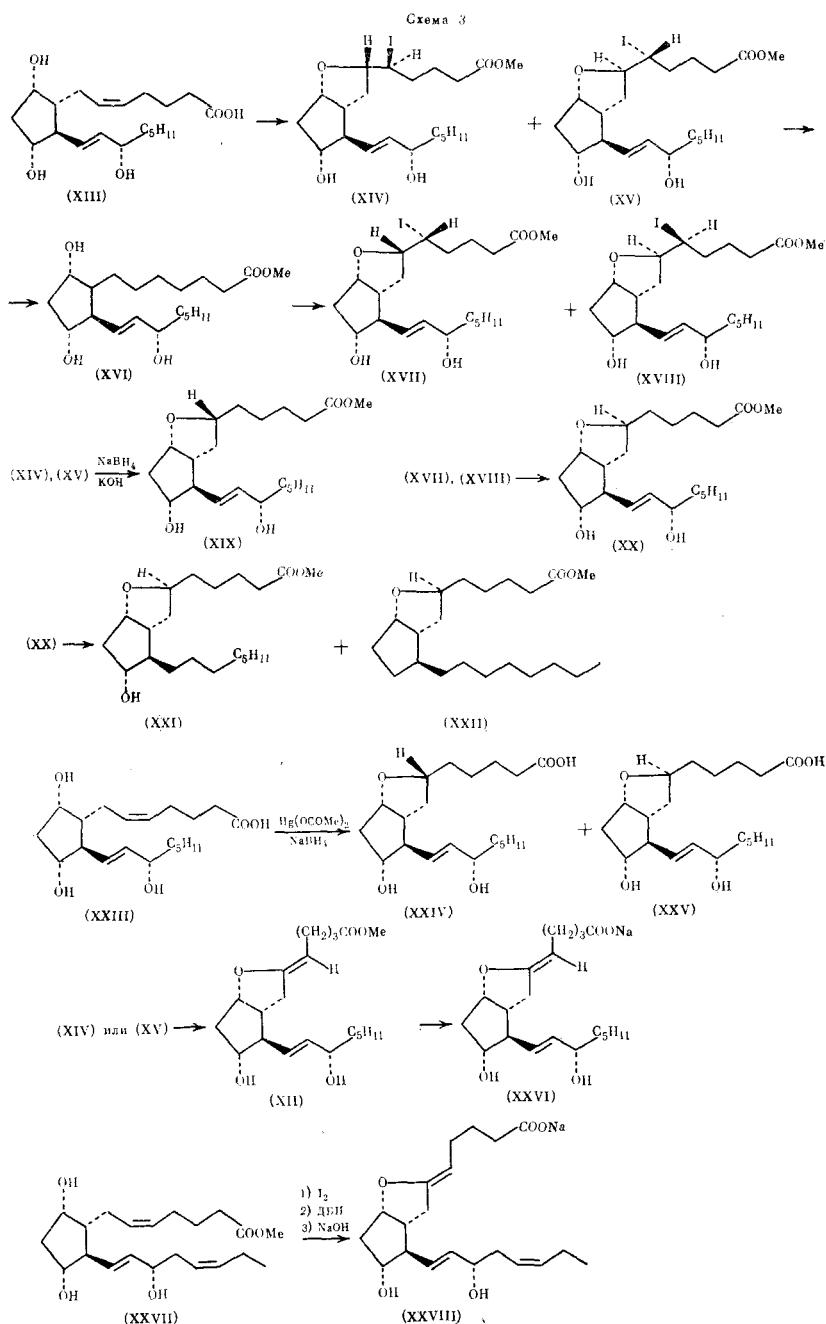


Авторы работы [22] предложили простой малостадийный стереоспецифический синтез ПЦ, исходя из производного 5,6-дегидро-ПГF_{2α}. Хиральный ацетиленовый спирт (X) переводят в циклический продукт (XI). Снятие защиты в (XI) действием тетра-*n*-бутиламмоний фторида (ТБАФ) в ТГФ дает метиловый эфир ПГІ₂ (XII) (74%), щелочной гидролиз которого приводит к ПГІ₂ (1).



Синтезированы натриевые соли ПЦ и другие близкие по строению соединения, которые могут рассматриваться как предшественники ПЦ и его химически устойчивые аналоги. Получены ПГІ₃ и Δ^6 -ПГІ₁ с двойной связью в положении 6-эндо [10]. Ключевые соединения — метиловые эфиры ($5S, 6S$)-5-иод-ПГІ₁ (XIV) и ($5R, 6R$)-5-иод-ПГІ₁ (XV) — получаются взаимодействием метилового эфира ПГF_{2α} (XIII) с иодом в присутствии карбоната натрия. Диастереоизомерные метиловые эфиры ($5R, 6S$)-5-иод-ПГІ₁ (XVII) и ($5S, 6R$)-5-иод-ПГІ₁ (XVIII) образуются аналогично из метилового эфира 5-транс-ПГF_{2α} (XVI). Восстановительное удаление иода действием NaBH₄ в эфирах (XIV) и (XV) или (XVII)

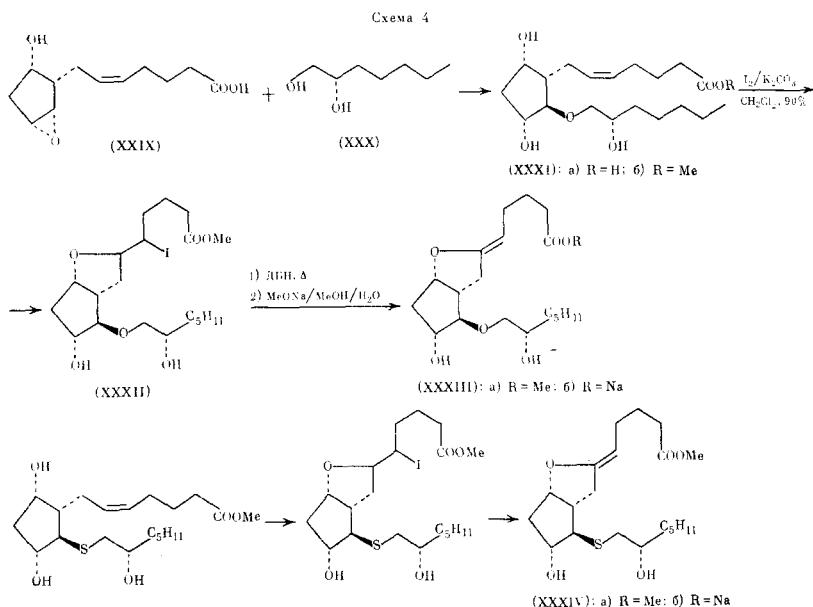
и (XVIII) приводит к метиловым эфирам $(6R)$ -ПГІ₁ (XIX) и $(6S)$ -ПГІ₁ (XX) соответственно. Соединения (XIX) и (XX) можно получать также реакцией (XIII) с ацетатом ртути и последующим восстановлением NaBH₄ или из метилового эфира 6-кето-ПГF_{2α} действием избытка цианборгидрида натрия. Каталитическое восстановление (XX) дает метиловый эфир $(6R)$ -13,14-дигидро-15-дезокси-ПГІ₁ (XXI) и метиловый эфир $(6S)$ -13,14-дигидро-15-дезокси-ПГІ₁ (XXII). Родственные ПГІ₁ структуры $(6R)$ -ПГІ₁ (XXIV) и $(6S)$ -ПГІ₁ (XXV) получают реакцией ПГF_{2α} (XXIII) с ацетатом ртути и последующим восстановлением NaBH₄ или при гидролизе метиловых эфиров (XIX) и (XX) соответственно. Натриевую соль ПГІ (XXVI) можно получить из иодэфиров (XIV) или (XV) реакцией с 1,5-диазабицикло[4.3.0] non-5-еном (ДБН) или с K₂O с образованием метилового эфира ПГІ₂ (XII), обработка которого NaOH дает натриевую соль ПГІ₂ (XXVI). Обработка ПГF_{2α} (XXVII) в той же последовательности дает натриевую соль ПГІ₃ (XXVIII) (схема 3).



Аналогично из метилового эфира 11-дезокси-ПГ_{2α} получают рацемический 11-дезокси-ПЦ [23].

Из соответствующих аналогов ПГ_{2α} через стадию образования иодэфира и последующее дейодирование синтезированы 13-окса-13,14-дигидро-ПГ_{I₂} (XXXIII) и 13-тиадигидро-ПГ_{I₂} [24]. Натриевую соль (XXXIII) получают из оптически активного оксидоспирта (XXIX), взаимодействие которого с мононатриевой солью диола (XXX) дает 13-окса-13,14-дигидро-ПГ_{F_{2α}} (XXXIa). Образующийся после этерификации (XXXIa) эфир (XXXIb) превращают в иодэфир (XXXII). Дегидрогалогенирование (XXXII) приводит к метиловому эфиру (XXXIIIa) (90%), гидролиз которого дает натриевую соль (XXXIIIb).

Такой же способ был использован для получения 13-тиа-аналога (схема 4).

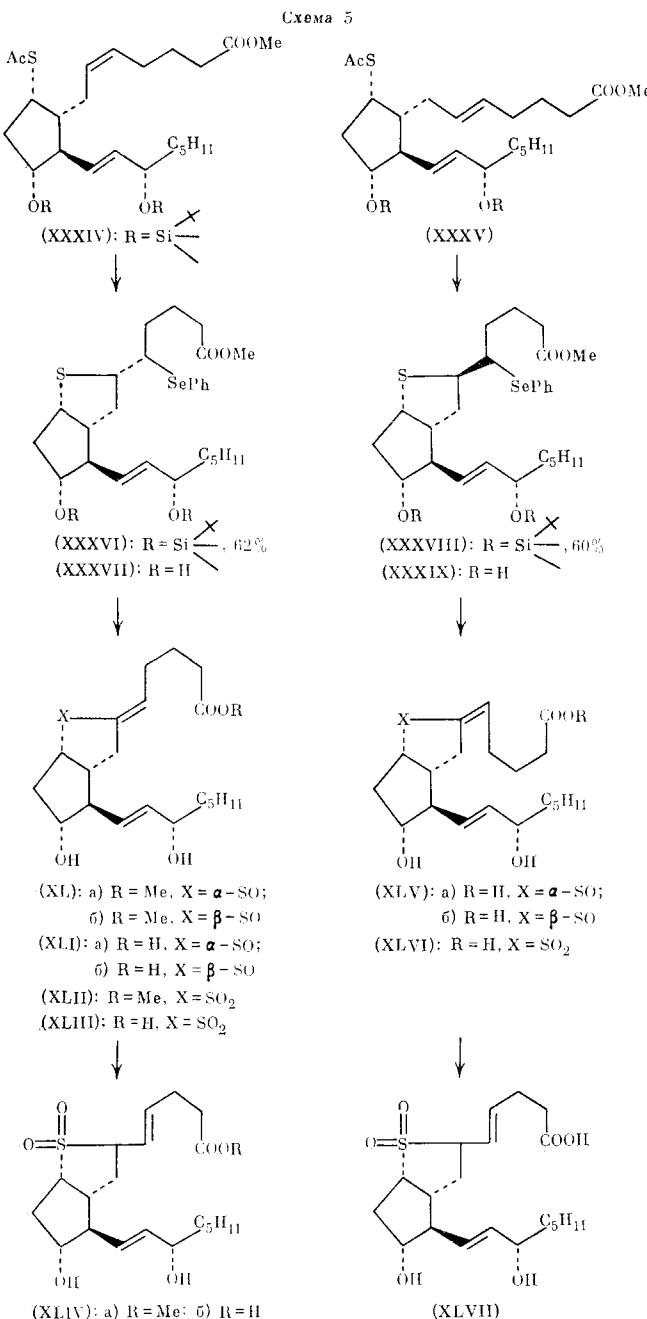


Для изучения связи активности со структурой стандартным методом из соответствующих метиловых эфиров нативного 13-тиа-13,14-дигидро-ПГ_{F_{2α}} синтезированы и испытаны Na-соли нативного 13-тиа-13,14-дигидро-ПЦ и его аналогов 15-эпи-, 15-метил- и др. [25].

Ряд серусодержащих ПЦ стереоселективно синтезированы по новой селенорганической методологии [26].

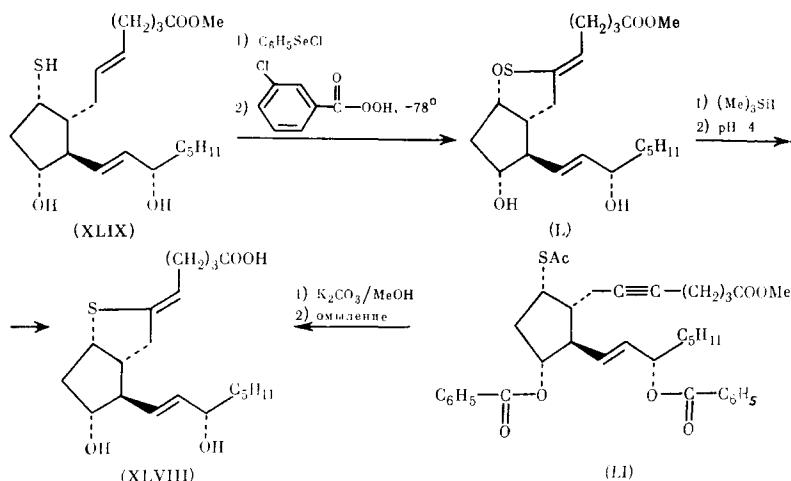
Обнаружено, что метиловые эфиры (5Z)- и (5E)-ПГ_{F_{2α}} (XXXIV) или (XXXV) циклизуются под действием селенорганических соединений без предварительного снятия защиты с тиольной группы. Так, (XXXIV) или (XXXV) реагируют с фенилселенилхлоридом (-78°) с образованием индивидуальных селенидов (XXXVI) или (XXXVIII), десилилирование которых действием ТБАФ дает (XXXVII) и (XXXIX). Интересно, что при действии первого эквивалента *m*-хлорнадбензойной кислоты (*m*-ХНБК) (-78°) на (XXXVII) селективно окисляется только атом серы, при добавлении второго эквивалента *m*-ХНБК при -78° и нагревании до -20° эффективно окисляется атом селена, дальнейшее нагревание до 20° приводит к образованию изомерных (5Z)-сульфооксидов (XL_a) (18%) и (XL_b) (53%). Если же к смеси (XL_a, б) добавить третий эквивалент *m*-ХНБК (-20°), то проходит дальнейшее окисление атома серы с образованием исключительно (5Z)-сульфона (XLII) (86%). Этот сульфон (XLII) может быть получен при добавлении четырех эквивалентов H_2O_2 к реакционной смеси (XL_a, б). Наконец, окисление тиоселенида (XXXVII) H_2O_2 (8 экв., 20°) сразу дает сульфон (XLII), как основной продукт (75%), вместе с небольшим количеством несопряженного (4E)-

сульфона (XLII) (22%). Основной гидролиз метиловых эфиров (XL_a, б), (XLII), (XLIV_a) приводит к соответствующим кислотам (XL_{Ia}, б), (XLIII), (XLIV_b) с хорошими выходами. Аналогично из изомера тиоселенида (XXXIX), используя описанные выше методы окисления, получают соответствующие кислоты (XLV_a, б), (XLVI), (XLVII) также с хорошими выходами (схема 5).



Тиа-ПЦ (XLVIII), как и предыдущие соединения, получают по сelenоганическому методу, используя в качестве исходного соединения метиловый эфир 9-тиа-5,6-ПГF_{2 α} (XLIX). Образующийся сульфоксид (*L*) восстанавливают иодотриметилсиланом до соответствующего тиоэфира, гидролиз которого приводит к (XLVIII) [26—28]. Тиа-ПЦ (XLVIII) можно также получить в две стадии из простаноида (LI) [29] (схема 6).

Схема 6



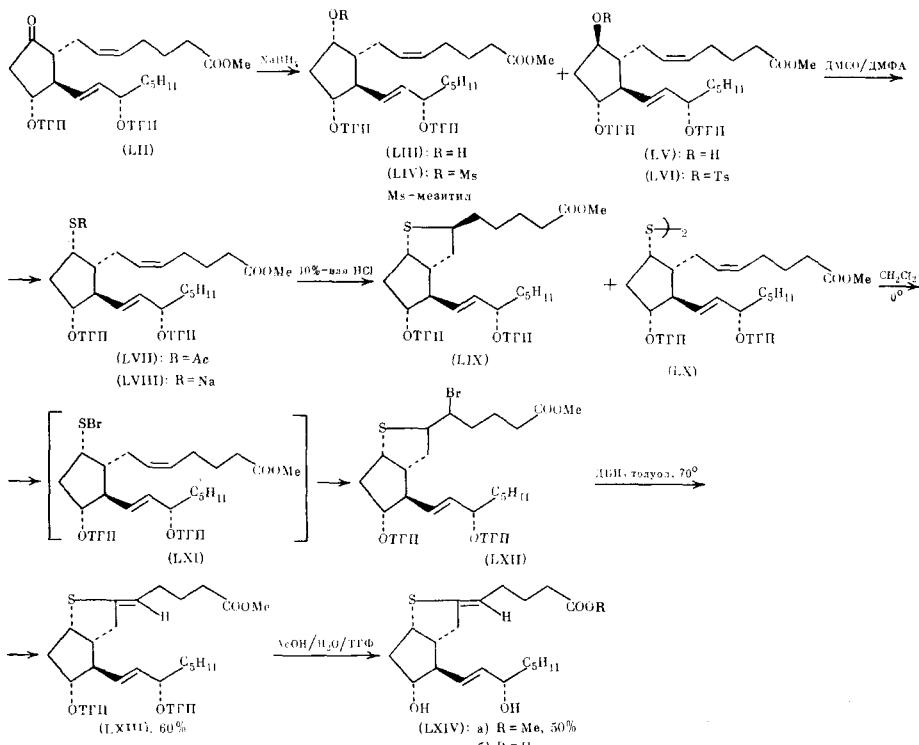
По описанной выше методике с использованием селенорганических соединений из ПГ $F_{2\alpha}$ осуществлен синтез Δ^4 -ПГ L_1 [19, 20, 30, 31].

Исходным для синтеза 9(О)-тиа-ПГ I_2 является метиловый эфир ПГЕ $_2$ (LII) [32]. Восстановление (LII) приводит к смеси спиртов (LIII) и (LV) состава 1 : 1. Для обращения конфигурации 9 α -гидроксигруппы в (LIII), его переводят в мезилат (LIV), реакция которого с $K_2O/18$ -краун-6 в ДМСО с последующей этерификацией диазометаном дает 9 β -спирт (LV) (60%). Обработка тозилата (LIV) тиоацетатом натрия позволяет ввести атом серы с одновременным обращением 9 β -ОН конфигурации в соответствующее 9 α -производное (LVII) (55%). Мягкий гидролиз (LVII) приводит к циклическому сульфиду (LIX) (60%) с небольшой примесью дисульфида (LX), образующегося в результате окисления кислородом воздуха. Дисульфид (LX) получают с выходом 80%, когда реакционную смесь меркаптида (LVIII) выдерживают в атмосфере кислорода. Обработка (LX) бромом дает бромсульфид (LVII), причем реакция протекает через интрамолекулярную циклизацию с первоначальным образованием бромсульфида (LXI). Затем (LXII) переводят в винилсульфид (LXIII) с нужной (*син*, *цис*) геометрией. Снятие защиты в (LXIII) приводит к метиловому эфиру 9(О)-тиа-ПЦ (LXIVa). Следует отметить, что относительно низкий выход на стадии гидролиза свидетельствует о частичном разложении конечного (LXIVa). Превращение (LXIVa) в (LXIVb) проводят щелочным гидролизом (схема 7).

По аналогичной схеме получают (5Z)- и (5E)-6,9-тиа-ПЦ из метилового эфира ПГЕ $_2$ [33].

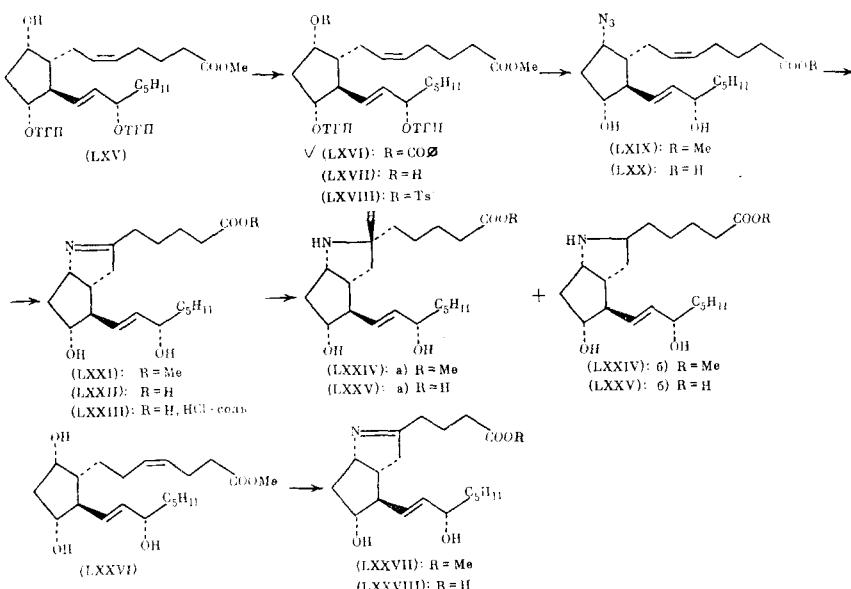
Описан синтез 9-дезокси-9 α ,6-нитрило-ПГ $F_{1\alpha}$ (LXXII) и соответствующий циклический имин, в котором атом кислорода заменен на азот [34]. Первая стадия включает превращение метилового эфира ПГ $F_{2\alpha}$ (LXV) в 9 β -эпимер (LXVII) реакцией (LXV) с трифенилfosфином, бензойной кислотой, диэтиловым эфиром азодикарбоновой кислоты (ДЭАДК) и последующей обработкой образующегося 9 β -бензоата (LXVI) $MeONa/MeOH$. Тозилирование 9 β -гидроксильной группы и снятие ТГП-защиты приводит к монотозилату при С(9)-атоме. Обработка 9 β -тозилата (LXVIII) NaN_3 дает 9 α -азид (LXIX), который при нагревании образует циклический имин (LXXI) (80%). Кислота (LXXII) была получена при гидролизе эфира (LXXI) или, что более предпочтительно, при гидролизе эфиразида (LXIX) в кислоту (LXX) с последующей циклизацией в иминокислоту (LXXII) — вещество с содержанием 30% цвяттерионной формы. Кислота (LXXII) легко образует гигроскопичный гидрохлорид (LXXIII), причем оба имина (LXXI) и (LXXIV) устойчивы в 1 М растворе HCl при $25^\circ C$. Восстановление иминоэфира (LXXI) приводит к эфирам (LXXIVa, б). Оба изомера гидролизуют до соответствующих кристаллических иминокислот (LXXVa, б), находящихся полностью в цвяттерионной форме. Используя аналогичную последовательность ре-

Схема 7



акций, метиловый эфир *цис*- Δ^4 -ПГЕ_{1 α} (LXXVI) был превращен в 6 стадий в аналоги 9 α , α -нитрило- (LXXVII) и (LXXVIII) (схема 8).

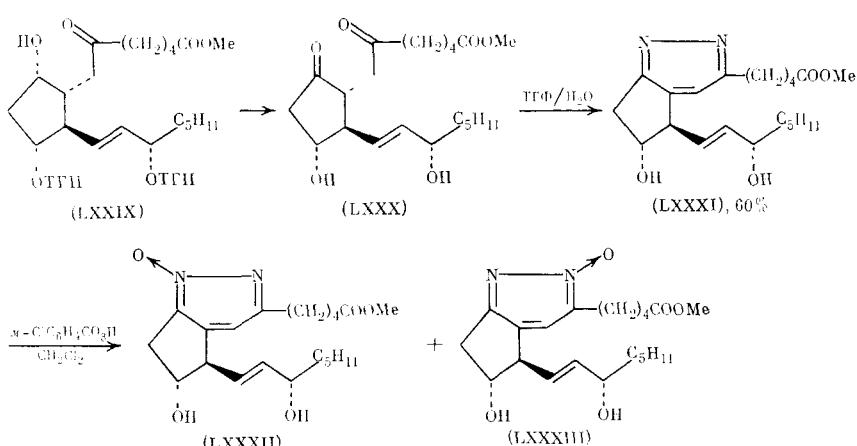
Схема 8



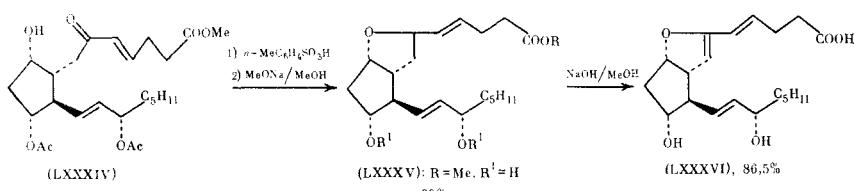
Описаны синтезы 6,9-пиридаза-ПЦ (LXXXI) и N-оксида-(LXXXI), (LXXXII) и (LXXXIII) из метилового эфира 6-кето-ПГЕ_{1 α} (LXXIX) [35]. Окисление (LXXIX) пиридинийхлорхроматом или реагентом Джонса (CrO_3 , ацетон, -20°) и снятие ТГФ-защит приводят к метиловому эфиру 6-кето-ПГЕ₁ (LXXX). Обработка (LXXX) (NH_2)₂ и окисление над PfO_2 дает метиловый эфир (LXXXI), из которого получают смесь метиловых эфиров (LXXXII) и (LXXXIII) (схема 9).

По стандартной методологии из защищенного производного 6-оксо-ПГЕ₁ получен пиррольный аналог ПЦ [36].

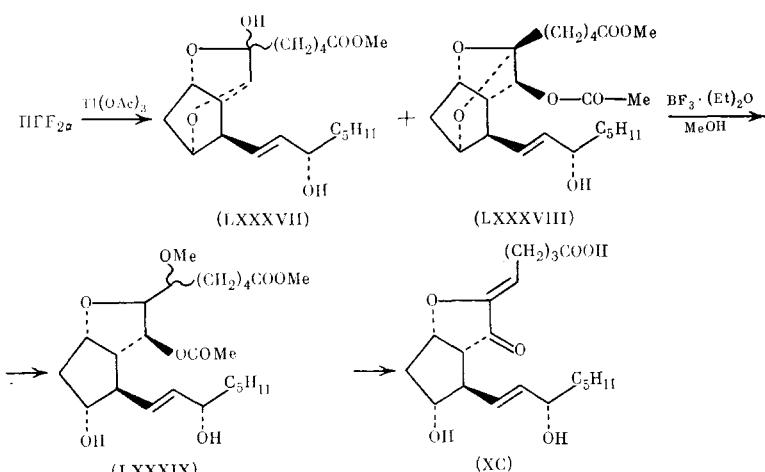
Схема 9



Осуществлен синтез аналога ПГІ₂ в две стадии из доступного еона (LXXXIV) [37]. После обработки метилового эфира 4,5-дигидро-11(O),15(O)-диацетил-6-оксо-ПГF_{1α} (LXXXIV) *n*-толуолсульфокислотой и последующего метанолиза получают диен (LXXXV), при гидролизе которого выделяют кислоту 4,5,6,7-тетрагидро-ПГІ₁ (LXXXVI).



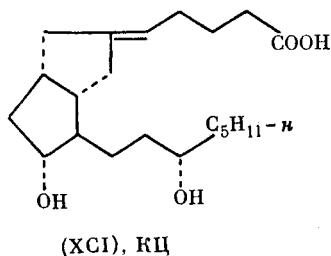
Описано превращение метилового эфира ПГF_{2α} в аналог ПЦ (ХС) реакцией с триацетатом таллия с образованием гемиацетала (LXXXVII) и ацетата (LXXXVIII). Трансацетилирование (LXXXVIII) дает метил-ацеталь (LXXXIX), который в 5 стадий легко превращают в 7-оксо-ПГІ₂ (ХС) [38].



2. Синтез карбациклина

Среди аналогов ПЦ особое внимание заслуживает карбациклин (КЦ) (ХСI), который, как сообщалось в 1981 г. [39], при внутривенном введении человеку вызывает значительное ингибирование агрегации тромбоцитов и не оказывает побочных эффектов, наблюдавшихся в случае самого ПЦ [16]. Карбациклин можно рассматривать как производное

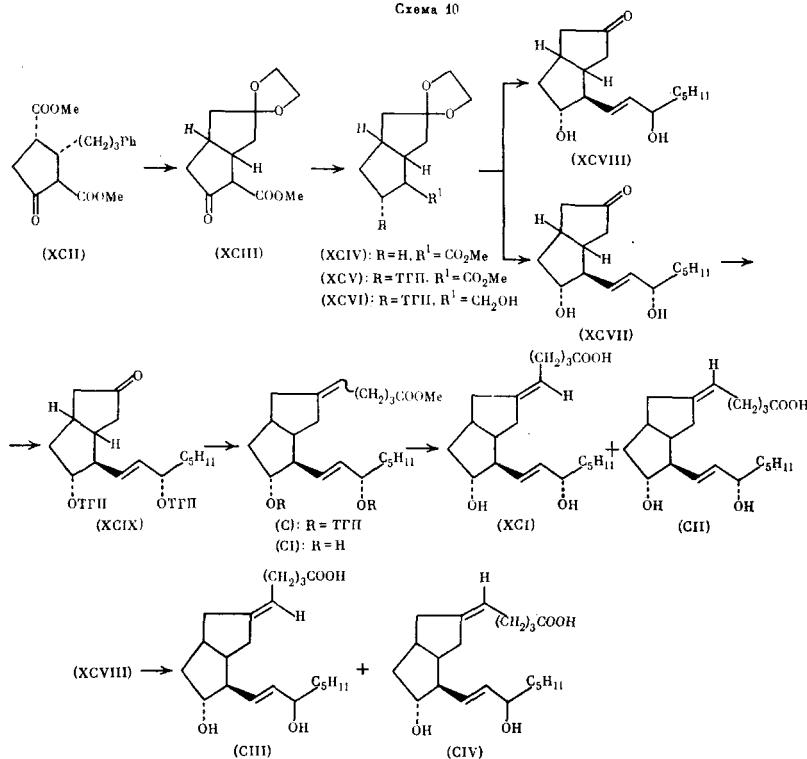
ПЦ, у которого эфирное звено в циклическом енолэфире заменено на метиленовую группу.



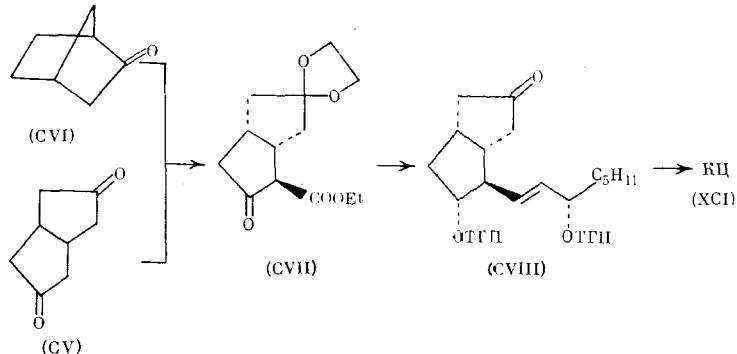
Почти одновременно было описано несколько синтезов КЦ [40—43], частично они представляют собой воспроизведение классической схемы синтеза ПГ.

Описан синтез 9(О)-метано-ПЦ (XCI) и его трех изомеров (CII), (CIII), (CIV) [44], когда в качестве исходного служит *транс*-*цикло*-диэфир (XCII), применяемый в полном синтезе ПГ_{2α}. Диэфир (XCII) в 11 стадий превращают в *цикло*-бициклический кетон (XCIII), восстановление которого приводит к основному *транс*-спирту (XCIV). Защита OH-группы в (XCIV) и восстановление сложноэфирной группы в (XCV) LiAlH₄ дает спирт (XCVI). Введение боковой цепи аллильного спирта в (XCVI) осуществляют по известным методикам с образованием диолов (XCVII) и (XCVIII): 1) окисление по Коллинзу (CrO₃·Py/CH₂Cl₂); 2) конденсация с три-*n*-бутил-2-оксогептилиденфосфораном; 3) восстановление NaBH₄; 4) снятие ТГП-защит. После защиты OH-группы в (XCVII) эфир (XCIX) обрабатывают реагентом Виттига, полученным из 5-трифенилfosфонпентановой кислоты, а затем этерифицируют CH₂N₂, получая эфир (C) в виде смеси региоизомеров при С(5)-атоме. Снятие защит в (C) дает диол (CI), гидролиз которого приводит к основному продукту 9(О)-метано-ПЦ (XCI) и 6,9α-метилен-11α,15α-дигидрокси-прост-5(*Z*),13(*E*)-диеновой кислоте (CII), 5-*E*- (CIII) и 5-(*Z*) изомер (CIV) также можно получить из диола (XCVIII) с той же последовательностью реакций (схема 10).

Схема 10

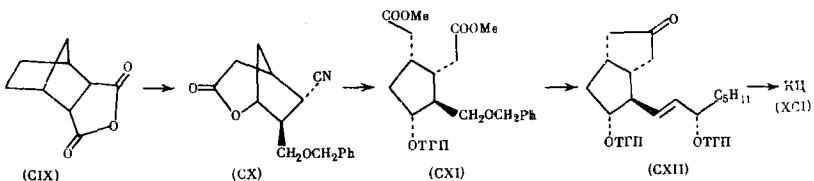


По близкой схеме описан полный синтез КЦ [42, 44] на основе доступного *цис*-бицикло[3.3.0]октан-3,7-диона (CV). Важнейшим промежуточным соединением во всех трех синтезах является монокеталь (CVII). Для предотвращения частичного гидролиза (CV) при превращении его в (CVII) в 1980 г. был предложен метод получения (CVII) из 5-норборнен-2-она (CVI) [45]. Сложноэфирную группу в (CVII) можно превратить в альдегид, конденсация которого с реагентом Виттига дает ключевой кетон (CVIII). Его по известным методикам превращают в КЦ.



Три других полных синтеза КЦ [44, 46, 47] основаны на 1,3-циклооктадиене и различаются между собой только стадией его превращения в производное *цис*-бицикло[2.3.0]октан-3-она (CVIII).

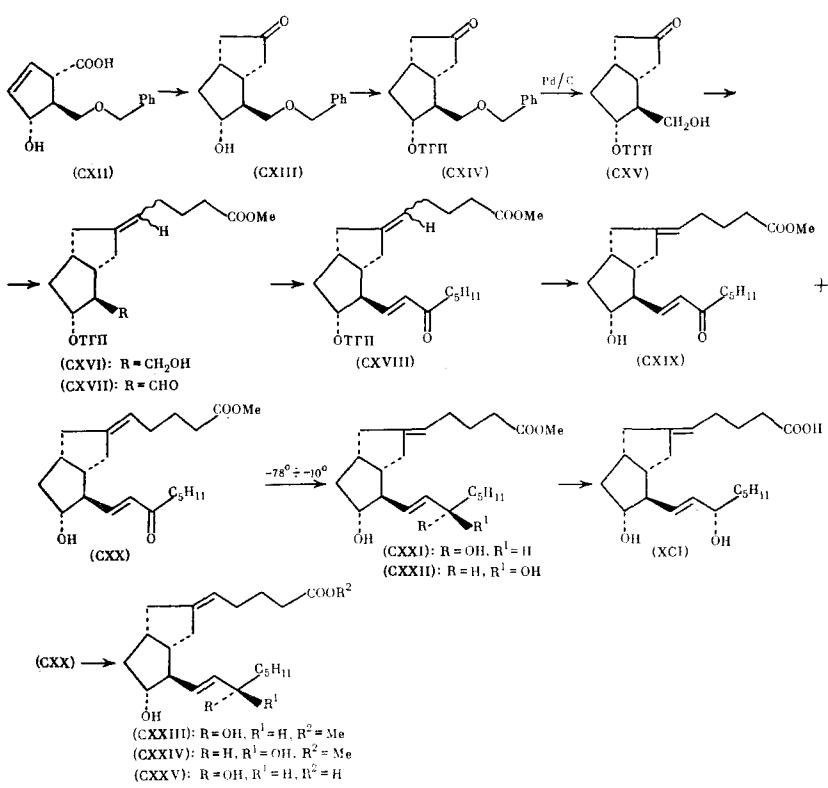
Предложен стереоконтролируемый многостадийный синтез КЦ, исходя из ангидрида 5-норборнен-2,3-дикарбоновой кислоты (CIX) [48], с использованием методов, применяемых в синтезе ПГ. Ангидрид (CIX) превращают в лактон (CX), щелочной гидролиз которого и последующая переэтерификация полученной дикарбоновой кислоты CH_2N_2 приводят к диэфиру (XCI), из которого конденсацией Дикмана, декарбоксилированием и надстройкой боковой цепи у C(12)-атома получают предшественник КЦ (CVIII), превращение которого в КЦ не представляет трудностей. Превращение (CIX) в (CVIII) включает 24 стадии.



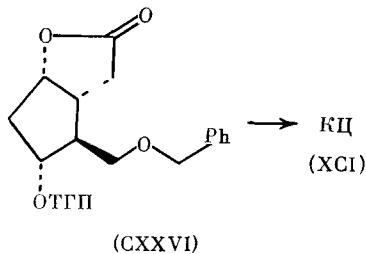
Описан удобный синтез оптически активного КЦ из гидроксикислоты (CXII) [49], которую превращают в циклический кетон (CXIII). После защиты OH-группы в (CXIII) проводят гидрогенолиз бензилэтильной группы в (CXIV), получая гидроксикетон (CXV), который превращают в 4 стадии в эфироспирт (CXVI) (общий выход 77%): защита OH-группы обработкой 2-метоксипропаном, конденсация с 4-карбоксибутилентрифенилfosфораном (4-КБТФ), селективное снятие 2-метоксипропильного звена и этерификация CH_2N_2 . Спирт (CXVI) окисляют в альдегид (CXVII), используя комплекс $\text{SO}_3 \cdot \text{Ru}$ или $\text{DMCO} - (\text{COCl})_2$, при конденсации которого с фосфонатом по методу Эммонса — Хорнера образуется енон (CXVIII) (99%). После снятия ТГП-группы в (CXVIII) образуется смесь более полярного соединения (CXIX) и менее полярного (CXX) (1 : 1, 98%). Селективное восстановление кетогруппы при C(15)-атоме в (CXIX) дизобутилалюминий 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфеноксидом приводит к (15*S*)-спирту (CXXI) (83%) и (15*R*)-спирту (CXXII) (12%). Щелочной гидролиз (CXXI) дает КЦ.

Изомеры (5Z), (15S)- и (5Z), (15R)- (CXXII) и (CXXIV), а также кислоту (CXXV) получают из енона (CXX) тем же способом (схема 11).

Схема 11



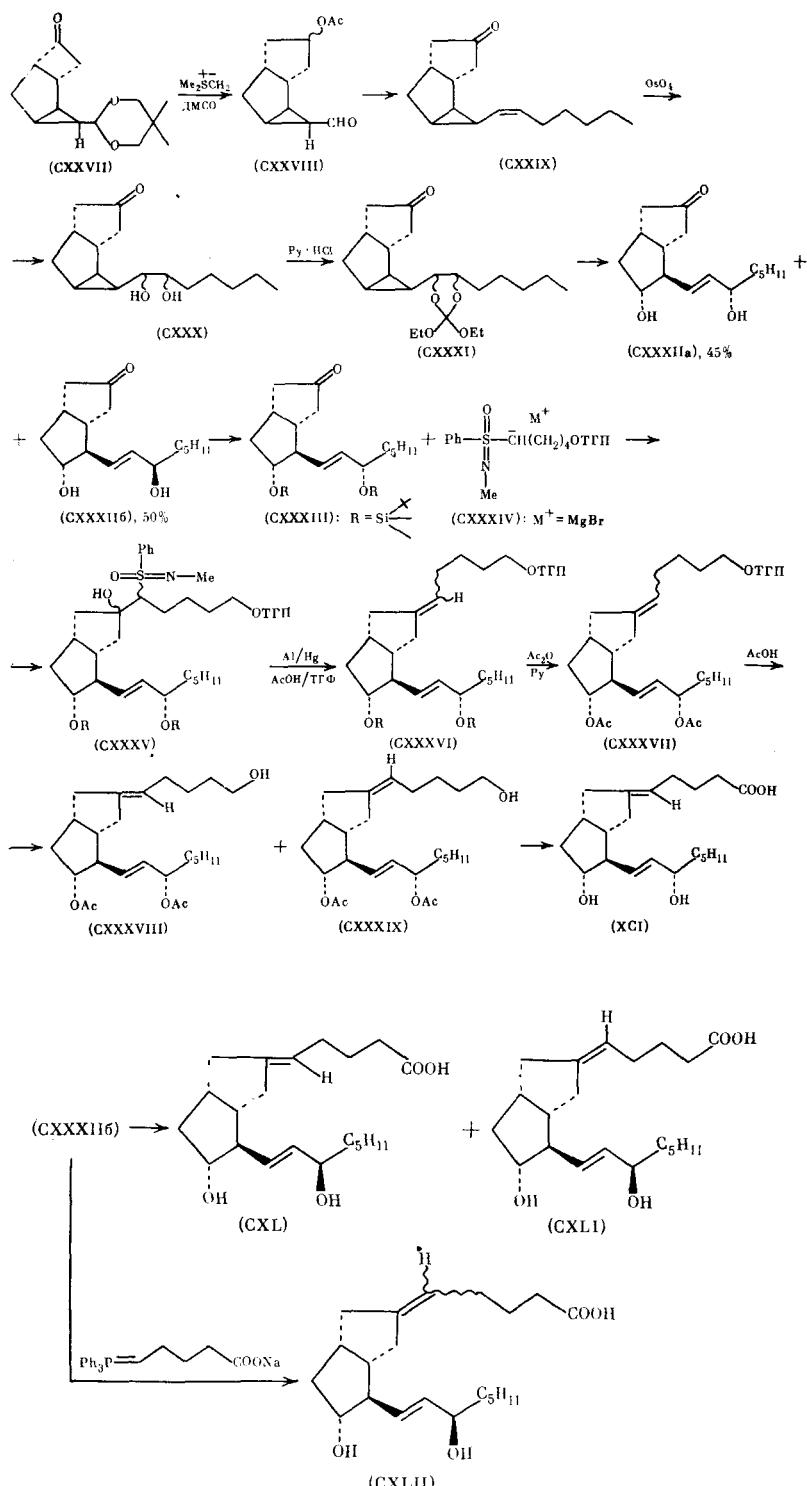
Карбациклин можно получить также из лактона (CXXVI), который применяется в синтезе природных ПГ [49].



Одним из способов синтеза оптически активного КЦ является использование известного промежуточного оптически чистого кетона (CXXVII) [40], превращаемого в эндо-альдегид (CXXVIII), который последовательно конденсируют с *n*-гексилидентрифенилфосфораном, гидролизуют и окисляют реагентом Джонса с образованием трициклического интермедиата (CXXIX). Кетон (CXXIX) превращают в изомерные *cis*-гликоли (CXXX). Реакция (CXXX) с триэтилортопропионатом дает изомерные ортоэфиры (CXXXI), которые после сольволиза в 100%-ной HCOOH и щелочного гидролиза превращаются в (15S) кетондиол (CXXXIIa) и (15R) кетондиол (CXXXIIb). Конденсация кетона (CXXIX) с анионом сульфоксимиина (CXXXIV) приводит к смеси аддуктов (CXXXV), которые при восстановительном элиминировании образуют изомерные олефины по C(5)-атому (CXXXVI). Силильные группы снимают ТБАФ, а образующиеся диолы переводят в изомерные диацетаты (CXXXVII). Удаляя защитную группу при C(1)-атоме в (CXXXVII), получают смесь непредельных спиртов (CXXXVIII) и (CXXXIX). Более полярный изомер (CXXXVIII) окисляют реагентом Джонса и гидролизуют водной ще-

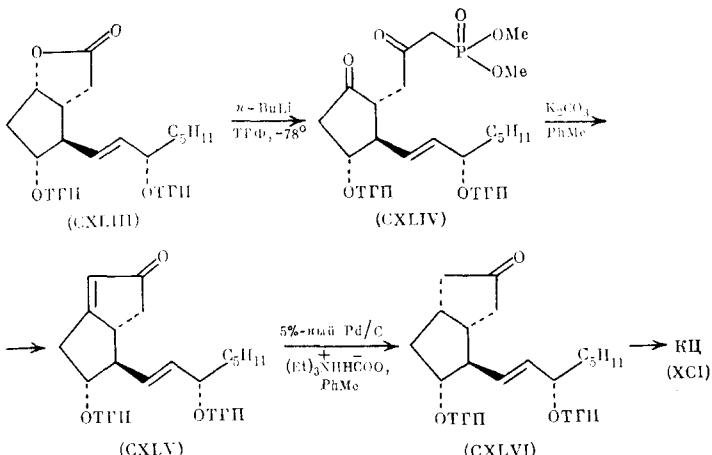
лочью в КЦ. Используя эти же методы, из (15*R*)кетондиола (CXXXII^b) получают соответствующие (15*R*) диолкислоты (CXL) и (CXLI). Конденсация кетондиола (CXXXII^b) с реагентом Виттига дает смесь C(5)-изомеров диолкислот (CXII) (схема 12).

Схема 12

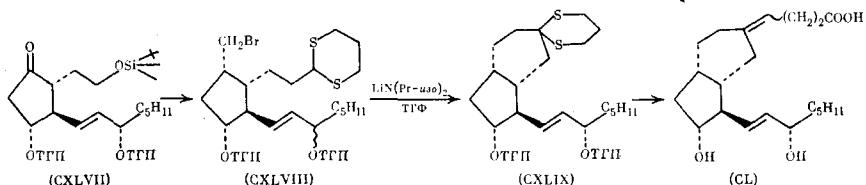


Описан синтез КЦ через ключевое промежуточное (CXLI^b) [50, 51]. Реакция (CXLI^b) с Li-производным диметилового эфира метилfosфо-

новой кислоты приводит к бициклическому спирту, окислением которого по Коллинзу получают кетон (CXLIV). При нагревании суспензии последнего с 18-краун-6 получают енол (CXLV), восстановление которого дает (CXLVI). Конденсация его с 4-КБТФ и последующее снятие ТГП-защит приводит к КЦ.



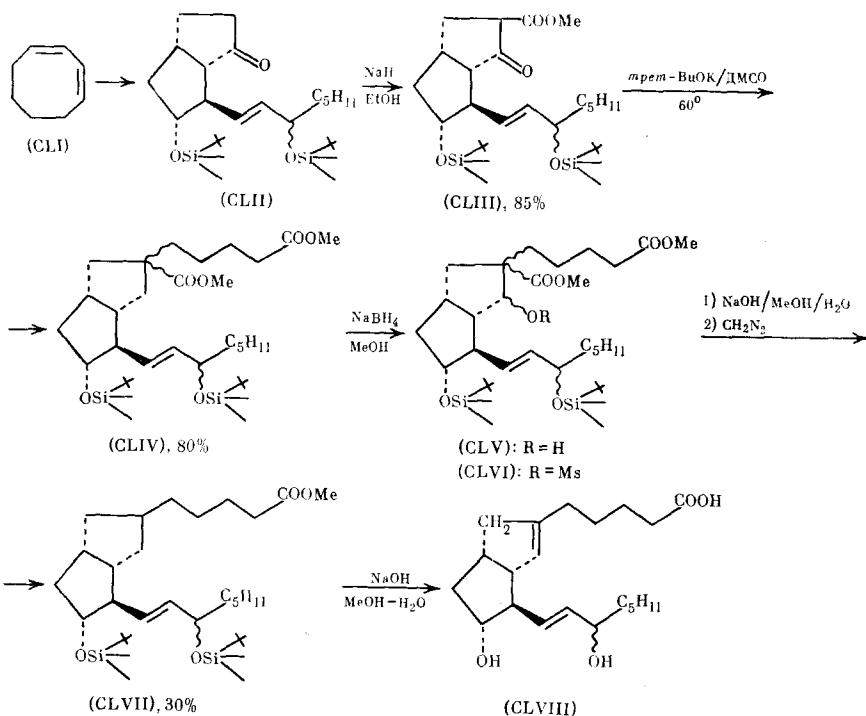
Осуществлен 11-стадийный синтез 6a-карба-ПГІ₂ (CL) из кетона (CXLVII) [52]. Межмолекулярное алкилирование дитиамина (CXLVIII), полученного из (CXLVII) обычными методами в 7 стадий, является ключевой стадией образования бициклического соединения (CXLIX), которое превращают в (CL) в три стадии.



Описан полный синтез углеродного аналога Δ^6 -ПГІ, (CLVIII), используя в качестве исходного 1,3-циклооктадиен (CLI) [53]. Региоселективное метоксикарбонилирование кетона (CLII), полученного в 7 стадий из (CLI), диметилкарбонатом приводит к кетоэфиру (CLIII). Реакция (CLIII) с метиловым эфиром 5-иодгептановой кислоты дает алкилированный продукт (CLIV) в виде смеси стереоизомеров при C(6)-атоме. Восстановление кетона (CLIV) приводит к смеси диастереоизомерных спиртов (CLV) (90%), мезитилирование которых дает (CLVI). Декарбоксилирование и последующая этерификация (CLVI) приводят к эфиру (CLVII). Несмотря на низкий выход (CLVII), настоящий синтез имеет то преимущество, что метоксикарбонильная функциональная группа при C(6)-атоме позволяет не только успешно провести алкилирование по C(6)-атому, но и способствует введению двойной связи в положение C(5)—C(6)-атомов. После снятия защитных групп в (CLVII) и гидролиза выделяют 9(O)-метано- Δ^6 -ПГІ₁ (CLVIII) в виде смеси диастереоизомеров при C(15)-атоме (15 α -изомер и 15 β -изомер) (схема 13).

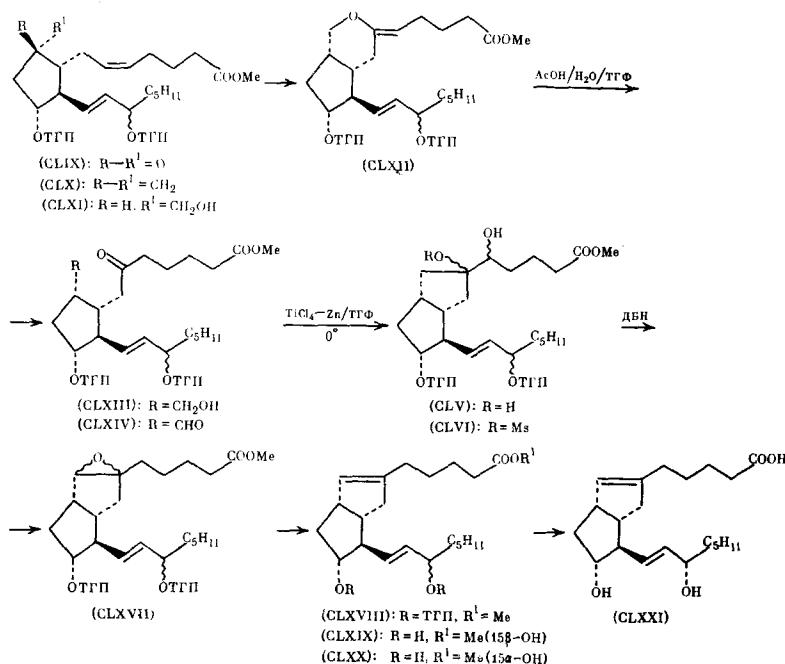
Используя в качестве ключевой стадии межмолекулярную реакцию пинаколинового присоединения, получен 9(О)-метано- $\Delta^{6(\alpha)}$ -ПГІ₁CLXXI) [54–57]. Метиленовую группу в молекулу ПГЕ₂ (CLIX) вводят действием Zn-CH₂Br₂-TiCl₄ с образованием (CLX) (80%). Осторожное гидроборирование (CLX) 9-борабицикло [3.3.1] нонаном (9-БН) (ТГФ, 0°) с последующей обработкой раствором H₂O₂ приводит к первичному спирту (CLXI) (64,5%). Иодэтирификация последнего и обработка ДБН дает енолэфир (CLXII) (основной продукт), который превращают в

Схема 13



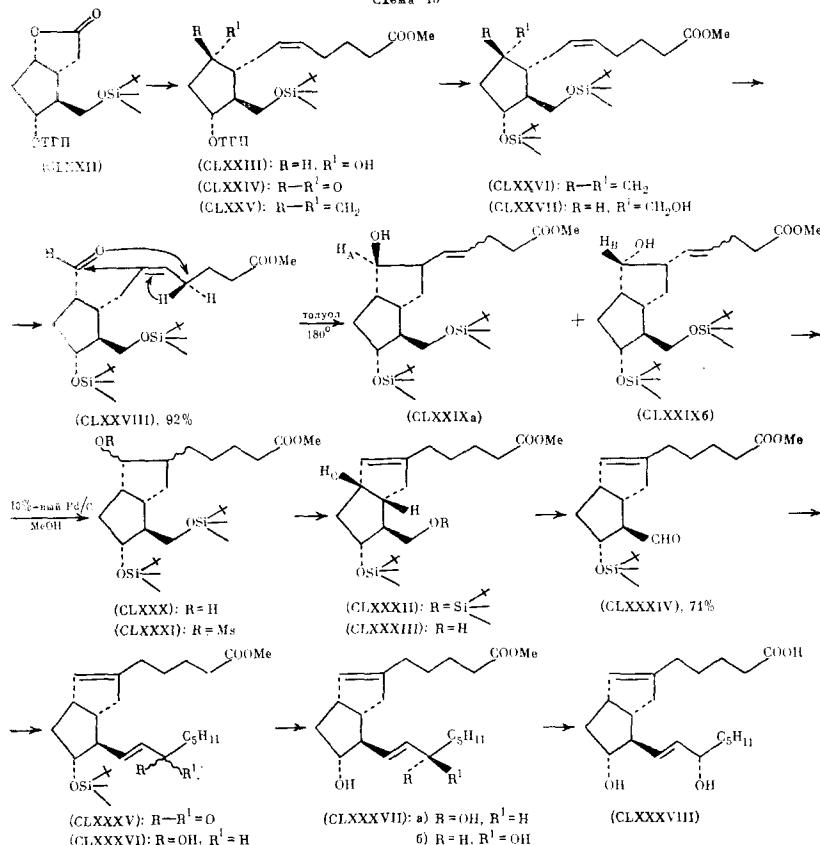
кетоспирт (**CLXIII**). Окисление (**CLXIII**) комплексом $\text{SO}_3 \cdot \text{Py}$ приводит к альдегиду (**CLXIV**), который немедленно вводят в межмолекулярную реакцию пинаколинового присоединения с образованием смеси диастереоизомерных бициклических диолов (**CLXV**). Сырой (**CLXV**) переводят в мезилат (**CLXVI**), который превращают в оксид (**CLXVII**), а затем в эндо-олефин (**CLXVIII**). После снятия ТГП-защит получают легко разделяемую смесь спиртов (менее полярный 15β -изомер (**CLXIX**) и более полярный 15α -изомер (**CLXX**)). Щелочная гидролиз (**CLXX**) приводит к (**CLXXI**) (схема 14).

Схема 14



Из лактона Кори с использованием в качестве ключевой стадии внутримолекулярной термической *en*-реакции синтезирован (+)-9(О)-метано-Δ^{6(9α)} ПГІ₁ (CLXXXVIII) [58]. Необходимый для *en*-реакции альдегид (CLXXVII) получают превращением лактона (CLXXII) в гидроксиэфир (CLXXIII) обычным способом: 1) восстановление диизобутилалюминийгидридом (ДИБАГ); 2) конденсация с 4-КБТФ, 3) этерификация CH₂N₂; общий выход 98%. Последующее окисление (CLXXIII) пиридинийхлорхроматом дает кетоэфир (CLXXIV) (92%). Метиленирование последнего действием Zn-CH₂Br₂-TiCl₄ приводит к диену (CLXXV) (81%). Термически неустойчивый ТГП-эфир (CLXXVI), гидроборирование которого 9-ББН с последующей обработкой раствором H₂O₂ приводит к первичному спирту (CLXXVII), который окислением по Коллинзу превращают в альдегид (CLXXVIII). Термическая *en*-реакция при 180° приводит к двум *en*-продуктам (CLXXIXa) (главный, более полярный изомер) и (CLXXIXb) (минорный, менее полярный изомер). Смесь этих соединений подвергают гидрированию, получая (CLXXX). Мезилат (CLXXXI) при нагревании с диазабициклоундеценом (ДБУ) образует (CLXXXII). При обработке его каталитическим количеством *n*-толуолсульфонатом пиридиния получают ключевой интермедиат (CLXXXIII), окисление последнего дает альдегид (CLXXXIV), который без выделения конденсируют с 2-оксогептилдиметилfosfonатом с образованием енона (CLXXXV) (71%). Восстановление (CLXXXV) NaBH₄ дает C(15)-эпимерные спирты (CLXXXVI), снятие защитных групп приводит к более полярному диолу (CLXXXVIIa) (55%) и менее полярному (CLXXXVIIb) (22%). Щелочной гидролиз (CLXXXVIIa) ведет к (CLXXXVIII) (схема 15).

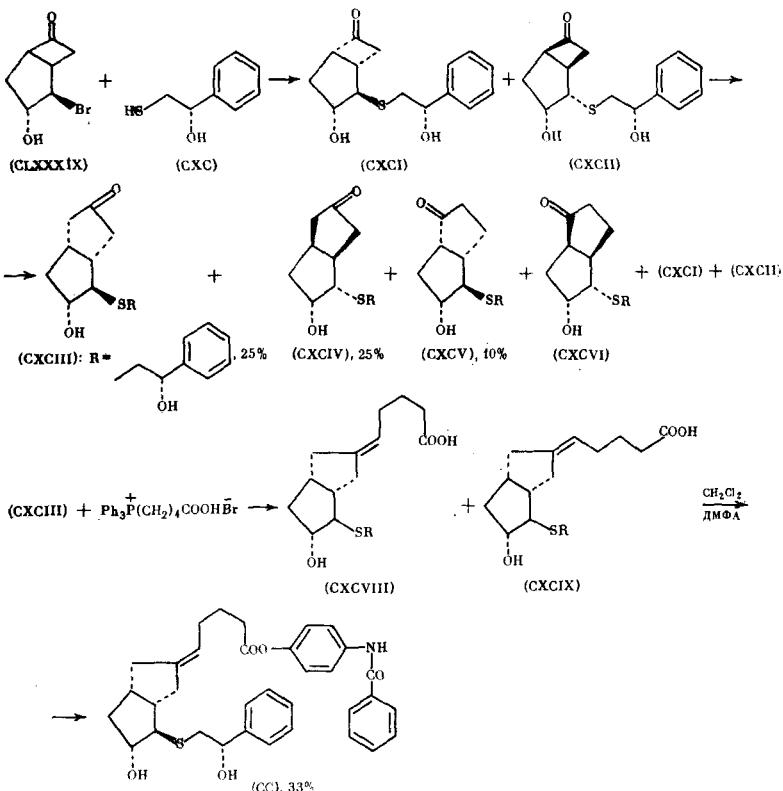
Схема 15



Осуществлен 8-стадийный синтез аналога КЦ бензамидофенилового эфира (CC) с общим выходом 5% [59]. Ключевым для синтеза этого

аналога служат бромгидрин (CLXXXIX) и тиол (CXC), которые в свою очередь получают из циклопентадиена и L-(+)-миндальной кислоты соответственно. Присоединение (CXC) к бромгидрину (CLXXXIX) приводит к трудно разделяемой смеси изомеров (CXCI) и (CXCI). Обработка смеси CH_2N_2 позволяет провести реакцию с расширением цикла. Полученную смесь (CXCIII), (CXCIV), (CXCV), (CXCVI) легко разделяют хроматографией на силикагеле. При конденсации (CXCIII) по Виттигу с фосфораном, полученным из фосфониевой соли (CXCVII), образуется смесь E- и Z-изомеров (CXCVIII) и (CXCIX), которую этерифицируют *n*-бензамидофенолом, выделяя (CC) (схема 16).

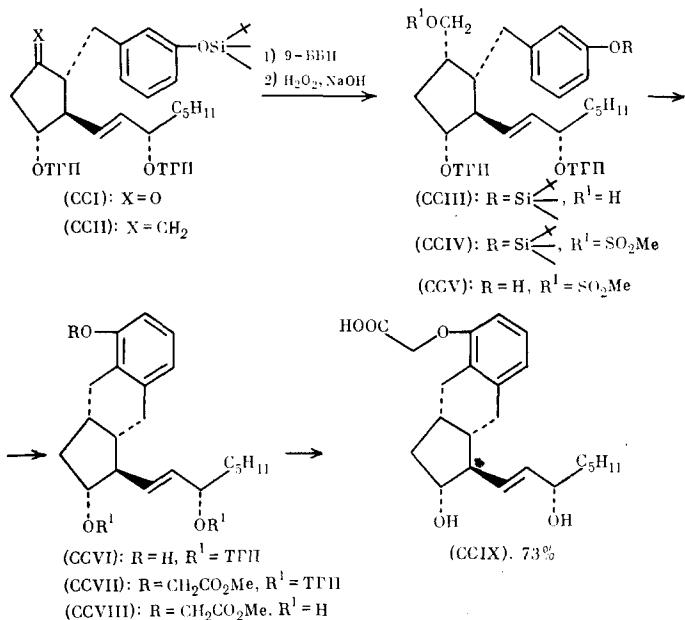
Схема 16



Для выявления стойких к гидролизу аналогов ПЦ синтезированы производные бензиндена [60, 61]. Исходным веществом для синтеза таких производных послужило соединение (CCI), используемое в синтезе аналогов ПГ [62]. Метиленовая группа вводится в две стадии: кетон реагирует с анионом метилфенил-N-метилсульфоксимина с последующей обработкой аддукта амальгамой алюминия (H_2O — AcOH —ТГФ) с образованием (CCII) (72%), гидроборирование и последующее окисление которого дает спирт (CCIII) (92%). Спирт (CCIII) переводят в мезилат (CCIV) (88%), в последнем сильную защиту снимают действием ТБАФ и кипятят (CCV) с NaH в глиме до образования (CCVI), который при обработке NaH и метиловым эфирем бромукусной кислоты превращается в эфир (CCVII). После снятия ТГП-защиты образуется эфир (CCVIII), щелочной гидролиз его дает кристаллическую кислоту (CCIX) (схема 17).

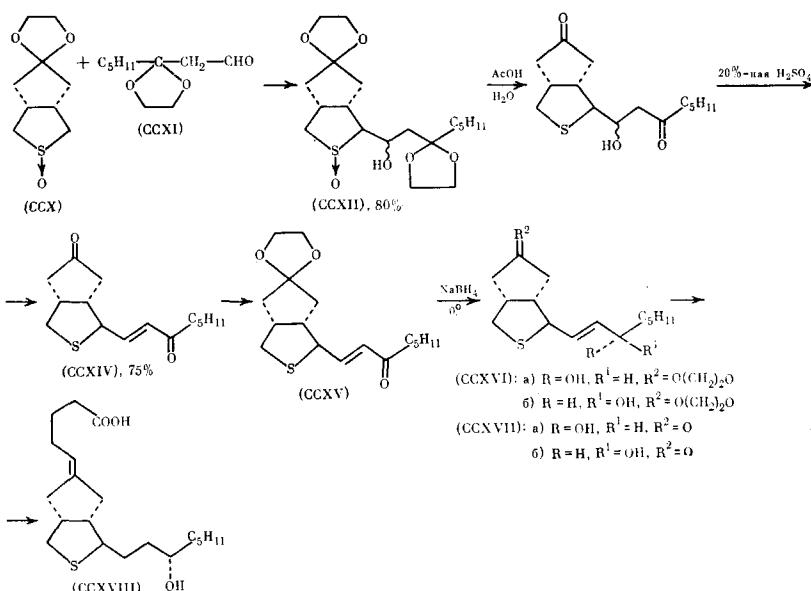
Описан синтез этиленкетала тетрагидро-*cis*-цикlopентан [c] тиофен-5-она (CCX) и его превращение в аналог 11-тиа-КЦ [63]. Синтон (CCX) имеет две функциональные группы, что позволяет достаточно легко ввесить необходимую боковую цепь, а также имеет активированный водородный атом за счет сульфоксидной группы. Введение ф-цепи в молекулу осуществляют реакцией карбаниона, генерированного из (CCX), с за-

Схема 17



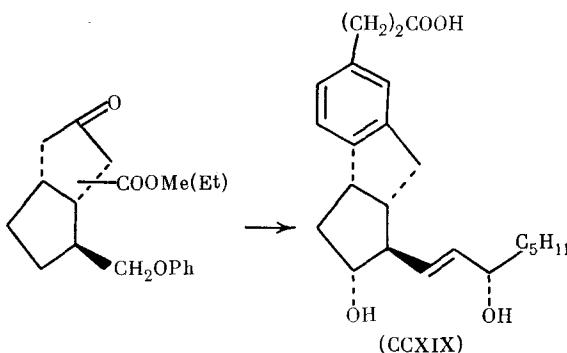
щищенным альдегидом (CCXI), получая неразделяемую смесь альдолей (CCXII). При обработке смеси дибораном, с последующей декетализацией образуется β -гидроксикетон (CCXIII), дегидратация которого приводит к α , β -транс-енону (CCXIV). Карбонильную группу в цикле защищают действием 2-метил-2-этил-1,3-диоксолана и образующийся (CCXV) восстанавливают, получая смесь эпимерных спиртов (CCXVI а, б). После снятия кетальной защиты смесь (CCXVII а, б) разделяют хроматографически. Конденсация более полярного C(15)-эпимера (CCXVIIa) с 4-КБТФ приводит к (CCXVIII) и его 15(R)-эпимеру в виде смеси цис-, транс-изомеров (схема 18).

Схема 18



С целью установления связи структуры с активностью в ряду аналогов ПГI₂ полным синтезом (20 стадий) получен новый ароматический

аналог КЦ (CCXIX), не обладающий биологической активностью ПЦ [64].



3. Синтез аналогов простагиклина со стабильной к гидролизу енолэфирной двойной связью

Одним из эффективных способов стабилизации ПЦ является введение электронодонорных и электроноакцепторных заместителей рядом с чувствительной к гидролизу енолэфирной группой или замена ее на другую эфирную систему.

Так, галогенирование защищенного метилового эфира ПГІ₂ (CCXX) протекает стереоселективно с образованием метилового эфира (5*R*)-5-Cl-Δ⁶-ПГІ₁ (CCXXIIa) (60%) или метилового эфира (5*R*)-5-Br-Δ⁶-ПГІ₁ (CCXXIIb) (57%) с примесью сукцинимидоаддукта (CCXXIVa) (20%) или (CCXXIVb) (20%) [65]. С другой стороны, галогенирование ацетилизированного метилового эфира ПГІ₂ (CCXXI) в этих же условиях дает смесь диастереоизомеров метилового эфира 5-Cl-Δ⁶-ПГІ₂ (CCXXIIIa) (58%, 5*R*:5*S*=5:3) или метилового эфира 5-Br-Δ⁶-ПГІ₁ (CCXXIIIb) (60%, 5*R*:5*S*=7:3) с соответствующими сукцинимидоаддуктами (CCXXIVb) (20%) или (CCXXIVg) (13%). Дальнейшее хлорирование (5*R*)-аллилхлорида (CCXXIIa) N-хлорсукцинимидом (ХСИ) приводит к смеси метиловых эфиров (5*E*, 7*S*)- и (5*Z*, 7*S*)-5,7-дихлор-ПГІ₂ (CCXXV) и (CCXXVI) (15% и 20% соответственно). Обработка аллилхлорида (CCXXIIa) Py·TsOH приводит к гемиацеталю (CCXXVII), дегидратация которого избытком MgSO₄ в бензole приводит к (5*E*)-венилхлориду (CCXXVIIIa) (20%) и (5*Z*)-венилхлориду (CCXXIXa) (28%). Снятие защитных групп в (CCXXVIIa) и (CCXXIXa) ТБАФ ведет к метиловым эфирам (5*E*)-5-Cl-ПГІ₂ (CCXXVIIb) (95%) и (5*Z*)-5-Cl-ПГІ₂ (CCXXIXb) (80%), щелочным омылением которых получены натриевые соли (CCXXVIIb) и (CCXXIXb) (схема 19).

Описан пятистадийный синтез 7-оксо-ПГІ₂ (CCXXXIV) через селективное гидроксилирование метилового эфира 11,15-диацетил-Δ⁶-ПГІ₁ (CCXXX). Определена стереохимия и проведен конформационный анализ промежуточных продуктов [66]. Селективное гидроксилирование енолэфирной двойной связи в (CCXXX) протекает гладко с образованием (CCXXXIa) (80%), который последовательной обработкой (MeOH, (Et)₂O·BF₃) превращают в изомерные метилкетали и после хроматографического разделения получают чистые эндо- (27%) и экзо- (CCXXXIb) (51%). Окисление обоих изомеров (пиридинийдихромат/ДМФА или пиридинийхлорхромат/NaOAc/CH₂Cl₂) приводит к эндо- и экзо- (CCXXXII) соответственно, термолиз которых при 160—170° дает (CCXXXIII), деацетилирование последнего образует (CCXXXIV) (схема 20).

Предложен простой способ перехода к аналогам ПЦ (CCXXXVII) с использованием в качестве исходных соединений гемиацетала (CCXXXV)

Схема 19

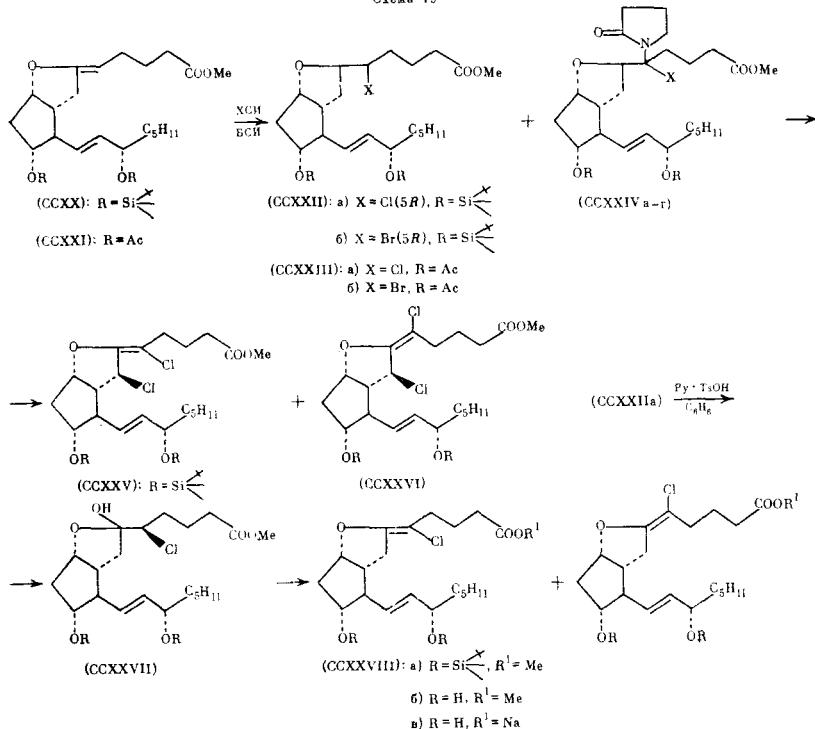
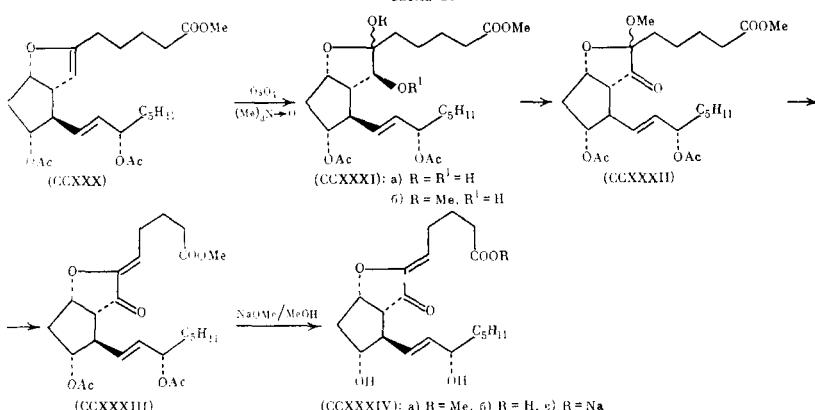
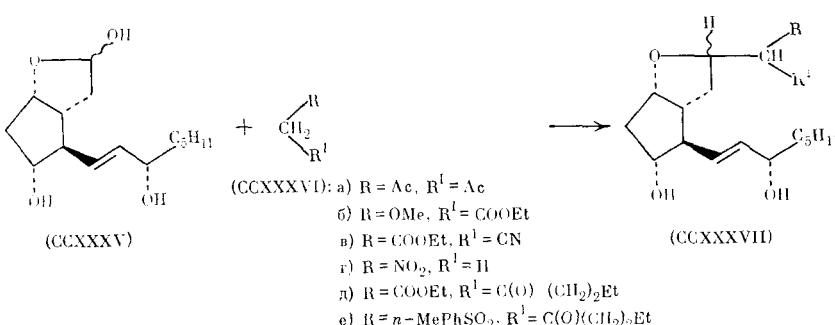


Схема 20

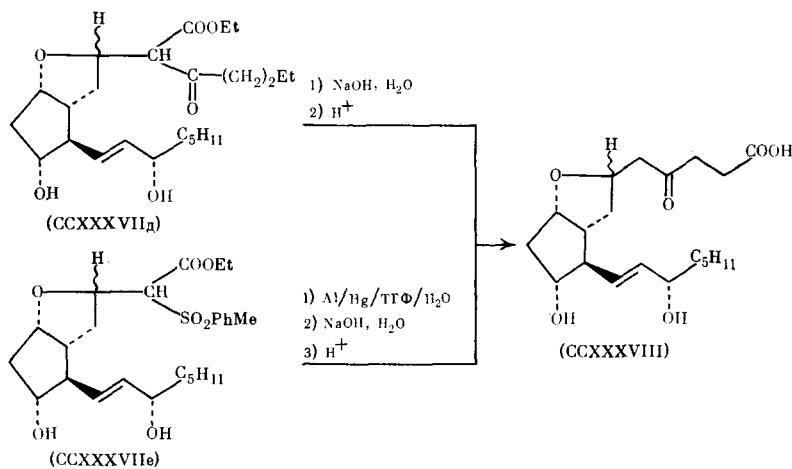


и соединения с активной метиленовой группой (CCXXXVIa—e) в условиях конденсации Кновенагеля [67, 68].

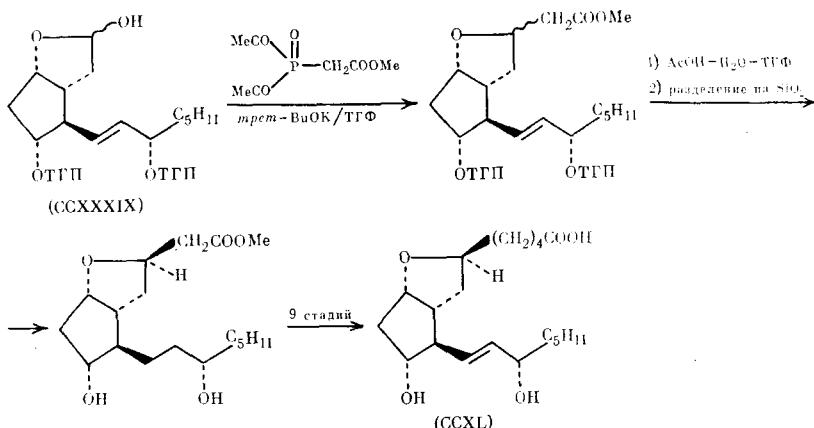


Такой способ весьма перспективен, так как в конденсацию вступают много соединений с активной метиленовой группой. Реакцию можно проводить как с производными малоновой и ацетоуксусной кислот, так и

с β -оксосульфонами и алифатическими нитросоединениями. Преимуществом этого метода является простота, что позволяет применять его в промышленных масштабах. Несмотря на то, что в результате реакции образуются все 4 возможных изомера (CCXXXVII), конденсация Кновенагеля с успехом применяется как ключевая стадия в синтезе известного 4-оксо-ПГІ₁ (CCXXXVIII).

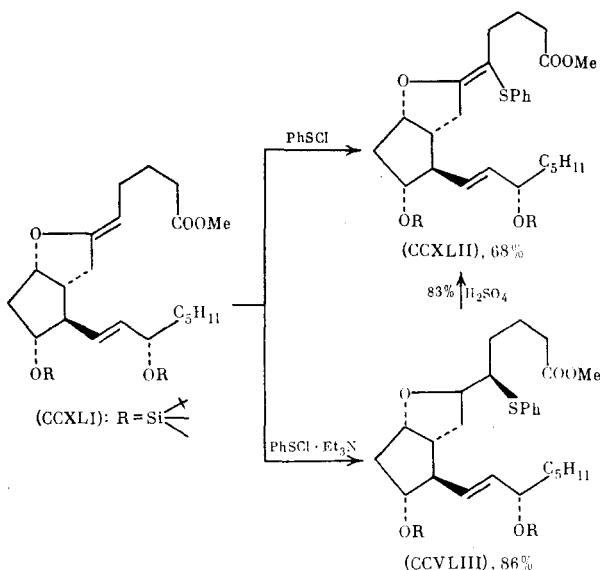


Аналогичная стратегия была использована для превращения лактона (CCXXXIX) в 6 β -ПГІ₁, (CCXI), когда на первой стадии применялась конденсация по Виттигу вместо конденсации по Кновенагелю [69].

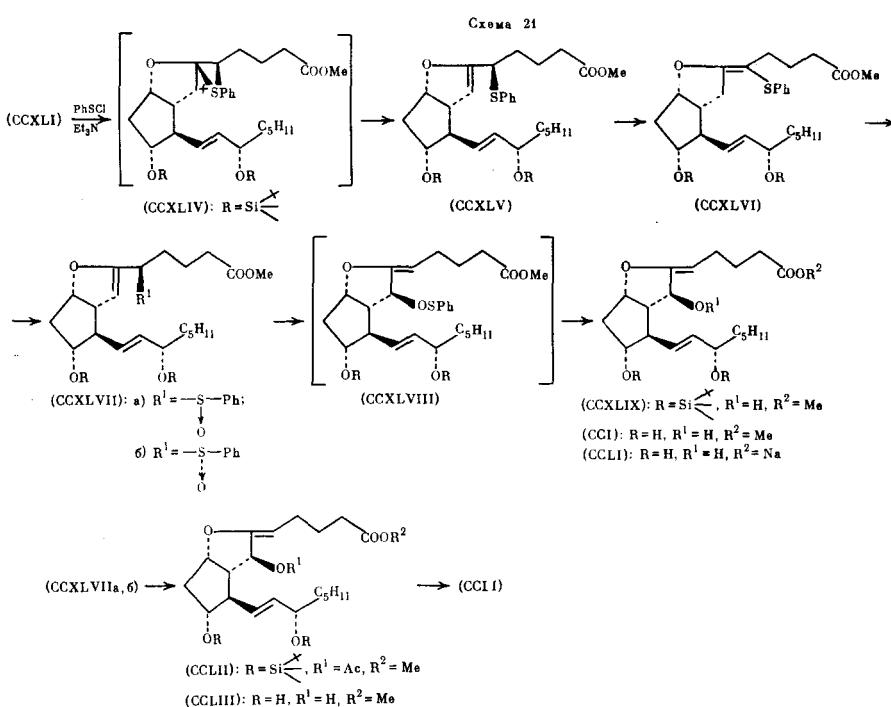


Синтезировано несколько устойчивых аналогов ПГІ₂, содержащих электроноакцепторные заместители у С(5)- или С(7)-атомов [70]. Метиловый эфир ПГІ₂ (CCXL₁) реагирует с бензолсульфенилхлоридом, давая (5E)-5-фенилтио-ПГІ₂ (CCXL₂) или (5R)-5-фенилтио- Δ^6 -ПГІ₁ (CCXL₃) в зависимости от условий конденсации.

Описан синтез устойчивых аналогов 7-гидрокси- и 7-ацетокси-ПГІ₂ из метилового эфира ПГІ₂ с использованием стереоконтролируемой сульфоксид-сульфенатной перегруппировки [71]. Метиловый эфир (CCXL₁) превращают в аллилсульфид (CCXL₅) (86%), причем фенилтиогруппа атакует менее затрудненную β -сторону Δ^5 -двойной связи с образованием промежуточного эписульфониевого иона (CCXL₄), в котором протон при С(7)-атоме отщепляют с превращением в (CCXL₅). Интересно, что при обработке раствора (CCXL₅) в CHCl_3 каталитическим количеством H_2SO_4 Δ^6 -двойная связь быстро и легко изомеризуется в (5E)-сульфид (CCXL₆) (83%) без образования (5Z)-изомера. Окисление (CCXL₆) *m*-Cl-надбензойной кислотой дает изомерную смесь сульфокси-

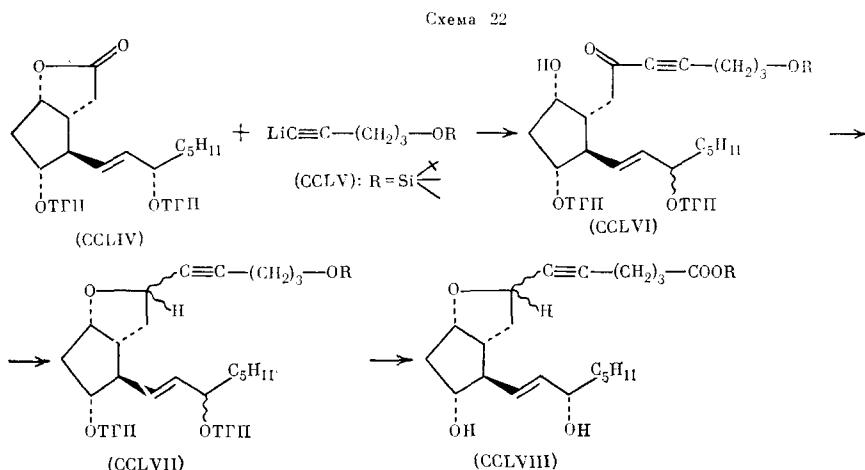


дов (CCXLVII а, б) (53%), которую не разделяют на изомеры из-за быстрой эпимеризации аллилсульфоксидов через стадию сульфенатефира (CCXLVIII) (CCXLVIIа ⇌ CCXLVIII ⇌ CCXLVIIб). При обработке смеси (CCXLVIIа, б) Et₂N получают перегруппированный спирт (CCXLIX) (68%). Силильные защиты в нем снимают ТБАФ с образованием метилового эфира (7S)-гидрокси-ПГІ₂ (CCL) (87%), щелочной гидролиз которого дает Na-соль (7S)-гидрокси-ПГІ₂ (CCLI). При обработке (CCXLVIIа, б) раствором Ac₂O—Ру получают ацетат (CCLII) (62%). Снятие защит ТБАФ приводит к метиловому эфиру (7S)-ацетокси—ПГІ₂ (CCLIII), при гидролизе которого образуется (CCLI) (схема 21).



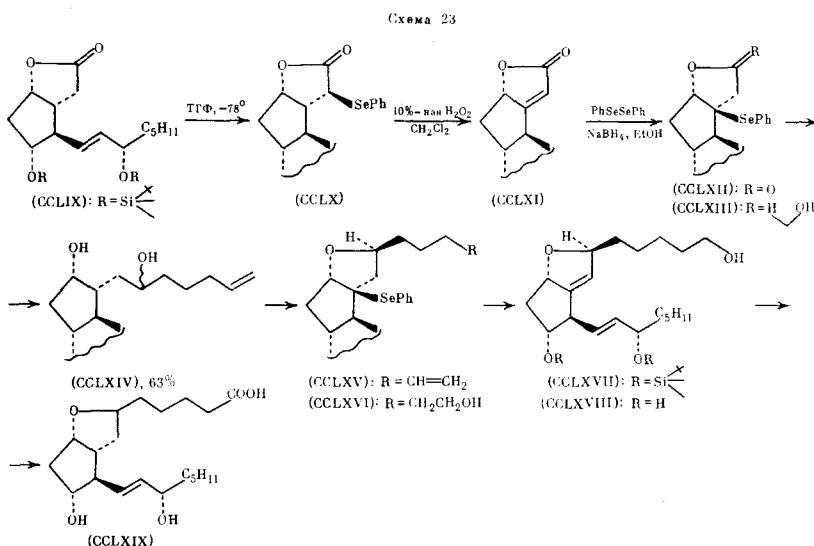
Разработан интересный малостадийный синтез аналога 4,4,5,5-тетрагидро-ПЦ (CCLVIII) [72], где в качестве исходного соединения использовался лактон (CCLIV), который при реакции с алкиниллитием (CCLV)

превращается в кетон (CCLVI). Восстановление кетонной группы NaBH_4 и последующая циклизация в присутствии *n*-толуолсульфохлорида в пиридине приводит к бициклическому соединению (CCLVII). Последний после снятия ТГП-группы обычным образом и щелочного гидролиза превращают в (CCLVIII) (схема 22).



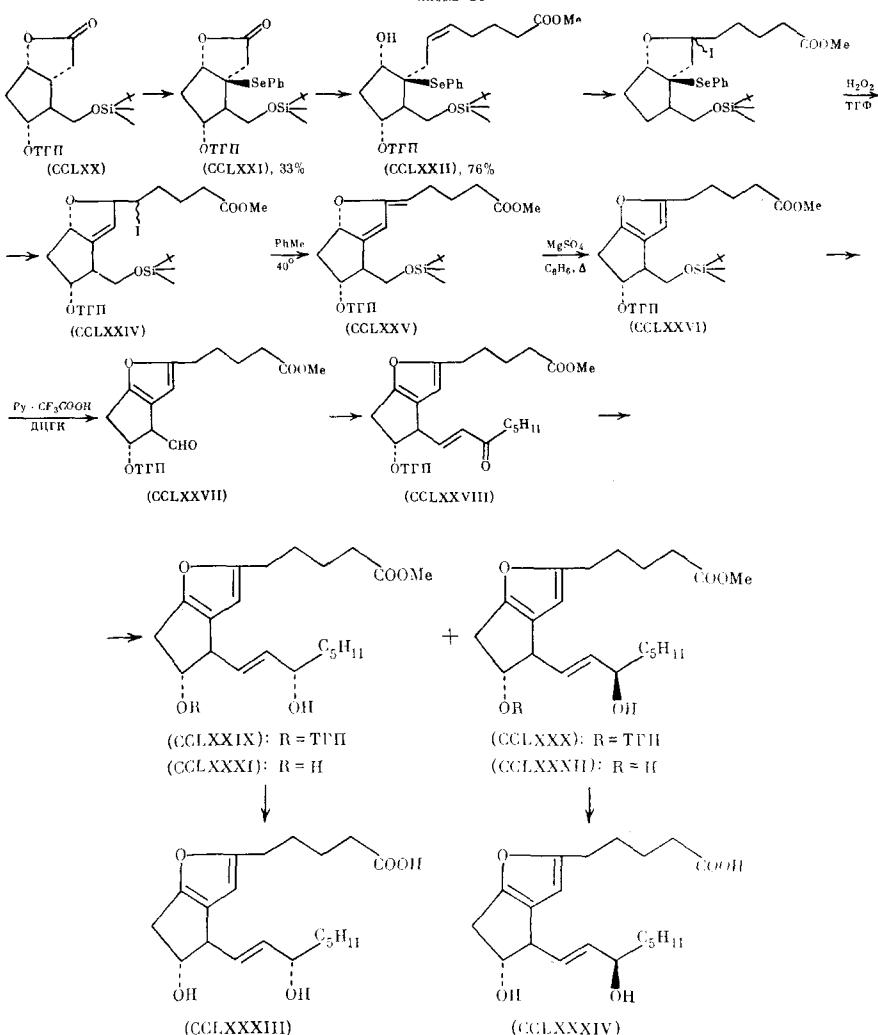
Близкую стратегию, основанную на использовании лактона (CCLIV), применили при получении 6β - Δ^7 -ПГ_I [73].

Описан синтез (*6R*)- и (*6S*)- Δ^7 -ПГ_I (CCLXIX) [74], исходя из лактона (CCLIX), реакция которого с дизопропиламидом лития и обработка образующегося енолята PhSeCl дает 7-фенилселеногидролактон (CCLX) (90%), который через стадию фенилселенооксидного элиминирования превращается в α,β -ненасыщенный лактон (CCLXI). Лактон (CCLXI) переводят в 8-фенилселениогидролактон (CCLXII), восстановление которого ДИБАГ дает лактон (CCLXIII). Алкилирование (CCLXIII) 4-пентилмагнийбромидом приводит к олефину (CCLXIV). Образование 6,9-оксидного звена в (CCLXIV) происходит при обработке *n*-толуолсульфонилхлоридом (Ру, 40°) или метансульфонилхлоридом (Et_3N^+ , CH_2Cl_2 , -78°). Превращение (CCLXV) в (*6S*)- Δ^7 -ПГ_I (CCLXIX) проводят в четыре стадии: 1) гидроборирование (CCLXV) 9-БН и последующее окисление дает первичный спирт (CCLXVI), 2) обработка (CCLXVI) 10% -ной H_2O_2 дает ненасыщенный (CCLXVII); 3) мягкий кислотный гидролиз (CCLXVII) приводит к С(1) спирту (CCLXVIII); 4) селективное окисление (CCLXVIII) над Pt/O₂ образует (CCLXIX) (схема 23).



Осуществлен синтез стабильных аналогов ПЦ, имеющих фурановый цикл вместо группировки енольного эфира [75]. Фенилселенирование в α -положение лактона (CCLXX) последовательной обработкой $(\text{MeSi})_2\text{NLi}$ и PhSeCl ($\text{TGF}, -70^\circ$), элиминирование фенилселеновой группы в условиях окисления (H_2O_2) и повторное введение фенилселеновой группы (NaHB_4 , PhSeSePh , EtOH) дает β -фениленселенолактон (CCLXXI). Восстановление последнего ДИБАГ (-70°), конденсация с Li -солью 4-КБТФ и обработка образующейся карбоновой кислоты CH_2N_2 приводит к эфиру (CCLXXII). Бициклический иодэфир (CCLXXIII) получают при обработке (CCLXXII) I_2 и NaHCO_3 , затем отщепляют фенилселеновую группу, получая дигидрофуран (CCLXXIV). Дегидриодирование (CCLXXIV) ДБУ дает очень лабильный диенол-эфир (CCLXXV), который немедленно изомеризуют в производное фурана (CCLXXVI). Защиту в (CCLXXVI) снимают ТБАФ, образовавшийся спирт окисляют в неустойчивый альдегид (CCLXXVII), который конденсируют с диметил-2-оксогептилфосфонатом с образованием еона (CCLXXVIII), восстанавливают NaBH_4 до 15α и 15β -спиртов (CCLXXIX) и (CCLXXX) (53% и 39% соответственно). После снятия ТГП-защиты обычным образом получают метиловые эфиры (CCLXXXI) и (CCLXXXII), которые гидролизуют в свободные кислоты (CCLXXXIII) и (CCLXXXIV) (схема 24).

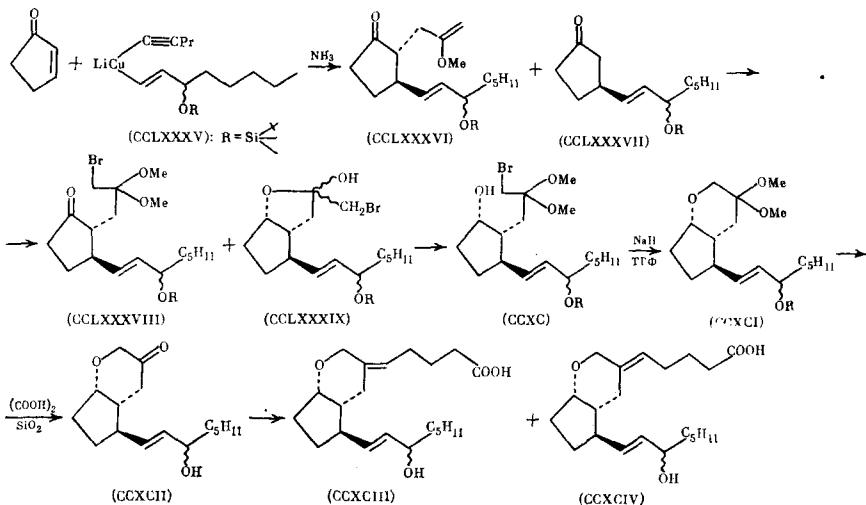
Схема 24



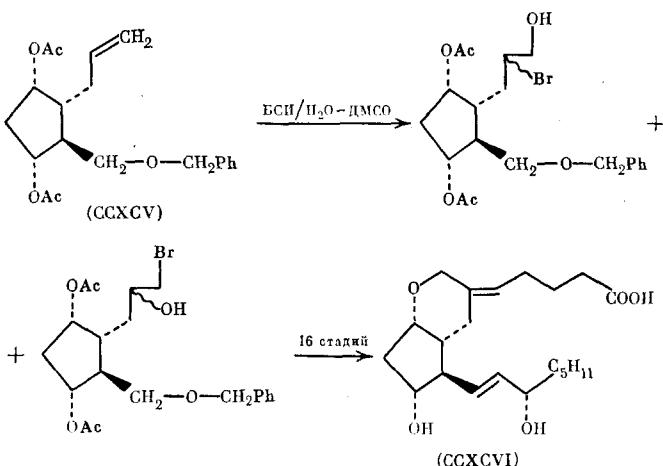
Предложен малостадийный синтез аналогов 11-дезоксигомо-ПЦ. Ключевой стадией этого синтеза является реакция сопряженного при-

соединения органокупрата и алкилирование образующегося енолята [76, 77]. Обработка циклопентен-2-она смешанным купратом (CCLXXXV) и алкилирование промежуточного енолята 2-метоксиаллилбромидом приводят к смеси алкилированного продукта (CCLXXXVI) и неалкилированного кетона (CCLXXXVII). Бромирование (CCLXXXVI) дает α -бромкеталь (CCLXXXVIII) наряду с бициклическим ацеталем (CCLXXXIX). Стереоспецифическое восстановление кетонной группы в (CCLXXXVIII) трет-(втор-бутил) боргидридом калия ведет к α -спирту (CCXC), который подвергают циклизации, с одновременным отщеплением HBr, в кеталь (CCXCI). Гидролиз и десилилирование (CCXCI) ведет к кетону (CCXCII), конденсация которого с 4-КБТФ дает смесь (CCXCIII) и (CCXCIV), разделяемую хроматографически (схема 25).

Схема 25

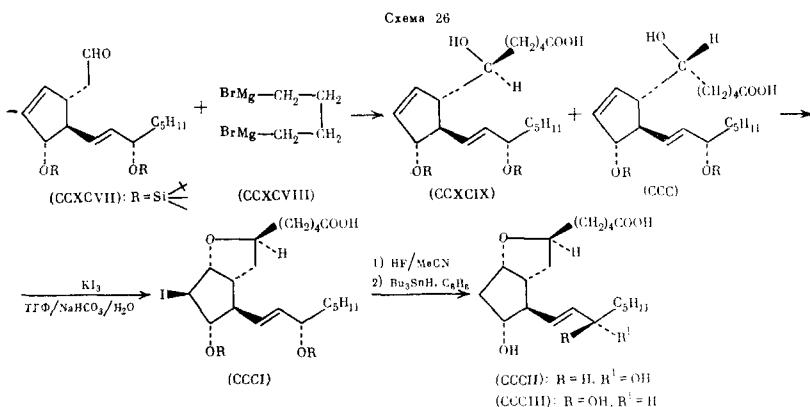


Близкий подход к синтезу гомо-ПЦ (CCXCVI) основан на использовании алкена (CCXCV). Однако на стадии присоединения HOBр по двойной связи, предшествующей циклизации, наблюдается низкая селективность [78].



Осуществлен стереоселективный синтез рацемического 6β -ПГ₁, биологически активного стабильного аналога ПЦ [79, 80]. Альдегид (CCXCVII) реагирует с избытком бис-гриньяровского реагента (CCXCVIII), последующее карбоксилирование CO₂ (газ) дает смесь кислот (CCXCIX) (6α -ОН) и (CCC) (6β -ОН). При обработке этой смеси KI₃ получают эфир 10β -иод (CCCI) (34%) и (CCXCIX) (6α -ОН) (40%).

Соединение (CCXCIX) отделяют хроматографически, окисляют по Коллинзу и восстанавливают NaBH_4 в смесь (CCCXI) и (CCC), которую повторно используют. При обработке (CCCI) HF получают (\pm) - 6β -ПГ $_1$ (CCCI) и (\pm) - 6β -*эп*-ПГ $_1$ (CCCI), которые разделяют хроматографически (схема 26).

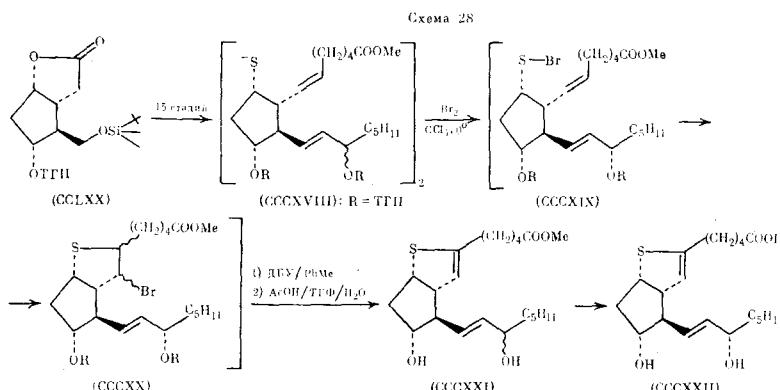
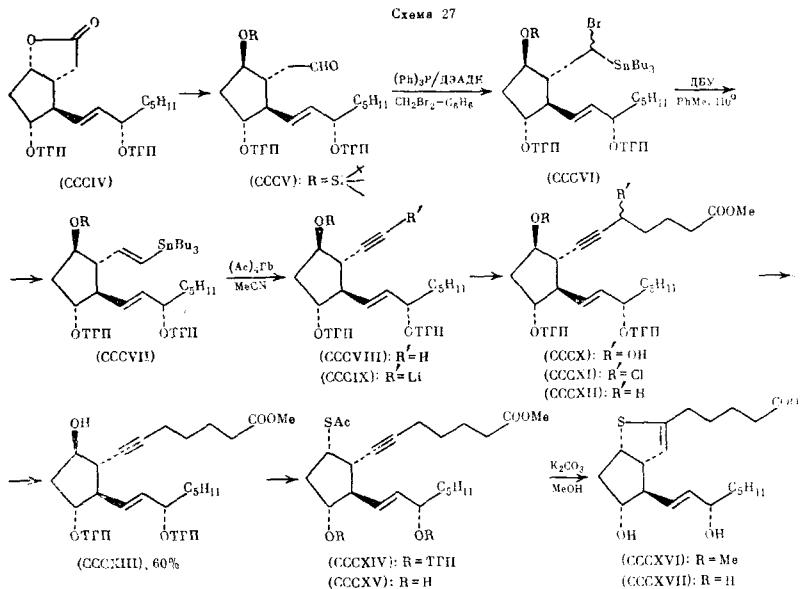


4. Аналоги простациклина, у которых О(9)-атом заменен на другие гетероатомы. Аналоги простациклина, содержащие дополнительные гетероатомы

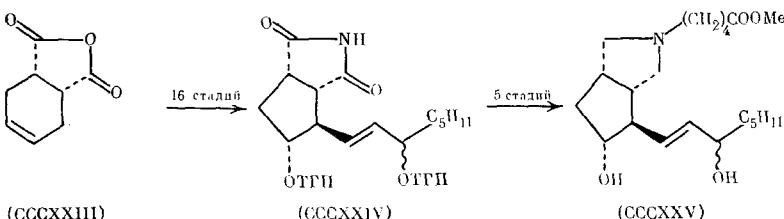
С целью выяснения влияния замены О(9)-атома на другие гетероатомы, например S и N, на биологические свойства ПЦ был осуществлен ряд синтезов, в результате которых удалось установить, что гетероаналоги ПЦ обладают более слабым биологическим действием, чем ПЦ [21, 43].

В синтезе 9(O)-тиа- Δ^6 -ПГ $_1$ (CCCXVII) был использован новый метод превращения альдегида в ацетиленовое производное через 1-алкенилолово [81]. Исходный альдегид (CCCV) получен из хорошо известного лактона (CCCIV) в 6 стадий (общий выход 57%). Альдегид превращают в две стадии в производное α -бромалкилолова (CCCVI) (54%). Отщепление HBr в (CCCVI) дает производное винилолова (CCCVII) с хорошим выходом. Дальнейшая обработка (CCCVII) приводит к терминальному ацетилену (CCCVIII) (63%). При конденсации Li-производного (CCCIX) с метиловым эфиром 4-формилбутановой кислоты образуется пропаргиловый спирт (CCCX). Замена OH-группы в (CCCX) на хлор приводит к (CCCXI), последующая обработка которого три-*n*-бутиловогидридом дает пропаргилхлорид (CCCXII). После снятия сильной защиты в (CCCXII) образуется 9 β -спирт (CCCXIII), превращение которого в 9 α -тиаацетат (CCCXIV) проводят по методу Воланта ($(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}/\text{диизопропиловый эфир азодикарбоновой кислоты}$ в присутствии тиолуксусной кислоты). Снятие ТГП-группы в (CCCXIV) дает (CCCXV) (83%), последующий гидролиз которого приводит к тиоэфиру (CCCXVI) (эндоенол, 66%). Щелочной гидролиз (CCCXVI) LiOH в ТГФ-Н₂O, доведение буферным раствором до pH 4,01 ведет к (CCCXVII) (схема 27).

Описан синтез химически стабильного 9(O)-тиа- Δ^6 -ПЦ (CCCXVII) из лактона Кори (CCLXX), который обычным путем превращают в дисульфид (CCCXVIII). Бромирование (CCCXVIII), обработка ДБУ и снятие защит приводят к равным количествам метиловых эфиров (CCCXI) и его 15-эпимера. Превращение дисульфида (CCCXVIII) в сульфенилбромид (CCCXIX) дает начало новой межмолекулярной перегруппировки с образованием галогентиоэфира (CCCX). При щелочном омылении (CCCXI) получают (CCCXII), который проявил высокую активность в ингибировании агрегации тромбоцитов, сравнимую с активностью 9(O)-тиа-ПЦ [82] (схема 28).

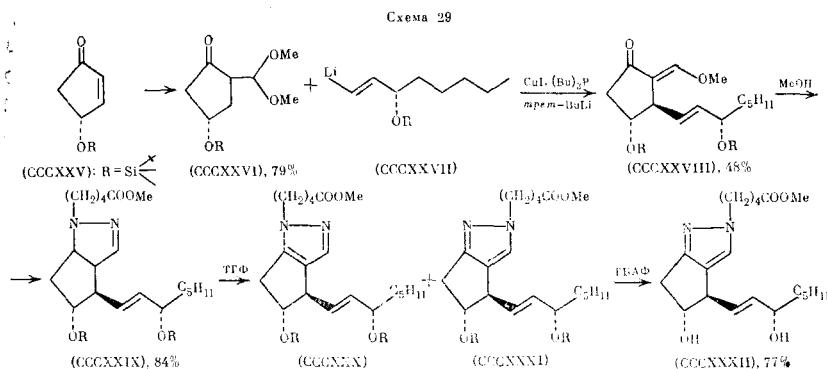


Осуществлен многостадийный синтез рацемического 6-аза-6,9-метано-ПГИ₂ (CCCXV), который слабо ингибирует агрегацию тромбоцитов. В качестве исходного используют ангидрид (CCCXIII), превращение которого в 16 стадий дает имид (CCCXIV), из него в 5 стадий получают 6-аза-аналог ПЦ (CCCXV) [83].



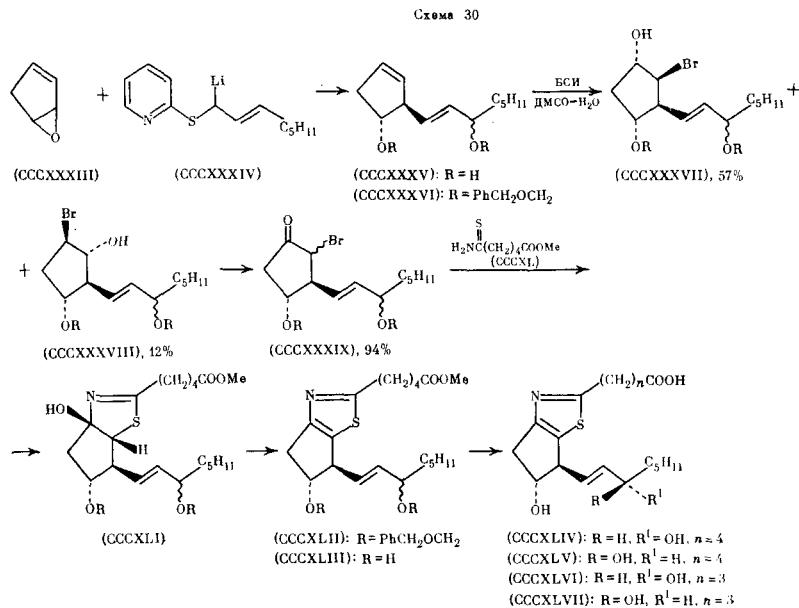
Предложен конвергентный подход к хиральному аналогу гетероарomaticкого ПЦ [84]. Первоначально еон (CCCXV) превращают в диметоксиметилпроизводное (CCCXVI): 1) фенилселенотриметилсилан и триметилсилилтрифторметансульфонат; 2) триметилортогоформиат; 3) пиридин; 4) 30% H₂O₂. Реакция (CCCXVI) с органокупратным реагентом, полученным из иодида меди (I) и литиевого производного (CCCXVII), дает продукт (CCCXVIII). Конденсация (CCCXVIII) с гидразингидратом приводит к пиразольному производному

(CCCXXIX), калиевую соль последнего обрабатывают метиловым эфиром 5-иодпентановой кислоты, что приводит к смеси продуктов (CCCXXX) и (CCCXXXI) (1 : 1, 67%). После снятия защитных групп в (CCCXXXI) получают (CCCXXXII) (схема 29).



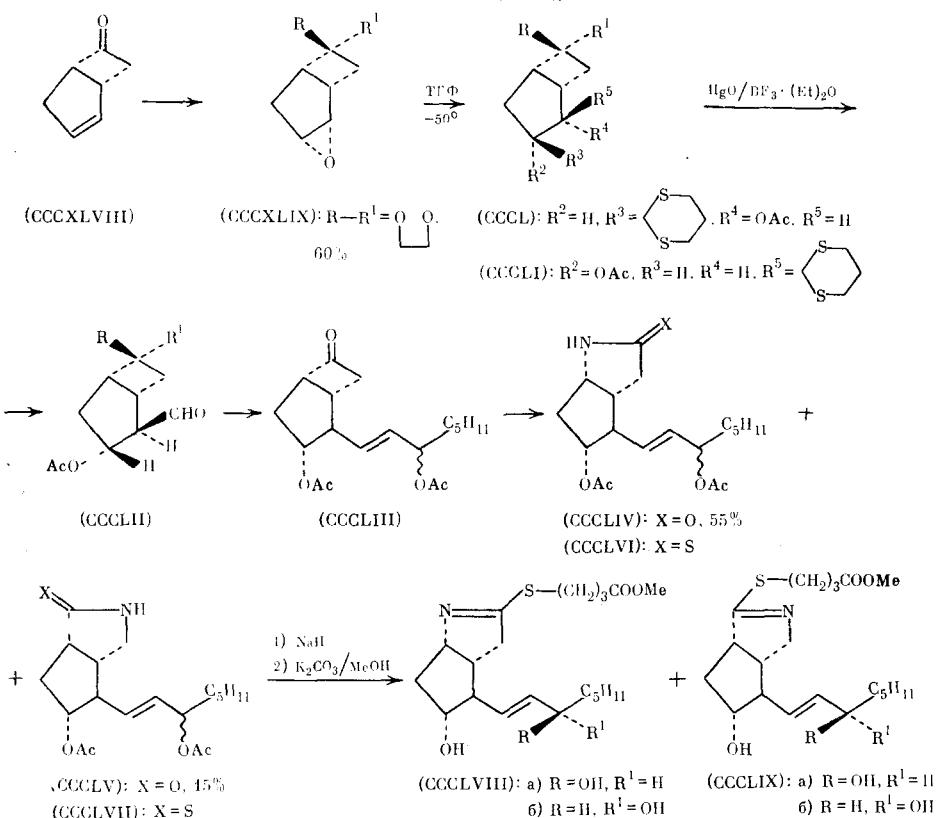
Тиазольные аналоги ПЦ получают из (CCCXXV), синтезированного раскрытием оксидного кольца в 3,4-оксицикlopентене (CCCXXXIII) действием литийпроизводного (CCCXXXIV) в несколько стадий [85]. OH-Группы в диоле (CCCXXXV) защищают в виде *бис*-бензоилоксиметиловых эфиров (CCCXXXVI), создающих значительные пространственные затруднения электрофильной атаке на двойную связь в боковой цепи.

Обработка (CCCXXXVI) БСИ дает смесь двух легко разделяемых бромгидринов (CCCXXXVII) и (CCCXXXVIII). Окисление основного бромгидрина (CCCXXXVII) пиридiniumхлорхроматом дает бромкетон (CCCXXXIX) в виде смеси эпимеров при C(8). Реакция (CCCXXXIX) с тиоамидом (CCCXL) приводит к гидроксициазолину (CCCXL), который без выделения обрабатывают комплексом $(C_6H_5)_3P$ с ДЭАДК, получая тиазол (CCCXLII). После снятия защитных групп в (CCCXLII) и щелочного гидролиза диола (CCCXLIII) получают аналог ПЦ (CCCXLIV) и его 15-эпимер (CCCXLV), которые разделяются хроматографически. Аналогичным образом получают аналог нор-ПЦ (CCCXLVI) и его 15-эпимер (CCCXLVII), исходя из бромкетона (CCCXXXIX) и производного тиоамина, полученного из метилового эфира моноамидоглутаровой кислоты (схема 30).



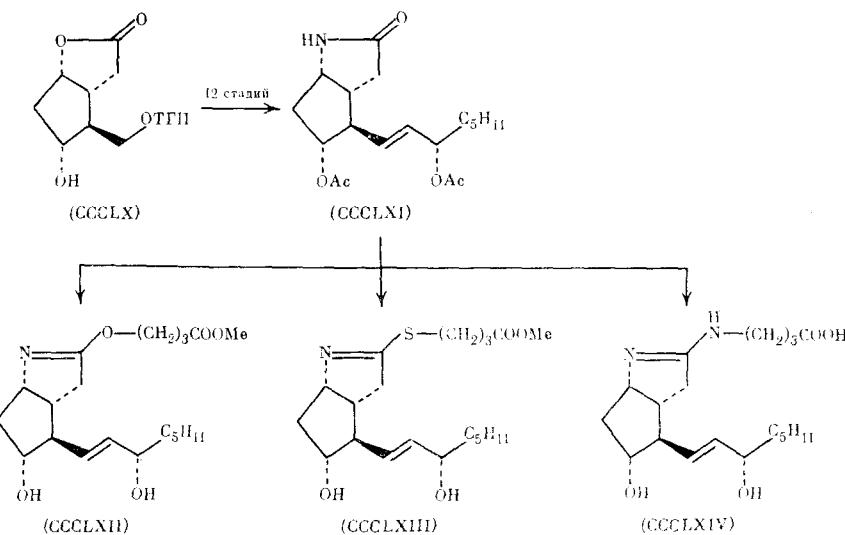
Описан синтез β -тиаминопирана, где в качестве исходного использовали бицикло [3.2.0] гепт-2-ен-6-он (CCCXLVIII) — промежуточный продукт в синтезе природных ПГ [86]. Кетон (CCCXLVIII) по стандартной методике превращают в кеталь (CCCLIX), обработка которого 2-литийдитианом с последующим ацилированием дает кристаллические ацетаты (CCCL) и (CCCLI) (2 : 8, 61%), легко разделяющиеся кристаллизацией. Селективный гидролиз дитианового звена в ацетате (CCCLI) ведет к альдегиду (CCCLII), конденсация которого с соответствующим фосфонатом, восстановление образующегося енона ($ZnBH_4$, диглим), ацилирование и снятие кетальной защиты ведет к кетону (CCCLIII). Обработка (CCCLIII) *o*-мезитиленсульфонилгидроксиламином дает кристаллический лактам (CCCLIV) и изомерный лактам (CCCLV). При нагревании смеси лактамов (P_4S_{10} · Py, толуол) получается смесь тиолактамов (CCCLVI) и (CCCLVII) (80%), алкилирование которых этиловым эфиром γ -бромомасляной кислоты с последующим гидролизом ацетатных групп приводит к смеси (CCCLVIIa, б) и (CCCLIXa, б) с общим выходом 64%, легко разделяющихся хроматографически (схема 31).

Схема 31



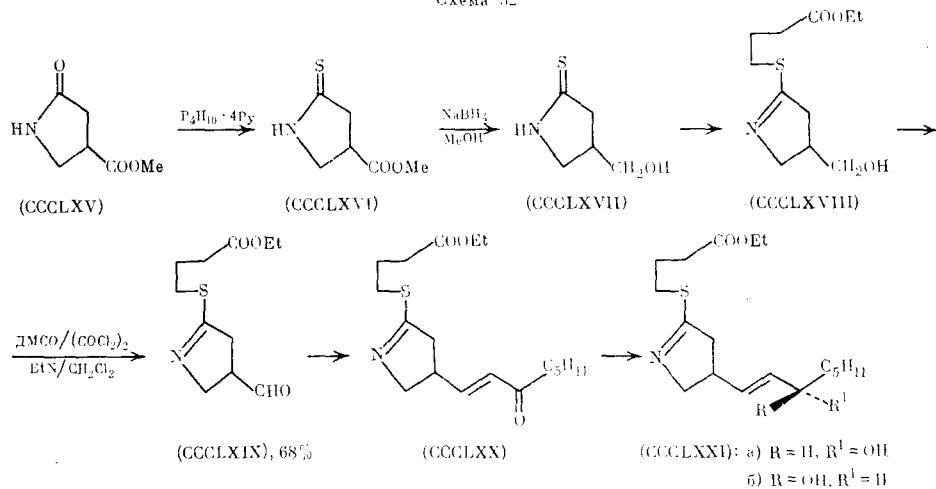
Лактон (CCCLX) может быть превращен в лактам (CCCLXI), который является ключевым синтоном в синтезе 4-окса- (CCCLXII), 4-тиаминопирана (CCCLXIII) и 4,9-диаза-ПГ₁ (CCCLXIV) [87].

Рациемические тиолактамные эфиры (CCCLXXIa, б) получают исходя из 4-метоксипирролидин-2-она (CCCLXV), через (CCCLXVI) и S-алкилирование тиолактамного спирта (CCCLXVII) этиловым эфиром ω -бромомасляной кислоты до тиаминоспирта (CCCLXVIII). После окисления OH-группы в (CCCLXVIII) получают альдегид (CCCLXIX), конденсация которого с диметил-2-оксогептилфосфонатом ведет к еону (CCCLXX). Восстановление (CCCLXX) диизоборнилоксиалюминий-



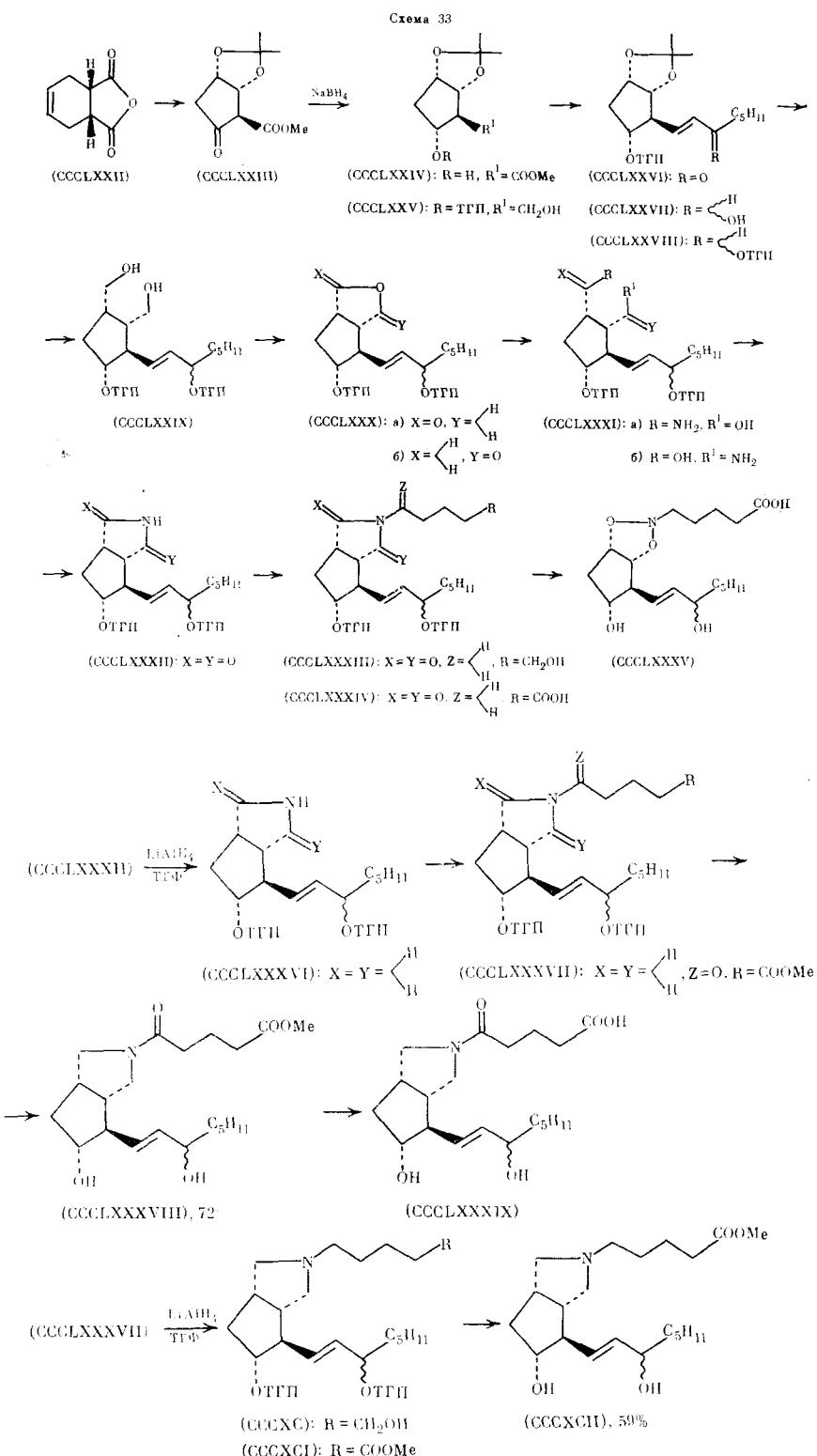
изопропилатом дает смесь эпимеров (CCCLXXIa, б) (1 : 1), разделенных хроматографически (схема 32) [88].

Схема 32

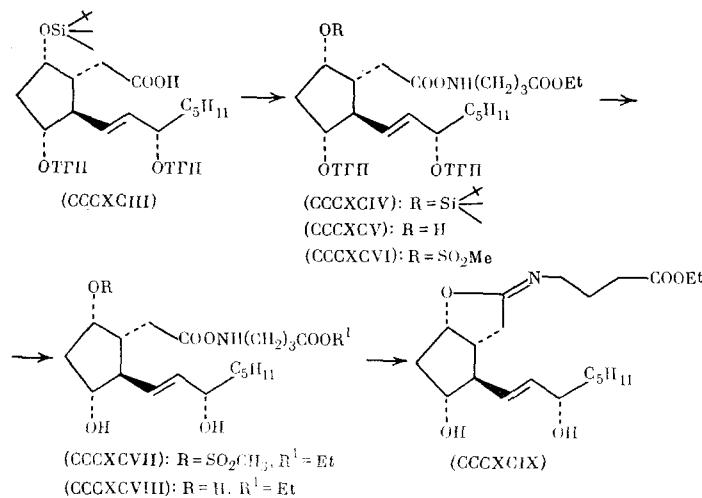


Осуществлен синтез аналогов *dl*-6-аза-6,9-метано-ПГІ₁, (CCCLXXXV), (CCCLXXXVIII), (CCCLXXXIX), (CCCXCII) из ангидрида (CCCLXXII) [89], который в 5 стадий превращают в β -кетоэфир (CCCLXXIII). Восстановление кетонной группы позволяет получить (CCCLXXIV). Защита OH-группы в (CCCLXXIV) и восстановление сложноэфирной группы ДИБАГ дает спирт (CCCLXXV), окисление которого в альдегид и последующая конденсация с диметил-2-оксогептилфосфонатом дает еон (CCCLXXVI). Восстановление кетонной группы в (CCCLXXVI) NaBH₄ ведет к смеси C(15)-эпимеров (CCCLXXVII), которую без выделения превращают в (CCCLXXVIII), а затем взаимодействием с *n*-толуолсульфонатом пиридина переводят в диол (CCCLXXIX). Окисление (CCCLXXIX) по Саррету ведет к смеси двух изомерных γ -лактонов (CCCLXXXa, б) (94%), их обработка (NH₂)₂ приводит к смеси амидоспиртов (CCCLXXXIa, б), окисление которых дает имид (CCCLXXXII). Реакция (CCCLXXXII) с 5-аминопентанолом приводит к имидоспирту (CCCLXXXIII), окисление которого по Саррету дает имидокислоту (CCCLXXXIV). После снятия защитных групп в (CCCLXXXIV) получают (CCCLXXXV). При восстановлении (CCCLXXXII) образуется циклический амин (CCCLXXXVI), который после обработки глутаровым ангидридом и этерификации CH₂N₂ превращают в амидоэфир

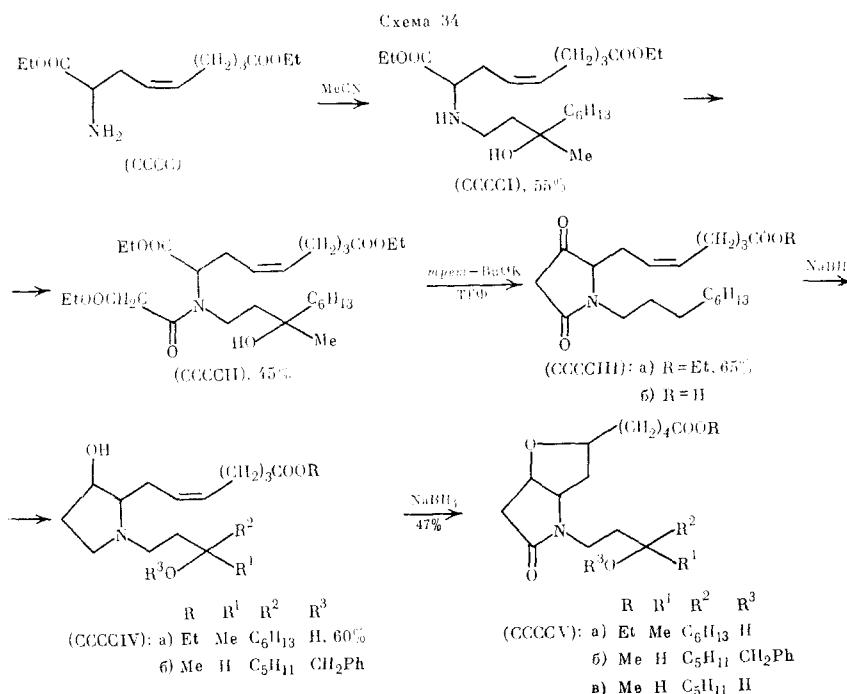
(CCCLXXXVII). Снятие защитных групп в (CCCLXXXVII) дает (CCCLXXXVIII), щелочной гидролиз которого приводит к (CCCLXXXIX). При восстановлении (CCCLXXXVII) образуется аминоспирт (CCCXC), его последовательно окисляют по Джонсу и этерифицируют CH_2N_2 в аминоэфир (CCCXCII), после снятия защитных групп в котором получают (CCCXCII) (схема 33).



Описан синтез оптически активного производного 5-аза-ПЦ (CCCXCIX), в котором енолэфирное звено заменено на иминоэфирную систему [90–92]. Кислоту (CCCXCIII) предварительно превращают в смесь ангидридов и реакцией с этиловым эфиrom 4-аминобутановой кислоты переводят в амин (CCCXCIV), который при взаимодействии с ТБАФ образует спирт (CCCXCV). Обработка (CCCXCV) $\text{MeSO}_2\text{Cl}/\text{Py}$ дает (CCCXCVI), последующее снятие защиты в нем приводит к кристаллическому (CCCXCVII) (81%). Взаимодействие последнего с LiBr (NaHCO_3 , ДМФА) приводит к смеси (CCCXCIX) и (CCCXCXVIII) разделение которой является важнейшей стадией. Соединение (CCCXCXVIII) (30%) выделяют из органического слоя межфазным распределением между 0,1 N цитратным буфером (рН 4) и смесью эфир — дихлорэтан (4 : 1). Кристаллический (CCCXCIX) (51%) выделяют из водного слоя обработкой Na_2CO_3 (рН 8) и экстрагированием CH_2Cl_2 .



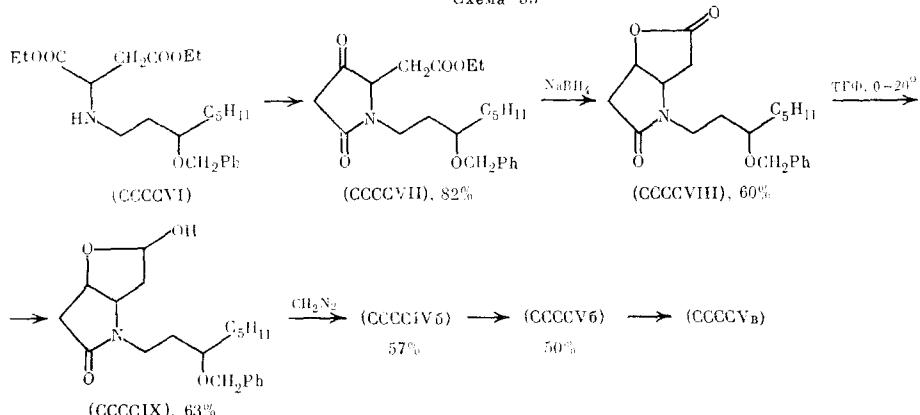
Аналоги 12-аза-ПЦ могут быть получены двумя путями [93]. Первый подход (схема 34) основан на использовании амина (CCCC), обработка которого 1-(толуол-*n*-сульфонилокси)-3-метилнонан-3-олом при-



водит к (CCCCI), ацилирование последнего моноэтиловым эфиром малиновой кислоты дает (CCCCII). Циклизация (CCCCII) в (CCCCIIIa) и обработка безводным $MgSO_4$ приводит к (CCCCIIIb). Восстановление (CCCCIIIb) и обработка (CCCCIVa) трифторацетатом ртути с последующим восстановлением позволяет получить аналог 12-аза-ПЦ (CCCCVa).

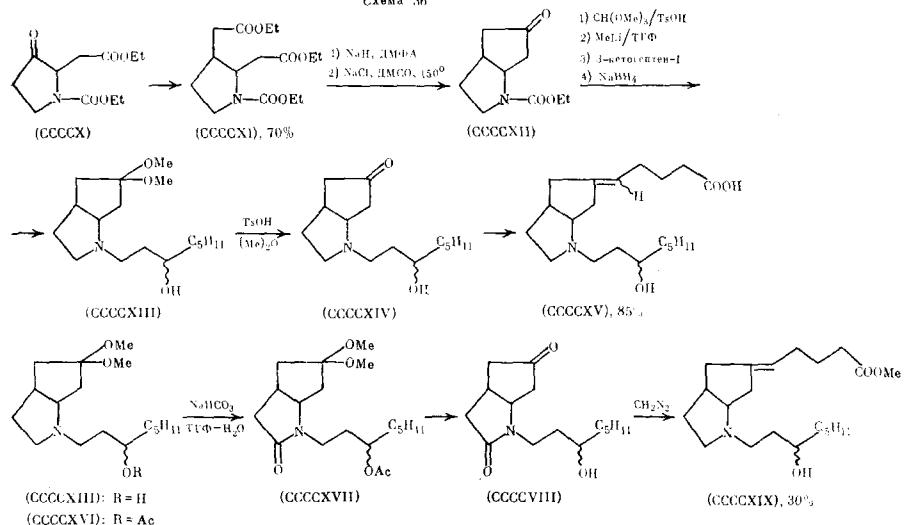
Второй подход (схема 35) включает применение амина (CCCCVI), циклизацию которого проводят по методикам, описанным выше. К-Соль (CCCCVII) восстанавливают *in situ* до бициклического лактона (CCCCVIII). Обработка (CCCCVIII) литий-три-*трет*-бутилоксиалюминий-гидридом приводит к лактолу (CCCCIX), конденсация которого с 4-КБТФ и этерификация дает (CCCCIVb). Циклизация (CCCCIVb) в (CCCCVb) и гидрогенолиз над Pd/C образует аналог 12-аза-ПЦ (CCCCVb).

Схема 35



Для изыскания антитромбических агентов проведен синтез аналогов 12-азакарба-ПЦ (CCCCXV) и (CCCCXIX) из общего промежуточного соединения (CCCCXIII) (схема 36) [94]. Соединение (CCCCX) реакцией с $(MeO)_2OPCHNaCOOMe$ и последующим гидрированием превращают в диэфир (CCCCXI), который циклизуют по Дикману и декарбоксилируют, получая (CCCCXII). Кетон (CCCCXII) переводят в 4 стадии в диметилкеталь (CCCCXIII) (общий выход 57%). После снятия защиты в (CCCCXIII) получают кетон (CCCCXIV), который конденсируют с 4-КБТФ с образованием (CCCCXV). Для синтеза аналога (CCCCXIX) используют промежуточные продукты синтеза (CCCCXV),

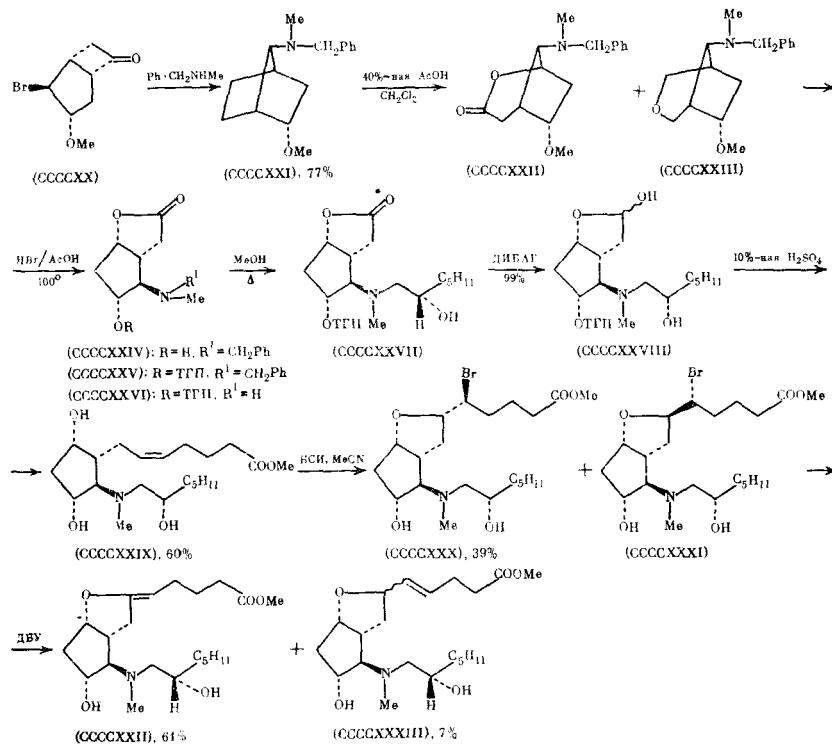
Схема 36



необходимые для превращения пирролидонового кольца в 5-членный лактам. Защита OH-группы в (CCCCXIII) и окисление (CCCCXVI) БСИ приводят к 3-оксо-(CCCCXVII). После снятия защит гидроксикитон (CCCCXVIII) конденсируют с фосфораном, получая кислоту, последующая этерификация которой приводит к (CCCCXIX).

Описан стереоселективный синтез метилового эфира 13-аза-ПЦ в 10 стадий из легко доступного 2-экзо-бром-3-эндо-метоксибицикло[3.2.0]гептан-6-она (CCCCXX) [95], который переводят в (CCCCXXI) и окисляют по Байеру — Виллигеру, получая изомерную смесь лактонов (CCCCXXII) и (CCCCXXIII). Лактон (CCCCXXII) выдерживают в смеси кислот, при этом происходит расщепление метилового эфира с одновременной перегруппировкой δ -лактона в γ -лактон (CCCCXXIV) (69%). OH-Группу в (CCCCXXIV) переводят в защищенный лактон (CCCCXXV), далее гидрируют с Pd-катализатором до вторичного амина (CCCCXXVI). Введение ω -цепи в амин (CCCCXXVI) проводят реакцией с (S)-пентилоксидом. Восстановление лактона (CCCCXXVII) до лактала (CCCCXXVIII), последующая конденсация его с 4-КБТФ и снятие защиты дает триол (CCCCXXIX). Гидрохлорид триола (CCCCXXIX) превращают в бромэфиры (CCCCXXX) и (CCCCXXXI) (эндо : экзо-3 : 1, 39%). Дегидрогалогенирование обоих изомеров после хроматографического разделения приводит к метиловому эфиру (CCCCXXXII) и его 4E-изомеру (CCCCXXXIII) (схема 37).

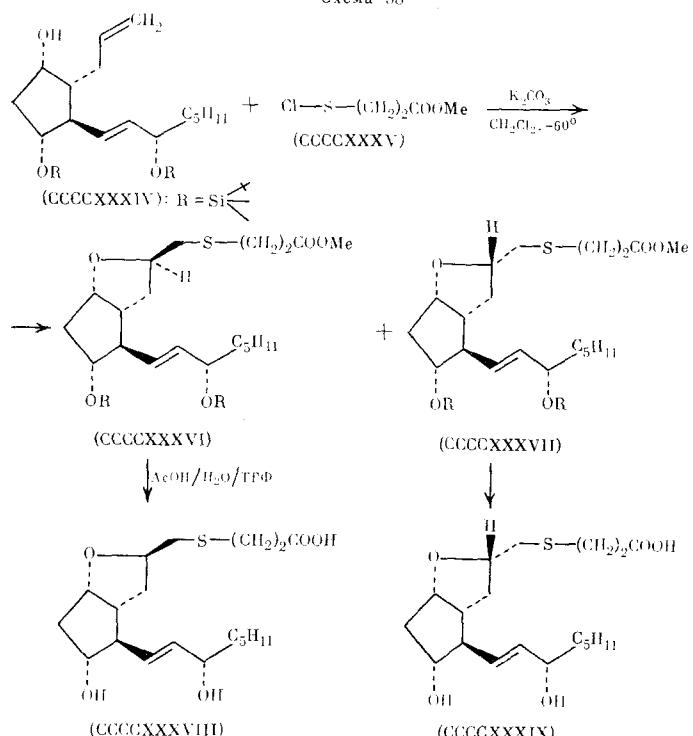
Схема 37



Присоединение алкилсульфонилхлорида (CCCCXXXV) к спирту (CCCCXXXIV) при -60° дает бициклические тиоэфиры (CCCCXXXVI) и (CCCCXXXVII). Эти диастереоизомеры разделяют хроматографически и превращают после снятия защит и гидролиза в аналоги 4-тиа-ПГІ, (CCCCXXXVIII) и (CCCCXXXIX) (схема 38) [96].

После подготовки статьи к публикации по теме обзора опубликован ряд сообщений. Так, в синтезе (\pm) -6,9 α -метано-ПГІ, использована новая методика построения ω -цепи со стереонаправленным введением 15 α -гидроксильной группы [97, 98]. Внутримолекулярной термической *en*-реакцией лактона Кори получают с хорошим выходом КЦ [99]. Осущ-

Схема 38



ществлен синтез КЦ с использованием комплекса родия (I) из ключевого соединения 2-(формилметил)-1-метилцикlopентана [100]. Разработан новый вариант синтеза (+)-изокарбациклина из хирального защищенного лактона Кори [101]. Для изучения биологической активности синтезирован ба-карба-ПГ_I, из (1S,2R,3R,5R)-7,7-этилендиокси-3-(ТГП-окси)-2-формилибицикло[3.3.0]октана [102]. Предложен синтез 13-ти-КЦ [103]. Цианкарбациклины синтезированы, используя стереоспецифическое 1,4-гидрирование соответствующего сопряженного диена, катализируемое AgCr(CO)₃ комплексом, как ключевой стадии [104]. В поисках новых стабильных и активных аналогов ПЦ синтезированы (5E)-и (5Z)-(±)-КЦ из цикlopентан-2-ен-1-она [105]. Разработан синтез нативного (+)-9(O)-метано-ПЦ из рацемического (1S*,5R*)-3-оксо-7,7-этилендиоксицикло[3.3.0]октана [106]. Описан простой синтез 13,14-дидегидро-6,9α-метано-ПЦ через этиленкеталь 3-оксотрицикло[4.3.0.0^{2,4}]нонан-8-он [107]. Синтезирован новый аналог КЦ—4,4,5,5-тетрадегидро-9(O)-метано-Δ^{6(9α)}-ПГ_I, используя как ключевую стадию региоконтролируемое раскрытие β-пропилолактона реакцией с диалкилалюминийacetимидом [108]. Предложен новый синтез (+)-ба-КЦ из цис-бицикло[3.3.0]октан-3,7-диона [109]. Осуществлен синтез метилового эфира (±)-ПГ_I₂ и его 15-эпимера из производных 2-(цикlopент-2-енил)-1-(2-оксоцикlopентил)этанола [110]. В связи с интересом к антинейропластическим свойствам ПЦ синтезирован метиловый эфир 12,13-дидегидро-ПЦ из 7-хлорнорборнадиена [111]. Описан новый синтез рацемического 4-оксо-ПЦ из 7-эндо-трет-бутилдиметилокси(БДМС)-6-экзо[3'(S*) - (БДМС - окси)окт - 1'(E) - енил] - 3 - оксо - 2 - оксабицикло[3.3.0]-октана [112]. Созданы схемы синтеза имидазолиновых, фурановых, тиофеновых и пиррольных аналогов ПЦ [113, 114].

ЛИТЕРАТУРА

- Ажгихин И. С. Простагландины. М.: Медицина, 1978.
- Moncada S., Gryglewski R. J., Bunting S., Vane J. R. Nature, 1976, v. 263, p. 663.
- Gryglewski R. J., Bunting S., Moncada S., Flower R. J., Vane J. R. Prostaglandins, 1976, v. 12, p. 685.

4. Johnson R. A., Lincoln F. H., Thompson J. L., Nidy E. G., Miszak S. A., Axen U. J. Amer. Chem. Soc., 1977, v. 99, p. 4182.
5. Jonson R. A., Morton D. R., Kinner J. H., Gorman R. R., McGuire I. C., Sun F. F., Whittaker N., Bunting S., Solomon J., Moncada S., Vane J. R. Prostaglandins, 1976, v. 12, p. 915.
6. Moncada S., Vane J. R. Biochemical Aspects of Prostaglandins and Thromboxanes /Ed. by Karasch N. and Fried J. N. Y.: Acad. Press, 1977, p. 155.
7. Armstrong J. M., Chapple D., Dusting G. J., Hughes R., Moncada S., Vane J. R. Brit. J. Pharmacol., 1977, v. 61, p. 136.
8. Armstrong J. M., Lattimer N., Moncada S., Vane J. R. Ibid., 1978, v. 62, p. 125.
9. LeFer A. M., Ogletree M. L., Smith J. B., Silver N. J., Nicolaou K. C., Barnette W. E., Gasic G. P. Science, 1978, v. 200, p. 52.
10. Johnson R. A., Lincoln F. H., Nidy E. C., Schneider W. P., Thompson J. L., Axen U. J. Amer. Chem. Soc., 1978, v. 100, p. 7690.
11. Pace-Asciak C. Ibid., 1976, v. 98, p. 2348.
12. Cho M. J., Allen M. A. Prostaglandins, 1978, v. 15, p. 943.
13. Mitra A. The Synthesis of Prostaglandins. N. Y.: John Wiley & Sons, 1977.
14. Bindra J. S., Bindra R. Prostaglandin Synthesis. N. Y.—Francisco—London: Acad. Press, 1977.
15. Домбровский В. А., Фонский Д. Ю., Миронов В. А., Кочергин П. М. Успехи химии, 1984, т. 53, с. 689.
16. Vane J. R., Bergström S. Prostaglandins. N. Y.: Raven Press, 1979.
17. Bartmann W., Beck G. Angew. Chem., 1982, B. 94, S. 767.
18. Newton R. F., Roberts S. M. Synthesis, 1984, p. 449.
19. Corey E. J., Keck G. E., Szekely I. J. Amer. Chem. Soc., 1977, v. 99, p. 2006.
20. Szekely I. Prostaglandins, 1977, v. 14, p. 217.
21. Corey E. J., Szekely I., Shiner C. S. Tetrahedron Letters, 1977, p. 3529.
22. Suzuki M., Yanagisawa A., Noyori R. Ibid., 1983, v. 24, p. 1187.
23. Мельникова В. И., Пивницкий К. К., Кудряшов С. А., Гелинг Н. Г. Биоорган. химия, 1983, т. 9, с. 115.
24. Novák L., Aszódi J., Szántay C. Tetrahedron Letters, 1982, v. 23, p. 2135.
25. Novák L., Aszódi J., Rohaly J., Stadler I., Közmőczy P., Simonidesz V., Szántay C. Acta Chim. Hung., 1983, v. 113, p. 111.
26. Nicolaou K. C., Barnette W. E., Magolda R. L. J. Amer. Chem. Soc., 1981, v. 103, p. 3486.
27. Nicolaou K. C., Barnette W. E., Magolda R. L. Ibid., 1978, v. 100, p. 2567.
28. Nicolaou K. C., Barnette W. E., Magolda R. L. Chem. Commun., 1978, p. 375.
29. Shimoji K., Arai Y., Hayashi M. Chem. Letters, 1978, p. 1375.
30. Corey E. J., Pearce H. L., Szekely I., Ishiguro M. Tetrahedron Letters, 1978, p. 1023.
31. Nicolaou K. C., Barnette W. E., Magolda R. L. J. Amer. Chem. Soc., 1981, v. 103, p. 3480.
32. Shibasaki M., Ikegami S. Tetrahedron Letters, 1978, p. 559.
33. Nicolaou K. C., Barnette W. E., Magolda R. L. J. Amer. Chem. Soc., 1981, v. 103, p. 3472.
34. Bundy G. L., Baldwin J. M. Tetrahedron Letters, 1978, p. 1371.
35. Nicolaou K. C., Barnette W. E., Magolda R. L. J. Amer. Chem. Soc., 1979, v. 101, p. 766.
36. Smith H. W., Bach M. K., Harrison A. W., Johnson H. G., Major N. J., Wassermann M. A. Prostaglandins, 1982, v. 24, p. 543.
37. Ohno K., Nishiyama H. Tetrahedron Letters, 1979, p. 3003.
38. Kovacs G., Simonidesz V., Tömösközi I., Körmöczy P., Szekely I., Papp-Behr A., Stadler I., Szekeres L., Papp G. J. Med. Chem., 1982, v. 25, p. 105.
39. Karim S. M. M., Adaikan P. G., Lau L. C., Tai M. Y. Prostaglandins Med., 1981, v. 6, p. 521.
40. Morton D. R., Brokaw F. C. Jr. J. Org. Chem., 1979, v. 44, p. 2880.
41. Kojima K., Sakai K. Tetrahedron Letters, 1978, p. 3743.
42. Gandolfi C. Chem. Ber., 1979, B. 15, S. 86.
43. Nicolaou K. C., Sipio W. J., Magolda R. L., Seitz S., Barnette W. E. Chem. Commun., 1978, p. 1067.
44. Shibasaki M., Ueda J., Ikegami S. Tetrahedron Letters, 1979, p. 433.
45. Barco A., Benetti S., Pollini G. P., Baraldi P. G., Gandolfi D. J. Org. Chem., 1980, v. 45, p. 4776.
46. Shibasaki M., Iseki K., Ikegami S. Chem. Letters, 1979, p. 1299.
47. Yamazaki M., Shibasaki M., Ikegami S. Ibid., 1981, p. 1245.
48. Sugie A., Shimomura H., Katsuba J., Yamamoto H. Tetrahedron Letters, 1979, p. 2607.
49. Konishi Y., Kawamura M., Iguchi Y., Arai Y., Hayashi M. Tetrahedron, 1981, v. 37, p. 2607.
50. Aristoff P. A. J. Org. Chem., 1981, v. 46, p. 1954.
51. Aristoff P. A. Synth. Commun., 1983, v. 13, p. 145.
52. Sih J. C. J. Org. Chem., 1982, v. 43, p. 4311.
53. Shibasaki M., Iseki K., Ikegami S. Tetrahedron Letters, 1980, v. 21, p. 169.
54. Shibasaki M., Torisawa H., Ikegami S. Ibid., 1983, v. 24, p. 3493.
55. Shibasaki M., Fukasawa H., Ikegami S. Ibid., 1983, v. 24, p. 3497.
56. Yasuhiro T., Hiromitsu O., Masekatsu S., Shiro I. Chem. Letters, 1984, p. 1069.
57. Mase T., Sodeoka M., Shibasaki M. Tetrahedron Letters, 1984, v. 25, p. 5087.

58. Ogawa Y., Shibasaki M. *Ibid.*, 1984, v. 25, p. 1067.
 59. Riefling B. F., Radunz H. E., Merck E. *Ibid.*, 1983, v. 24, p. 5487.
 60. Aristoff P. A., Harrison A. W. *Ibid.*, 1982, v. 23, p. 2067.
 61. Aristoff P. A., Harrison A. W., Huber A. M. *Ibid.*, 1984, v. 25, p. 3955.
 62. Morton D. R., Thompson J. L. J. *Org. Chern.*, 1978, v. 43, p. 2102.
 63. Baraldi P. G., Barroco A., Benetti S., Gandolfi C. A., Pollini G. P., Simoni D. *Tetrahedron Letters*, 1983, v. 24, p. 4871.
 64. Shimoji K., Hayashi M. *Ibid.*, 1980, v. 21, p. 1255.
 65. Bannai K., Toru T., Oba T., Tanaka T., Okamura N., Watanabe K., Harato A., Kurozumi S. *Ibid.*, 1982, v. 23, p. 3707.
 66. Tömösközi I., Kanai K., Györy P., Kovács G. *Ibid.*, 1982, v. 23, p. 1091.
 67. Ivanics J., Simonidesz V., Galambos G., Körömcz J. P., Kovács G. *Ibid.*, 1983, v. 24, p. 315.
 68. Galambos G., Simonidesz V., Ivanicz J., Horváth K., Kovács G. *Ibid.*, 1983, v. 24, p. 1281.
 69. Nelson N. A. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1977, v. 99, p. 7362.
 70. Bannai K., Toru T., Oba T., Tanaka T., Okamura N., Watanabe K., Hazato A., Kurozumi S. *Tetrahedron*, 1983, v. 39, p. 3807.
 71. Bannai K., Toru T., Oba T., Tanaka T., Okamura N., Watanabe K., Kurozumi S. *Tetrahedron Letters*, 1981, v. 22, p. 1417.
 72. Lin C. H., Alexander D. L. J. *Org. Chem.*, 1982, v. 47, p. 615.
 73. Mikiko S., Shibasaki M. *Chem. Letters*, 1984, p. 579.
 74. Sih J. C., Gruber D. R. *J. Org. Chem.*, 1978, v. 43, p. 3798.
 75. Nickolson R. C., Vorbrüggen N. *Tetrahedron Letters*, 1983, v. 24, p. 47.
 76. Dixon A. J., Taylor R. J. K., Newton R. F., Wadsworth A. *Ibid.*, 1982, v. 23, p. 327.
 77. Dixon A. J., Taylor R. J. K., Newton R. F., Wadsworth A., Klinkert G. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1982, p. 1923.
 78. Skiballa W. *Tetrahedron Letters*, 1980, v. 21, p. 3261.
 79. Finch M. A. W., Roberts S. M., Newton R. F. *Chem. Commun.*, 1980, v. 589.
 80. Finch M. A. W., Roberts S. M., Newton R. F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1981, p. 1312.
 81. Shibasaki M., Torisawa Y., Ikegami S. *Tetrahedron Letters*, 1982, v. 23, p. 4607.
 82. Shibasaki M., Torisawa Y., Ikegami S. *Chem. Letters*, 1980, v. 1247.
 83. Nakai H., Arai Y., Hamanaka N., Nayashi M. *Tetrahedron Letters*, 1979, p. 805.
 84. Suzuki M., Sugiyama S., Noyori R. *Ibid.*, 1982, v. 23, p. 4817.
 85. Bradbury R. H., Walker K. A. M. *Ibid.*, 1982, v. 23, p. 1335.
 86. Bartmann W., Beck G., Knolle J., Rupp R. H. *Ibid.*, 1982, v. 23, p. 3647.
 87. Bartmann W., Beck G., Knolle J., Rupp R. H. *Angew. Chem.*, 1980, B. 92, S. 850.
 88. Bartmann W., Beck G., Knolle J., Rupp R. H. *Tetrahedron Letters*, 1982, v. 23, p. 2947.
 89. Nakai H., Arai Y., Hamanaka N., Nayashi M. *Ibid.*, 1979, p. 805.
 90. Radüchel B. *Ibid.*, 1983, v. 24, p. 3229.
 91. Stirling C. J. M. *J. Chem. Soc.*, 1960, p. 255.
 92. Mukaiyama T., Sato K. *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1963, v. 36, p. 99.
 93. Cassidy F., Moore R. W., Wootton G., Baggaley K. H., Green G. R., Jennings L. J. A., Tyrrell A. W. R. *Tetrahedron Letters*, 1981, v. 22, p. 253.
 94. Wang C. L. J. *Ibid.*, 1983, v. 24, p. 477.
 95. Collington W. E., Finch H., Wallis C. J. *Ibid.*, 1983, v. 24, p. 3121.
 96. Bannai K., Toru T., Hazato A., Oba T., Tanaka T., Okamura N., Watanabe K., Kurozumi S. *Chem. Pharm. Bull.*, 1982, v. 30, p. 1102.
 97. Koichi K., Shigeo A., Kazuo K., Kiyoshi S. *Chem. Pharm. Bull.*, 1983, v. 31, p. 3775.
 98. Koichi K., Kazuo K., Shigeo A. *Tetrahedron*, 1985, v. 41, p. 4449.
 99. Shibasaki M., Sodeoka M., Ogawa Y. J. *Org. Chem.*, 1984, v. 49, p. 4096.
 100. Ueno K., Suemune H., Sakai K. *Chem. Pharm. Bull.*, 1984, v. 32, p. 3768.
 101. Torisawa Y., Okabe H., Ikegami S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1984, p. 1602.
 102. Kojima K., Sakai K. *Chem. Pharm. Bull.*, 1984, v. 32, p. 4746.
 103. Riefling B. F. *Tetrahedron Letters*, 1985, v. 26, p. 2063.
 104. Shibasaki M., Sodeoka M. *Ibid.*, 1985, v. 26, p. 3491.
 105. Bird C. W., Butler H. J., Caton M. P. L., Coffee E. C. J. *Ibid.*, 1985, v. 26, p. 4104.
 106. Kojima K., Amemiya S., Koyama K., Sakai K. *Chem. Pharm. Bull.*, 1985, v. 33, p. 2688.
 107. Парве О., Пальс А., Лыхмус М., Вялимяэ Т., Ляхе Л., Лопп М., Лилле Ю. Изв. АН ЭССР. Сер. хим., 1985, т. 34, с. 285.
 108. Shinoda M., Iseki K., Oguri T. *Tetrahedron Letters*, 1986, v. 27, p. 87.
 109. Mori K., Tsuji M. *Tetrahedron*, 1986, v. 42, p. 435.
 110. Baxter A. D., Roberts S. M., Wakefield B. J., Wolley G. T., Newton R. F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1984, p. 675.
 111. Baxter A. D., Javed T., Wakefield B. J., Hollerton J., Newton R. F., Roberts S. M. *Ibid.*, 1985, p. 1803.
 112. Toshio O., Isao S., Junzo N., Shoji W. *Chem. Letters*, 1983, p. 1249.
 113. Bartmann W., Beck G., Lau H. H., Wess G. *Tetrahedron Letters*, 1984, v. 25, p. 733.
 114. Richardson K. A., Saunders J., Taylor R. J. K. *Ibid.*, 1985, v. 26, p. 1171.