

УДК 577.175.82/85

СИНТЕЗ ПРОСТАЦИКЛИНА И ЕГО АНАЛОГОВ

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

Рассмотрены достижения в области синтеза простацклина и его аналогов.

Библиография — 114 ссылок.

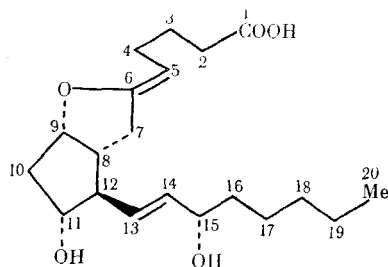
ОГЛАВЛЕНИЕ

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

I. ВВЕДЕНИЕ

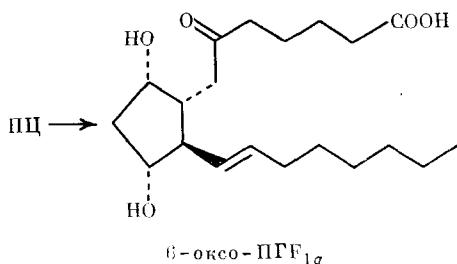
В настоящее время много внимания уделяется простацклину (ПЦ) — веществу, которое в десятки раз активнее любого из простагландинов (ПГ). Простацклин образуется из арахидоновой кислоты в мизерных количествах в сердце и стенках сосудов. Исследователи отводят ПЦ особое место еще и потому, что, в отличие 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 PGG_2 и PGH_2 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-дезоксид-6,9 α -оксидо- Δ^5 -ПГ $\text{F}_{1\alpha}$ [4, 5], а теперь носит тривиальное название простацклин, сокращенно ПГ I_2 (1). В настоящее время ПЦ является самым мощным ингибитором агрегации тромбоцитов [6] и обладает сильными вазодилаторными свойствами [2, 7–9].

(1) ПГ I_2 — простацклин

Химию ПЦ определяют характеристические группы, одной из которых является винилэфирная, расположенная между атомами С(5) — С(6) и атом кислорода при С(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, рН 7,6, 25°), приводя к образованию 6-оксо-ПГ $\text{F}_{1\alpha}$ [11, 12]. В связи с этим встала 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 ПГ $\text{F}_{1\alpha}$, в 1000 раз эффективнее уменьшает адгезию и склеивание кровяных пластинок, чем стабильный 6-кето-ПГ $\text{F}_{1\alpha}$, и в 30 раз эффективнее, чем ПГЕ I , [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.

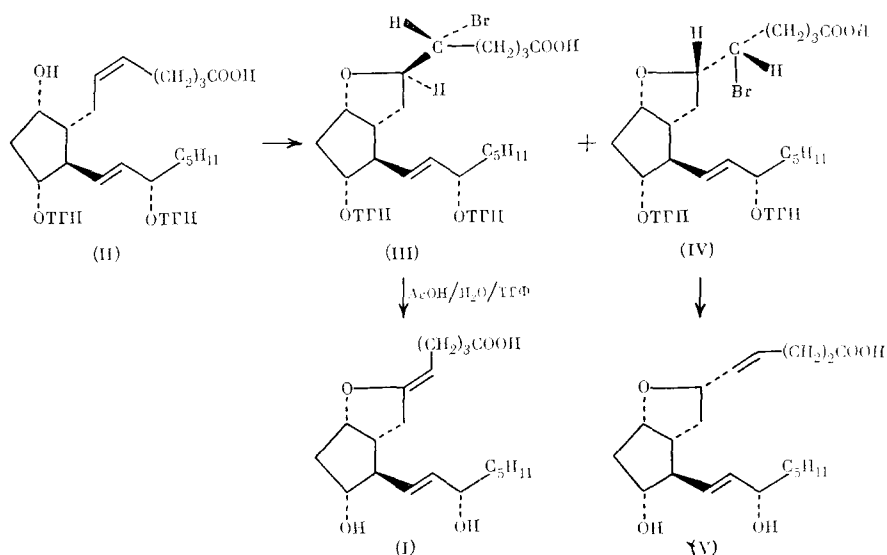
II. СИНТЕЗ ПРОСТАЦИКЛИНА И ЕГО АНАЛОГОВ

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 С(5)—С(6)-связи ПГ с одновременным образованием цикла; 2) щелочное элиминирование НВг, НІ или восстановительное удаление иода.

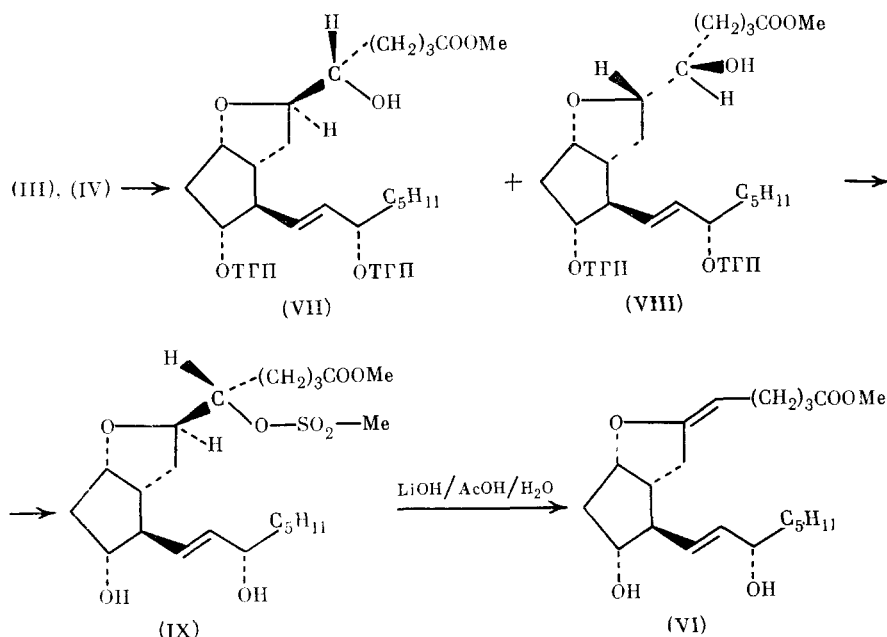
Нужная стереохимия при С(5)-атоме сохраняется во всех превращениях, так как основными процессами являются *транс*-присоединение галогенов по двойной связи и *транс*-элиминирование НВг или НІ. Например, бромирование ПГF_{2α} (II) бромсукцинимидом (БСИ) дает смесь диастереоизомеров 5-Вг-замещенных ПГ₁ (III) и (IV) (3:1). После снятия тетрагидропиранильной (ТГП) защиты в диастереоизомере (III) и отщепления НВг действием *трет*-БуОК/БуОН образуется ПЦ (I). Диастереоизомер (IV), образующийся как минорный продукт на стадии циклизации, после обработки, как это описано для (III), дает Δ⁴-6α-ПГ₁ (V) [19, 20] (схема 1).

Схема 1

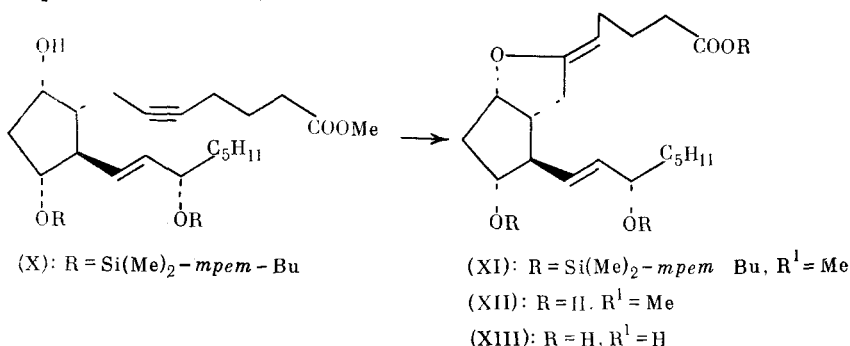


Кори с соавт. описали получение 5(*E*)-ПГІ₂ (VI) из промежуточных (III) и (IV) [21], обработка которых К₂О и 18-краун-6 в ДМСО приводит к соответствующей смеси спиртов с инверсией при С(5)-атоме (85%). Смесь спиртов этерифицируют диазометаном до (VII) и (VIII), а затем превращают в мезитат (IX) (84%) реакцией с метансульфонил-хлоридом и триэтиламино. В (IX) ТГП-группы удаляют обычным образом и гидролизуют в соответствующую кислоту, после чего обрабатывают избытком *трет*-BuOK/BuOH с образованием (VI) (схема 2).

Схема 2



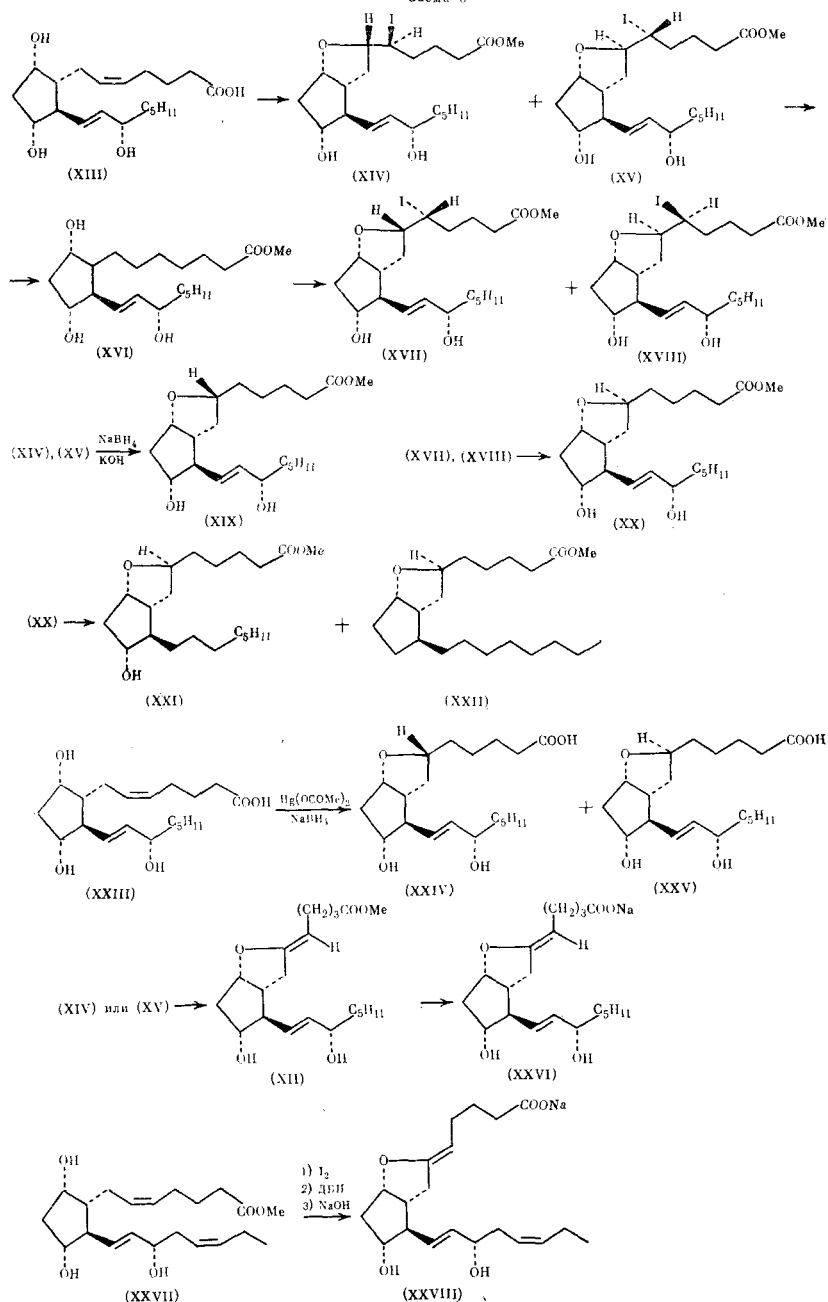
Авторы работы [22] предложили простой малостадийный стереоспецифический синтез ПЦ, исходя из производного 5,6-дегидро-ПГF_{2α}. Хиральный ацетиленовый спирт (X) переводят в циклический продукт (XI). Снятие защит в (XI) действием тетра-*n*-бутиламмоний фторида (ТБАФ) в ТГФ дает метиловый эфир ПГІ₂ (XII)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



Синтезированы натриевые соли ПЦ и другие близкие по строению соединения, которые могут рассматриваться как предшественники ПЦ и его химически устойчивые аналоги. Получены ПГІ₃ и Δ⁶-ПГІ₁ с двойной связью в положении 6-эндо [10]. Ключевые соединения — метиловые эфиры (5*S*,6*S*)-5-иод-ПГІ₁ (XIV) и (5*R*,6*R*)-5-иод-ПГІ₁ (XV) — получают взаимодействием метилового эфира ПГF_{2α} (XIII) с иодом в присутствии карбоната натрия. Диастереоизомерные метиловые эфиры (5*R*,6*S*)-5-иод-ПГІ₁ (XVII) и (5*S*,6*R*)-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 (6*R*)-ПГІ₁ (XIX) и (6*S*)-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-ПГФ_{2α} действием избытка цианборгидрида натрия. Каталитическое восстановление (XX) дает метиловый эфир (6*R*)-13,14-дигидро-ПГІ₁ (XXI) и метиловый эфир (6*S*)-13,14-дигидро-15-дезоксипГІ₁ (XXII). Родственные ПГІ₁ структуры (6*R*)-ПГІ₁ (XXIV) и (6*S*)-ПГІ₁ (XXV) получают реакцией ПГФ_{2α} (XXIII) с ацетатом ртути и последующим восстановлением NaBH₄ или при гидролизе метиловых эфиров (XIX) и (XX) соответственно. Натриевую соль ПЦ (XXVI) можно получить из иодэфигов (XIV) или (XV) реакцией с 1,5-диазабикло[4.3.0]нон-5-еном (ДБН) или с K₂O с образованием метилового эфира ПГІ₂ (XII), обработка которого NaOH дает натриевую соль ПГІ₂ (XXVI). Обработка ПГФ_{3α} (XXVII) в той же последовательности дает натриевую соль ПГІ₃ (XXVIII) (схема 3).

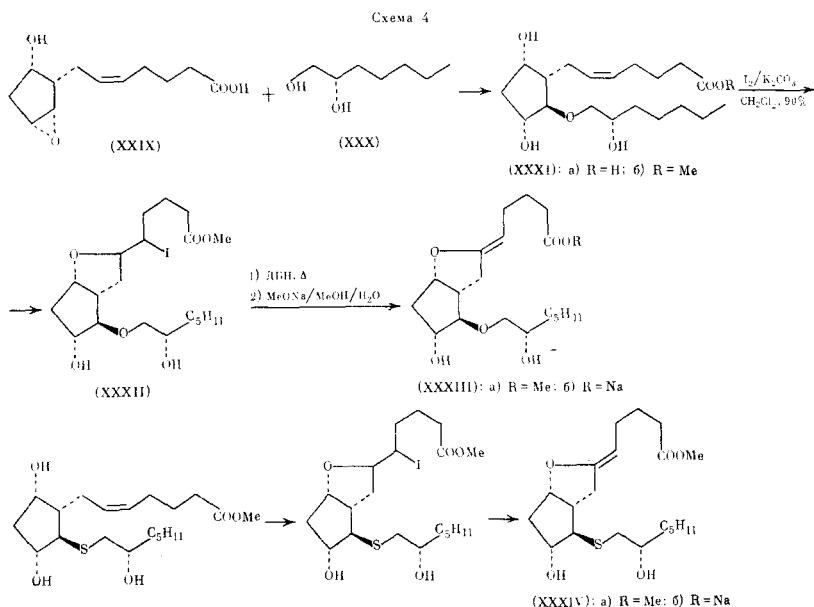
Схема 3



Аналогично из метилового эфира 11-дезоксипГF_{2α} получают рацемический 11-дезоксипЦ [23].

Из соответствующих аналогов ПГF_{2α} через стадию образования иодэфира и последующее дейодирование синтезированы 13-окса-13,14-дигидро-ПГI₂ (XXXIII) и 13-тиадигидро-ПГI₂ [24]. Натриевую соль (XXXIII) получают из оптически активного оксидоспирта (XXIX), взаимодействие которого с моносодиевой солью диола (XXX) дает 13-окса-13,14-дигидро-ПГF_{2α} (XXXIa). Образующийся после этерификации (XXXIa) эфир (XXXIб) превращают в иодэфир (XXXII). Дейодирование (XXXII) приводит к метиловому эфиру (XXXIIIa) (90%), гидролиз которого дает натриевую соль (XXXIIIб).

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

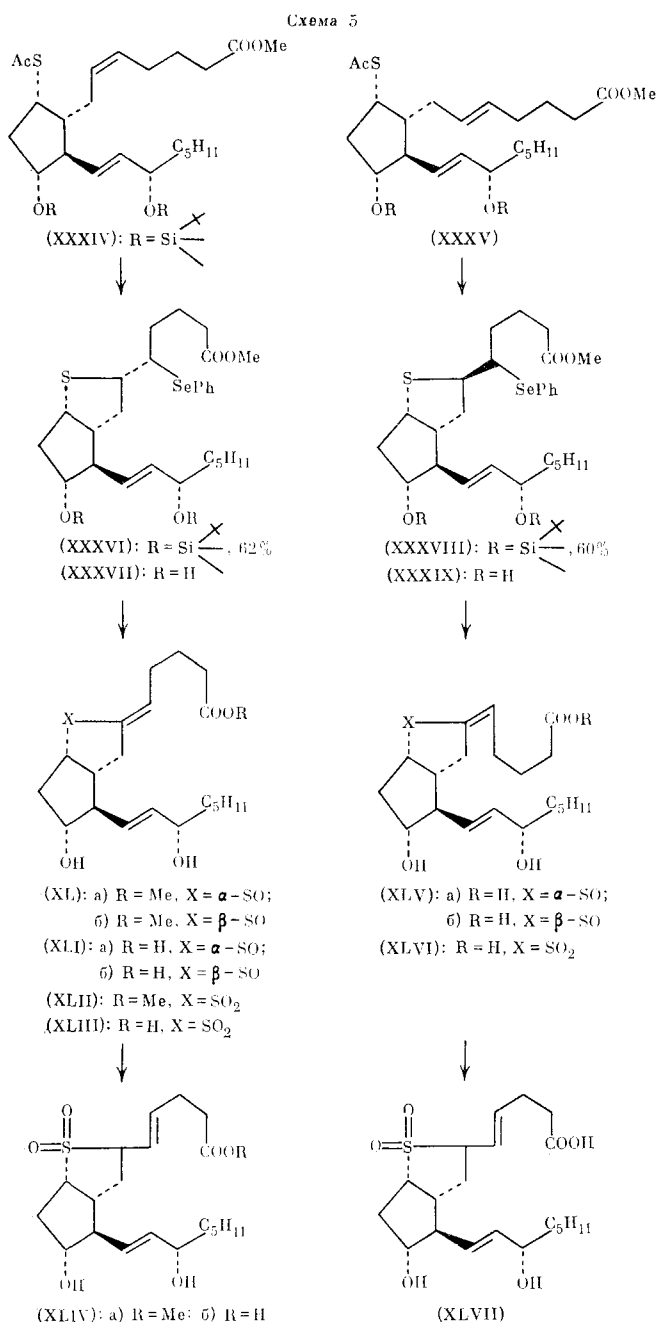


Для изучения связи активности со структурой стандартным методом из соответствующих метиловых эфиров нативного 13-тиа-13,14-дигидро-ПГF_{2α} синтезированы и испытаны Na-соли нативного 13-тиа-13,14-дигидро-ПЦ и его аналогов 15-эпи-, 15-метил- и др. [25].

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

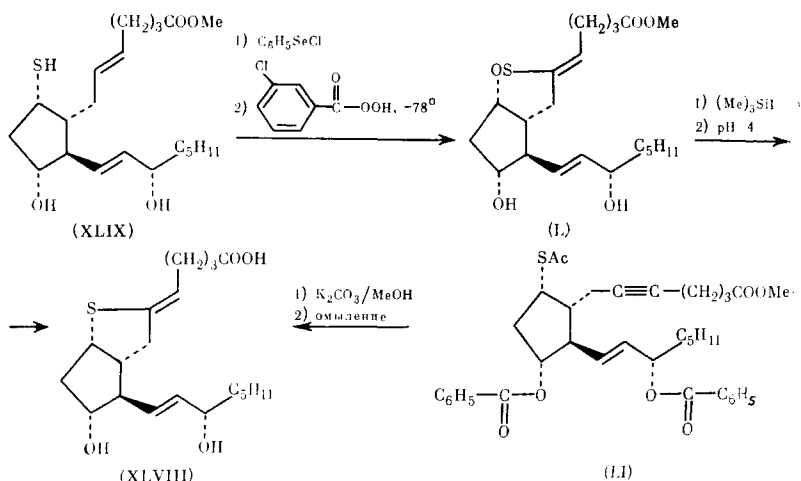
Обнаружено, что метиловые эфиры (5Z)- и (5E)-ПГF_{2α} (XXXIV) или (XXXV) циклизуются под действием селеноорганических соединений без предварительного снятия защиты с тиольной группы. Так, (XXXIV) или (XXXV) реагируют с фенилселенилхлоридом (—78°) с образованием индивидуальных селенидов (XXXVI) или (XXXVIII), 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 (XLa) (18%) и (XLб) (53%). Если же к смеси (XLa, б) добавить третий эквивалент *m*-ХНБК (—20°), то проходит дальнейшее окисление атома серы с образованием исключительно (5Z)-сульфона (XLII) (86%). Этот сульфен (XLII) может быть получен при добавлении четырех эквивалентов H₂O₂ к реакционной смеси (XLa, б). Наконец, окисление тиоселенида (XXXVII) H₂O₂ (8 экв., 20°) сразу дает сульфен (XLII), как основной продукт (75%), вместе с небольшим количеством несопряженного (4E)-

сульфона (XLII) (22%). Основной гидролиз метиловых эфиров (XLа, б), (XLII), (XLIVа) приводит к соответствующим кислотам (XLIа, б), (XLIII), (XLIVб) с хорошими выходами. Аналогично из изомера тиоселенида (XXXIX), используя описанные выше методы окисления, получают соответствующие кислоты (XLVа, б), (XLVI), (XLVII) также с хорошими выходами (схема 5).



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

Схема 6

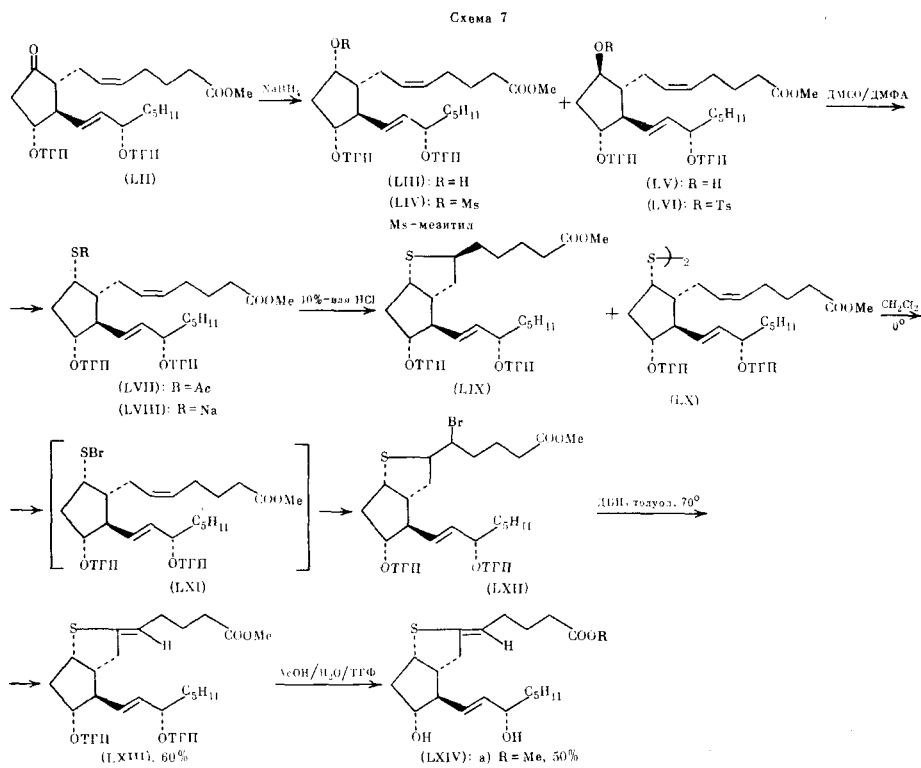


По описанной выше методике с использованием селеноорганических соединений из ПФГ_{2α} осуществлен синтез Δ⁴-ПГЛ₁ [19, 20, 30, 31].

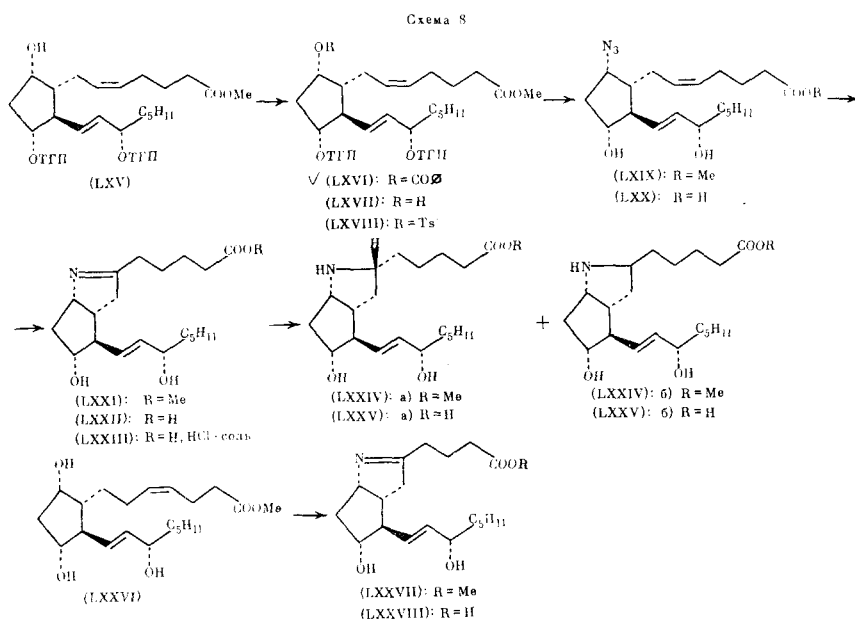
Исходным для синтеза 9(О)-тия-ПГІ₂ является метиловый эфир ПГЕ₂ (LII) [32]. Восстановление (LII) приводит к смеси спиртов (LIII) и (LV) состава 1:1. Для обращения конфигурации 9α-гидроксигруппы в (LIII), его переводят в мезилат (LIV), реакция которого с К₂О/18-краун-6 в ДМСО с последующей этерификацией диазометаном дает 9β-спирт (LV) (60%). Обработка тозилата (LIV) тиацетатом натрия позволяет ввести атом серы с одновременным обращением 9β-ОН конфигурации в соответствующее 9α-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 защит в (LXIII) приводит к метиловому эфиру 9(О)-тия-ПЦ (LXIVa). Следует отметить, что относительно низкий выход на стадии гидролиза свидетельствует о частичном разложении конечного (LXIVa). Превращение (LXIVa) в (LXIVб) проводят щелочным гидролизом (схема 7).

По аналогичной схеме получают (5Z)- и (5E)-6,9-типа-ПЦ из метилового эфира ПГЕ₂ [33].

Описан синтез 9-дезоксид-9α,6-нитрило-ПГГ_{1α} (LXXII) и соответствующий циклический имин, в котором атом кислорода заменен на азот [34]. Первая стадия включает превращение метилового эфира ПФГ_{2α} (LXV) в 9β-эпимер (LXVII) реакцией (LXV) с трифенилфосфином, бензойной кислотой, диэтиловым эфиром азодикарбоновой кислоты (ДЭАДК) и последующей обработкой образующегося 9β-бензоата (LXVI) MeONa/MeOH. Тозилирование 9β-гидроксильной группы и снятие ТГП-защит приводит к монотозилату при С(9)-атоме. Обработка 9β-тозилата (LXVIII) NaN₃ дает 9α-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% цвиттерионной формы. Кислота (LXXII) легко образует гигроскопичный гидроксид (LXXIII), причем оба имина (LXXI) и (LXXIV) устойчивы в 1 М растворе HCl при 25°. Восстановление иминоэфира (LXXI) приводит к эфирам (LXXIVa, б). Оба изомера гидролизуют до соответствующих кристаллических иминокислот (LXXVa, б), находящихся полностью в цвиттерионной форме. Используя аналогичную последовательность ре-

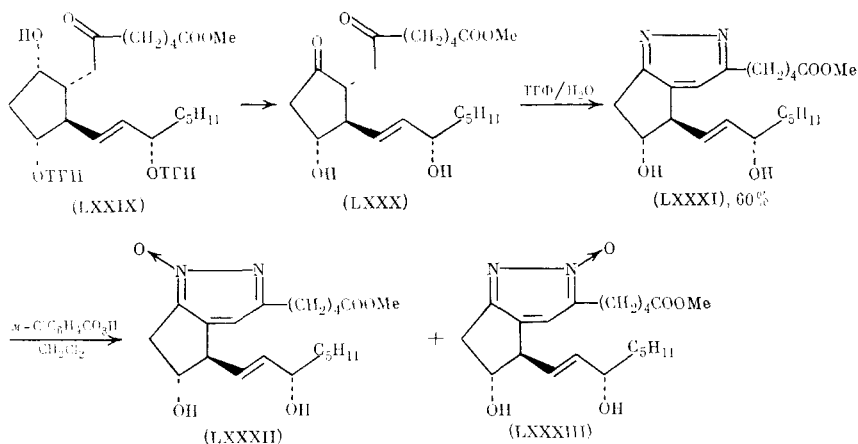


акций, метиловый эфир *цис*- Δ^4 -ПГФ_{1α} (LXXVI) был превращен в 6 стадий в аналоги 9α,α-нитрило- (LXXVII) и (LXXVIII) (схема 8).

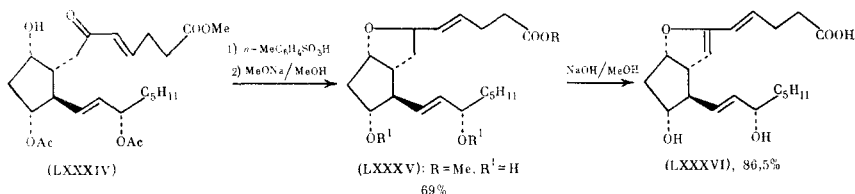


Описаны синтезы 6,9-пиридаза-ПЦ (LXXXI) и N-оксидо-(LXXXI), (LXXXII) и (LXXXIII) из метилового эфира 6-кето-ПГФ_{1α} (LXXIX) [35]. Окисление (LXXIX) пиридинийхлорхроматом или реагентом Джонса (CrO₃, ацетон, -20°) и снятие ТГП-защит приводит к метиловому эфиру 6-кето-ПГЕ₁ (LXXX). Обработка (LXXX) (NH₂)₂ и окисление над PtO₂ дает метиловый эфир (LXXXI), из которого получают смесь метиловых эфиров (LXXXII) и (LXXXIII) (схема 9).

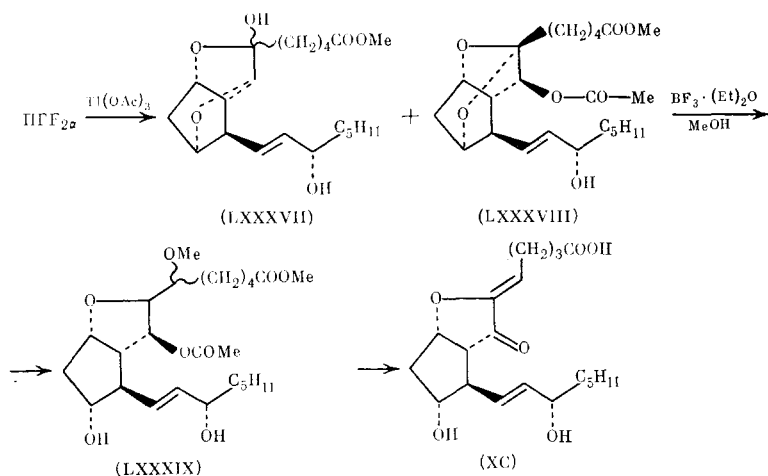
По стандартной методологии из защищенного производного 6-оксо-ПГЕ₁ получен пиррольный аналог ПЦ [36].



Осуществлен синтез аналога ПГІ₂ в две стадии из доступного енона (LXXXIV) [37]. После обработки метилового эфира 4,5-дигидро-11(О),15(О)-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).



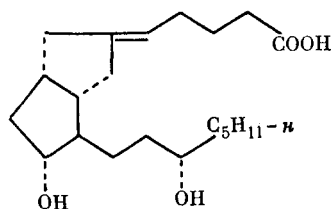
Описано превращение метилового эфира ПГF_{2α} в аналог ПЦ (ХС) реакцией с триацетатом таллия с образованием гемиацетала (LXXXVII) и ацетата (LXXXVIII). Трансацетилирование (LXXXVIII) дает метил-ацеталь (LXXXIX), который в 5 стадий легко превращают в 7-оксо-ПГІ₂ (ХС) [38].



2. Синтез карбациклина

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

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

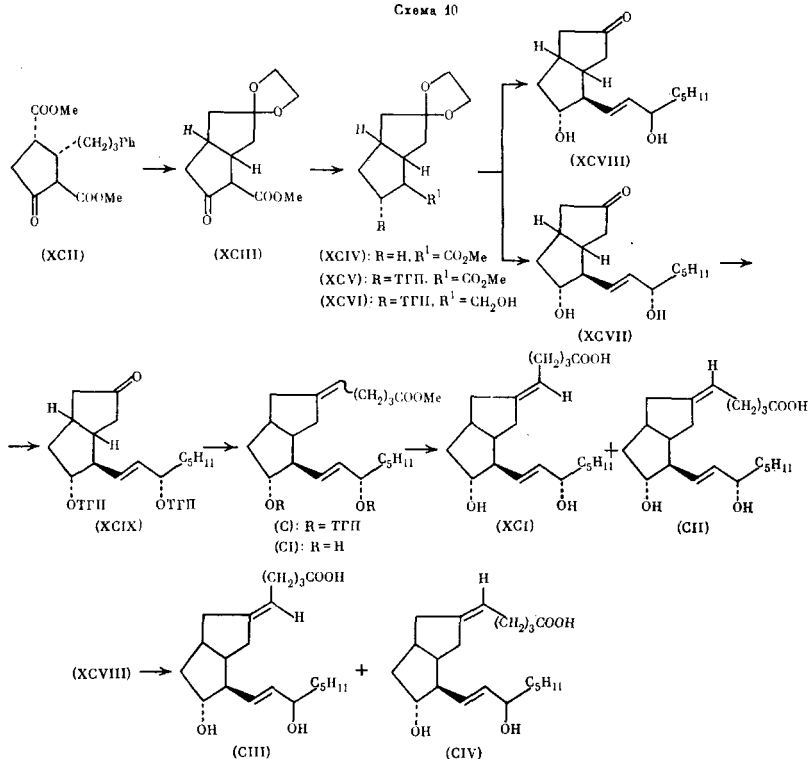


(XCI), КЦ

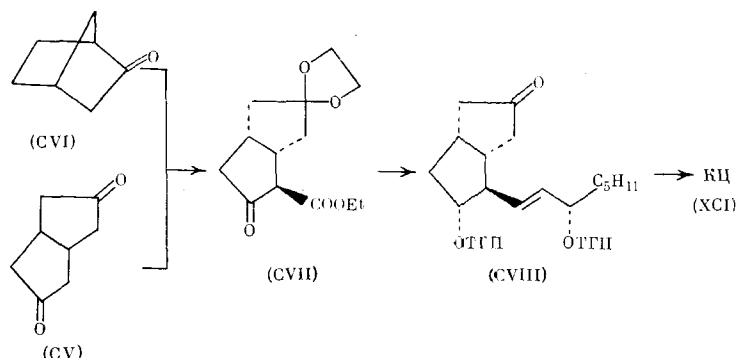
Почти одновременно было описано несколько синтезов КЦ [40—43], частично они представляют собой воспроизведение классической схемы синтеза ПГ.

Описан синтез 9(О)-метано-ПЦ (XCI) и его трех изомеров (CII), (CIII), (CIV) [44], когда в качестве исходного служит *транс-цис*-диэфир (XCII), применяемый в полном синтезе ПГФ_{2α}. Диэфир (XCII) в 11 стадий превращают в *цис*-бициклический кетон (XCIII), восстановление которого приводит к основному *транс*-спирту (XCIV). Защита ОН-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-оксогептиденфосфораном; 3) восстановление NaBH₄; 4) снятие ТГП-защит. После защиты ОН-групп в (XCVII) эфир (XCIX) обрабатывают реагентом Виттига, полученным из 5-трифенилфосфонпентановой 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-дигидроксипрост-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

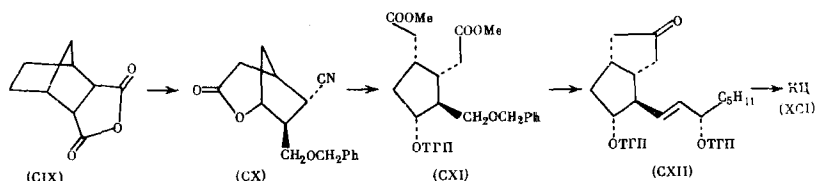


По близкой схеме описан полный синтез КЦ [42, 44] на основе доступного *цис*-бицикло[3.3.0]октан-3,7-диона (CV). Важнейшим промежуточным соединением во всех трех синтезах является монокеталь (CVII). Для предотвращения частичного гидролиза (CV) при превращении его в (CVII) в 1980 г. был предложен метод 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-циклооктанине и различаются между собой только стадией его превращения в производное *цис*-бицикло[2.3.0]октан-3-она (CVIII).

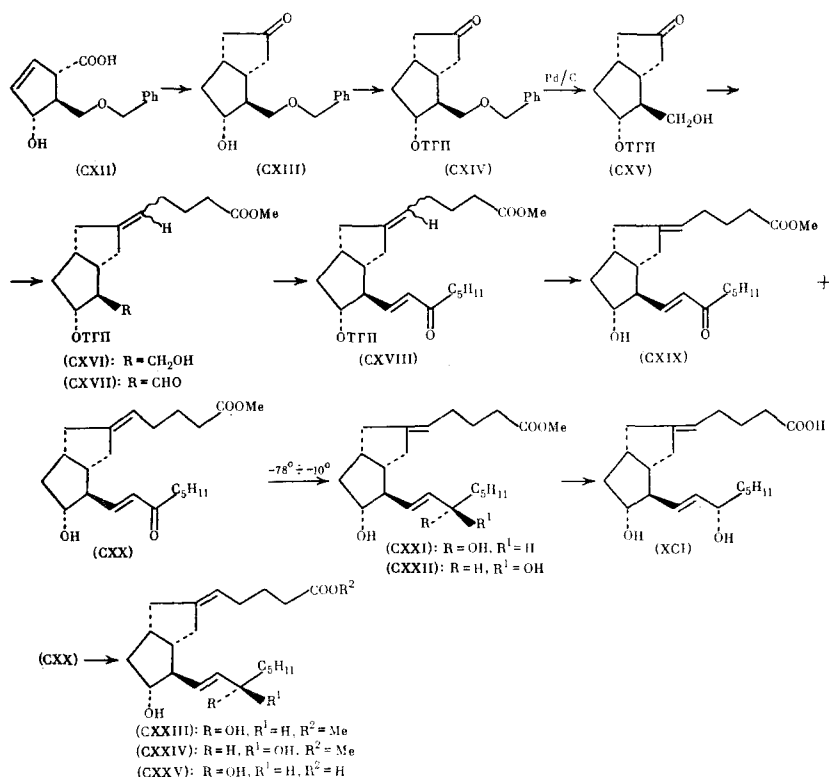
Предложен стереоконтролируемый многостадийный синтез КЦ, исходя из ангидрида 5-норборнен-2,3-дикарбоновой кислоты (CIX) [48], с использованием методов, применяемых в синтезе ПГ. Ангидрид (CIX) превращают в лактон (CX), щелочной гидролиз которого и последующая переэтерификация полученной дикарбоновой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



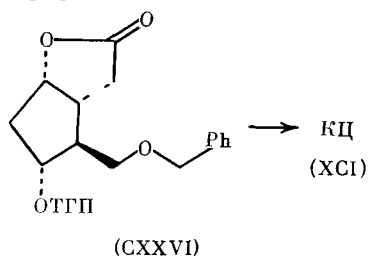
Описан удобный синтез оптически активного КЦ из гидроксикислоты (CXII) [49], которую превращают в циклический кетон (CXIII). После защиты ОН-группы в (CXIII) проводят гидрогенолиз бензилэтильной группы в (CXIV), получая гидроксикетон (CXV), который превращают в 4 стадии в эфироспирт (CXVI) (общий выход 77%): защита ОН-группы обработкой 2-метоксипропаном, конденсация с 4-карбоксибутилентрифенилфосфораном (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 ДМСО — $(\text{COCl})_2$, 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 С(15)-атоме в (CXIX) диизобутилалюминий 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 (5*Z*), (15*S*)- и (5*Z*), (15*R*)- (СХХII) и (СХХIV), а также кислоту (СХХV) получают из енона (СХХ) тем же способом (схема 11).

Схема 11



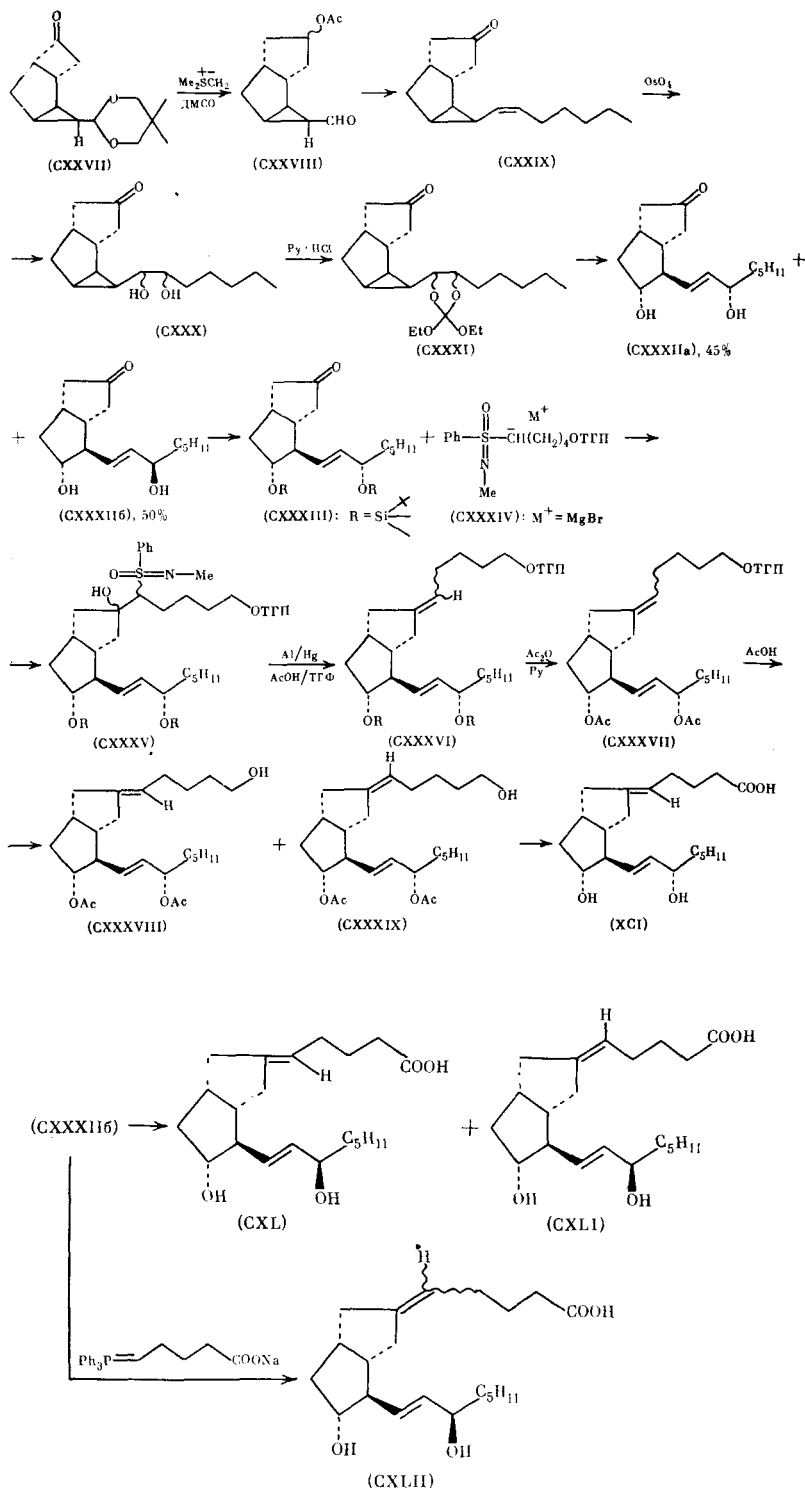
Карбациклин можно получить также из лактона (СХХVI), который применяется в синтезе природных ПГ [49].



Одним из способов синтеза оптически активного КЦ является использование известного промежуточного оптически чистого кетона (СХХVII) [40], превращаемого в *эндо*-альдегид (СХХVIII), который последовательно конденсируют с *n*-гексилидентрифенилфосфораном, гидролизуют и окисляют реагентом Джонса с образованием трициклического интермедиата (СХХIX). Кетон (СХХIX) превращают в изомерные *цис*-гликоли (СХХХ). Реакция (СХХХ) с триэтилортопропионатом дает изомерные ортоэфиры (СХХХI), которые после сольволиза в 100%-ной НСООН и щелочного гидролиза превращаются в (15*S*) кетондиол (СХХХIIa) и (15*R*) кетондиол (СХХХIIб). Конденсация кетона (СХХХIII) с анионом сульфоксиимина (СХХХIV) приводит к смеси аддуктов (СХХХV), которые при восстановительном элиминировании образуют изомерные олефины по С(5)-атому (СХХХVI). Силильные группы снимают ТБАФ, а образующиеся диолы переводят в изомерные диацетаты (СХХХVII). Удаляя защитную группу при С(1)-атоме в (СХХХVII), получают смесь непредельных спиртов (СХХХVIII) и (СХХХIX). Более полярный изомер (СХХХVIII) окисляют реагентом Джонса и гидролизуют водной щелочью.

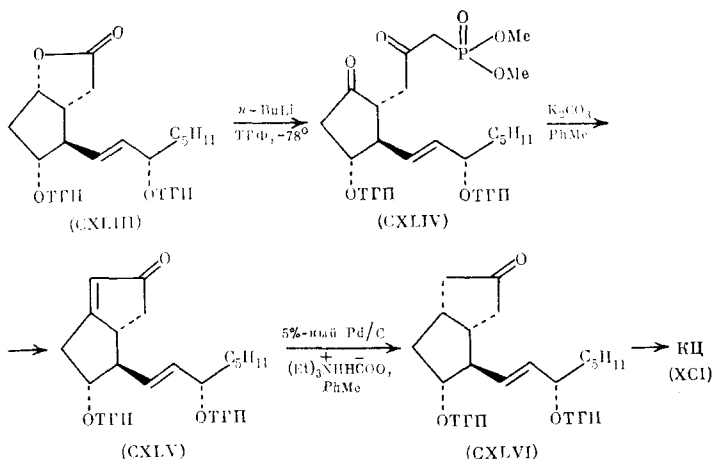
лостью в КЦ. Используя эти же методы, из (15R)кетондиола (СХХХIIб) получают соответствующие (15R) диолкислоты (СХL) и (СХL1). Конденсация кетондиола (СХХХIIб) с реагентом Виттига дает смесь С(5)-изомеров диолкислот (СХII) (схема 12).

Схема 12

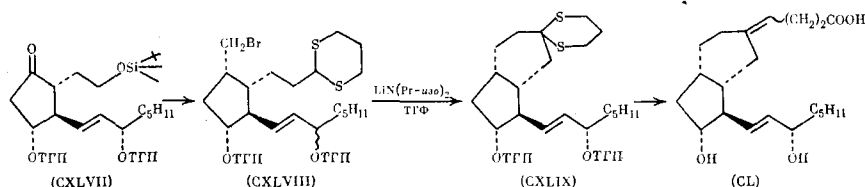


Описан синтез КЦ через ключевое промежуточное (СХLIII) [50, 51], Реакция (СХLIII) с Li-производным диметилового эфира метилфосфо-

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

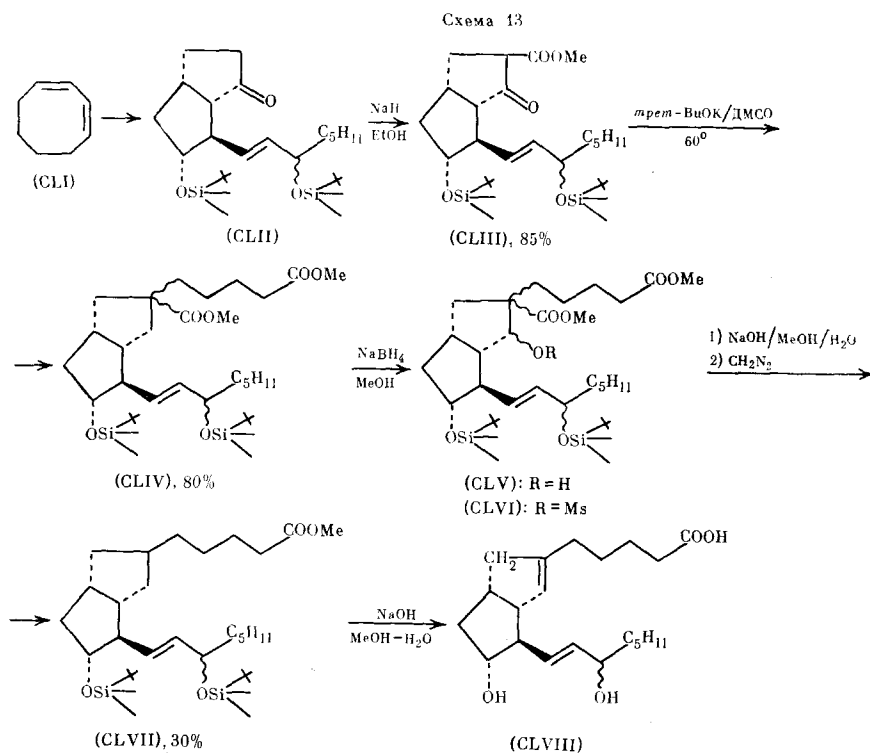


Осуществлен 11-стадийный синтез 6 α -карба-ПГ₂ (CL) из кетона (CXLVII) [52]. Межмолекулярное алкилирование дитиамина (CXLVIII), полученного из (CXLVII) обычными методами в 7 стадий, является ключевой стадией образования бициклического соединения (CXLIX), которое превращают в (CL) в три стадии.

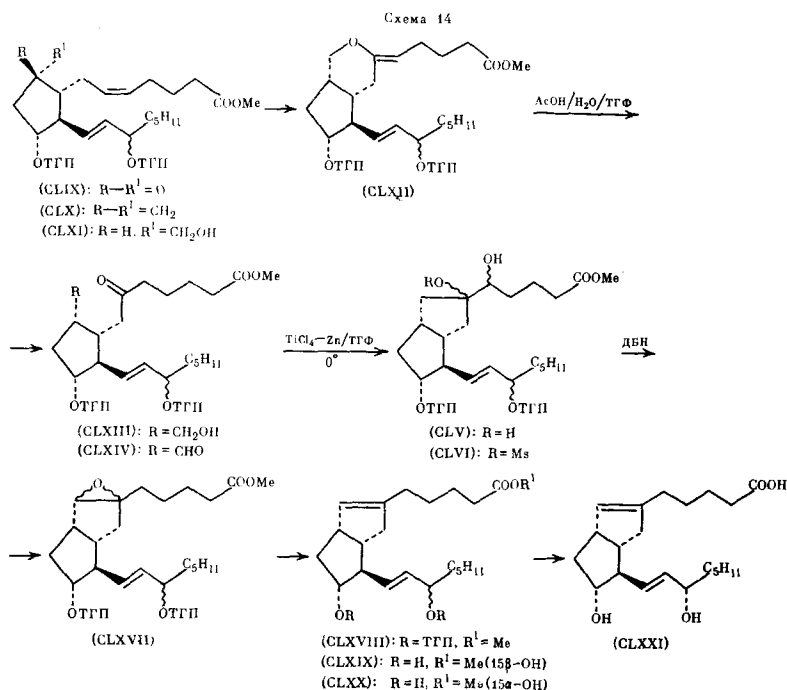


Описан полный синтез углеродного аналога Δ^6 -ПГ₁ (CLVIII), используя в качестве исходного 1,3-циклооктадиен (CLI) [53]. Региоселективное метоксикарбонилирование кетона (CLII), полученного в 7 стадий из (CLI), диметилкарбонатом приводит к кетозэфиру (CLIII). Реакция (CLIII) с метиловым эфиром 5-иодгептановой кислоты дает алкилированный продукт (CLIV) в виде смеси стереоизомеров при С(6)-атоме. Восстановление кетона (CLIV) приводит к смеси диастереоизомерных спиртов (CLV) (90%), мезитилирование которых дает (CLVI). Декарбокислирование и последующая этерификация (CLVI) приводят к эфиру (CLVII). Несмотря на низкий выход (CLVII), настоящий синтез имеет то преимущество, что метоксикарбонильная функциональная группа при С(6)-атоме позволяет не только успешно провести алкилирование по С(6)-атому, но и способствует введению двойной связи в положение С(5)—С(6)-атомов. После снятия защитных групп в (CLVII) и гидролиза выделяют 9(О)-метано- Δ^6 -ПГ₁ (CLVIII) в виде смеси диастереоизомеров при С(15)-атоме (15 α -изомер и 15 β -изомер) (схема 13).

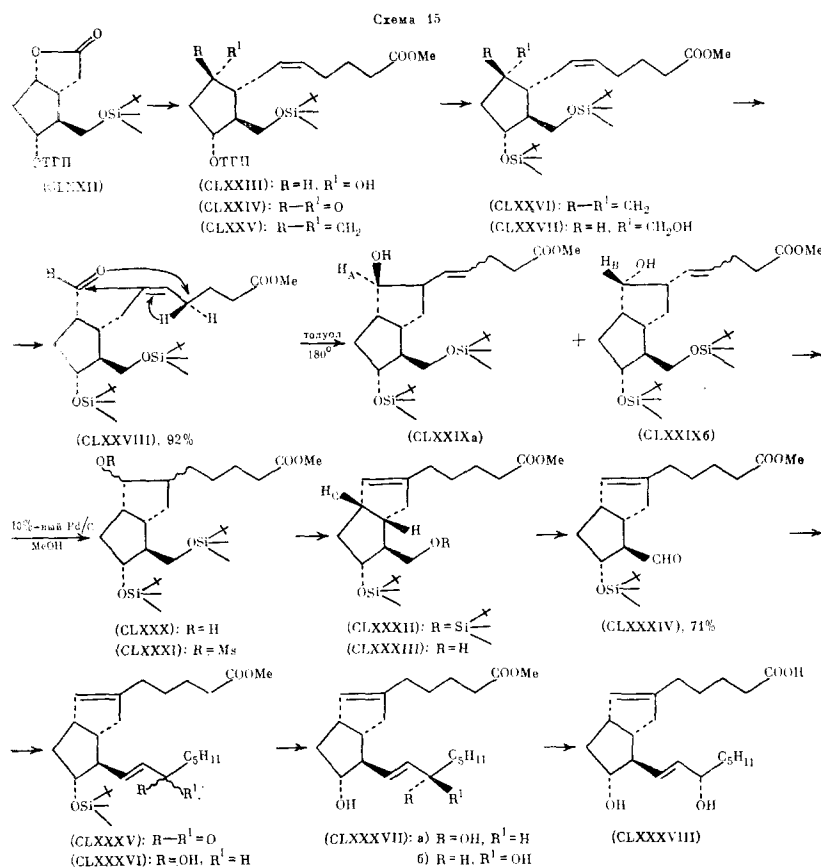
Используя в качестве ключевой стадии межмолекулярную реакцию пинаколинового присоединения, получен 9(О)-метано- $\Delta^{6(9\alpha)}$ -ПГ₁ (CLXXI) [54—57]. Метиленовую группу в молекулу ПГЕ₂ (CLIX) вводят действием $\text{Zn-CH}_2\text{Br}_2\text{-TiCl}_4$ с образованием (CLX) (80%). Осторожное гидроборирование (CLX) 9-борабицикло [3.3.1] нонаном (9-ББН) (ТГФ, 0°) с последующей обработкой раствором H_2O_2 приводит к первичному спирту (CLXI) (64,5%). Иодэтерификация последнего и обработка ДБН дает енолэфир (CLXII) (основной продукт), который превращают в



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 15 β -изомер (CLXIX) и более полярный 15 α -изомер (CLXX). Щелочной гидролиз (CLXX) приводит к (CLXXI) (схема 14).



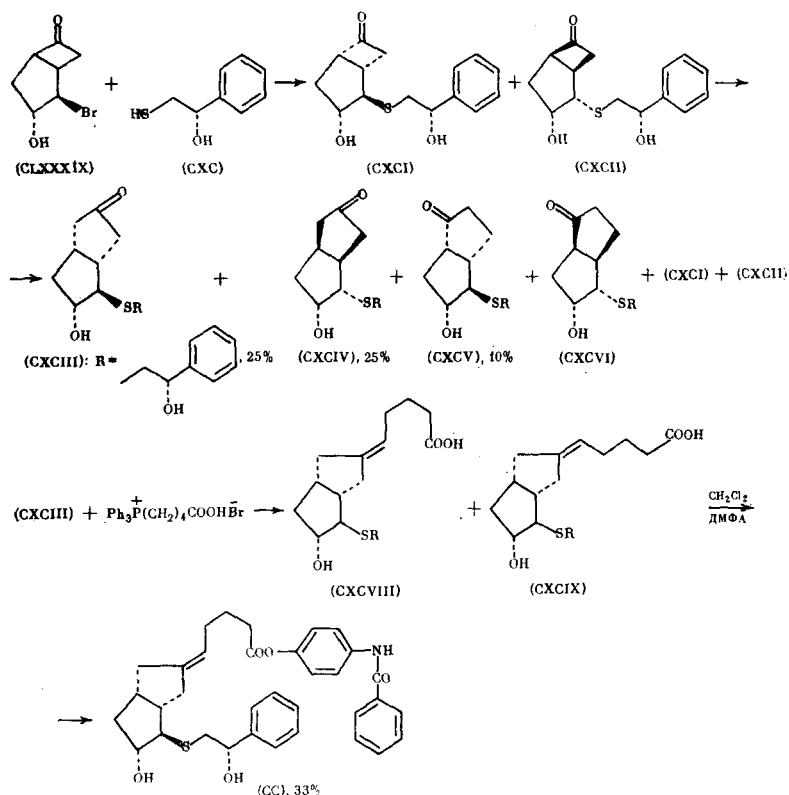
Из лактона Кори с использованием в качестве ключевой стадии внутримолекулярной термической *en*-реакции синтезирован (+)9(О)-метано- $\Delta^{6(9a)}$ ПГ₁ (CLXXXVIII) [58]. Необходимый для *en*-реакции альдегид (CLXXVIII) получают превращением лактона (CLXXII) в гидроксифир (CLXXIII) обычным способом: 1) восстановление диизобутилалюминийгидридом (ДИБАГ); 2) конденсация с 4-КБТФ, 3) этерификация CH_2N_2 ; общий выход 98%. Последующее окисление (CLXXIII) пиридинийхлорхроматом дает кетозфир (CLXXIV) (92%). Метилирование последнего действием $\text{Zn}-\text{CH}_2\text{Br}_2-\text{TiCl}_4$ приводит к диену (CLXXV) (81%). Термически неустойчивый ТГП-эфир (CLXXV) в две стадии превращают в дилильный эфир (CLXXVI), гидроборирование которого 9-ББН с последующей обработкой раствором H_2O_2 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 (CLXXIXб) (минорный, менее полярный изомер). Смесь этих соединений подвергают гидрированию, получая (CLXXX). Мезилат (CLXXXI) при нагревании с диазабиклоундеценом (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-оксогептилдиметилфосфонатом с образованием енона (CLXXXV) (71%). Восстановление (CLXXXV) NaBH_4 дает С(15)-эпимерные спирты (CLXXXVI), снятие защитных групп приводит к более полярному диолу (CLXXXVIIa) (55%) и менее полярному (CLXXXVIIб) (22%). Щелочной гидролиз (CLXXXVIIa) ведет к (CLXXXVIII) (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 (CXCII). 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).

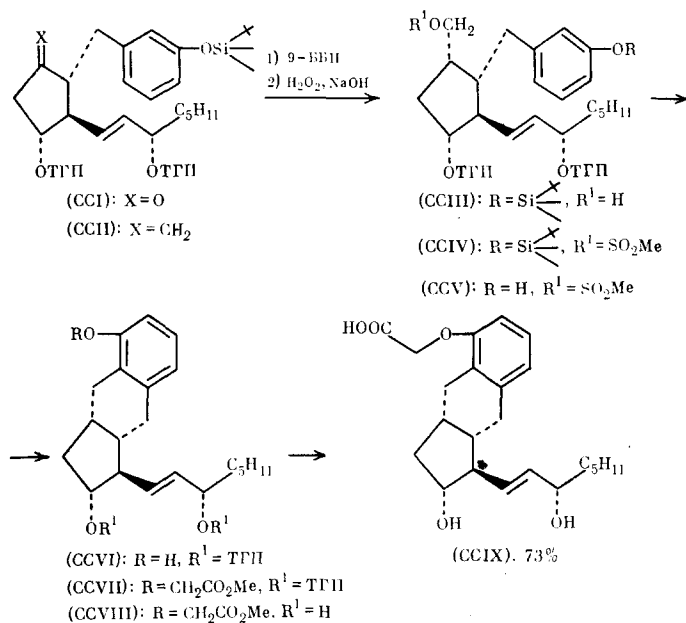
Схема 16



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-метилсульфоксимины с последующей обработкой аддукта амальгамой алюминия ($\text{H}_2\text{O}-\text{AsOH}-\text{TGF}$) 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 NaNH в глицерине до образования (CCVI), который при обработке NaNH и метиловым эфиром бромуксусной кислоты превращается в эфир (CCVII). После снятия ТГП-защиты образуется эфир (CCVIII), щелочной гидролиз его дает кристаллическую кислоту (CCIX) (схема 17).

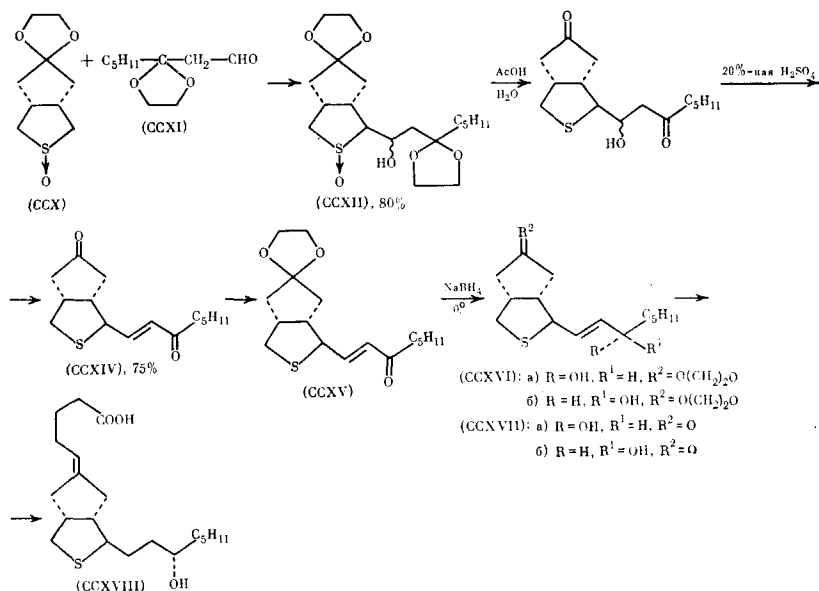
Описан синтез этиленкетала тетрагидро-*цис*-циклопентан [с] тиофен-5-она (CCX) и его превращение в аналог 11-тиа-КЦ [63]. Синтон (CCX) имеет две функциональные группы, что позволяет достаточно легко ввести необходимую боковую цепь, а также имеет активированный водородный атом за счет сульфоксидной группы.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

Схема 17



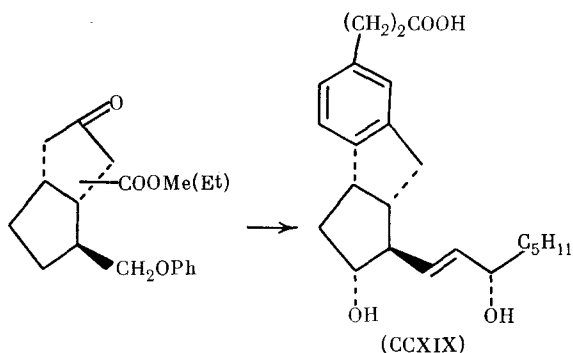
щищенным альдегидом (ССХI), получая неразделяемую смесь альдолей (ССХII). При обработке смеси дибораном, с последующей декетализацией образуется β-гидроксикетон (ССХIII), дегидратация которого приводит к α, β-*транс*-енону (ССХIV). Карбонильную группу в цикле защищают действием 2-метил-2-этил-1,3-диоксолана и образующийся (ССХV) восстанавливают, получая смесь эфирных спиртов (ССХVI а, б). После снятия кетальной защиты смесь (ССХVII а, б) разделяют хроматографически. Конденсация более полярного С(15)-эпимера (ССХVIIа) с 4-КБТФ приводит к (ССХVIII) 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 ПГ₂ полным синтезом (20 стадий) получен новый ароматический

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



3. Синтез аналогов простаглицина 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 (ССХХ) протекает стереоселективно с образованием метилового эфира (5*R*)-5-Cl-Δ⁶-ПГІ₁ (ССХХIIа) (60%) или метилового эфира (5*R*)-5-Br-Δ⁶-ПГІ₁ (ССХХIIб) (57%) с примесью сукцинимидоаддукта (ССХХIVа) (20%) или (ССХХIVб) (20%) [65]. С другой стороны, галогенирование ацетилзащищенного метилового эфира ПГІ₂ (ССХХI) в этих же условиях дает смесь диастереоизомеров метилового эфира 5-Cl-Δ⁶-ПГІ₂ (ССХХIIа) (58%, 5*R*:5*S*=5:3) или метилового эфира 5-Br-Δ⁶-ПГІ₁ (ССХХIIб) (60%, 5*R*:5*S*=7:3) с соответствующими сукцинимидоаддуктами (ССХХIVв) (20%) или (ССХХIVг) (13%). Дальнейшее хлорирование (5*R*)-аллилхлорида (ССХХIIа) N-хлорсукцинимидом (ХСИ) приводит к смеси метиловых эфиров (5*E*, 7*S*)- и (5*Z*, 7*S*)-5,7-дихлор-ПГІ₂ (ССХХV) и (ССХХVI) (15% и 20% соответственно). Обработка аллилхлорида (ССХХIIа) Р_у·TsOH приводит к гемиацеталю (ССХХVII), дегидратация которого избытком MgSO₄ в бензоле приводит к (5*E*)-винилхлориду (ССХХVIIIа) (20%) и (5*Z*)-винилхлориду (ССХХIXа) (28%). Снятие защитных групп в (ССХХVIIIа) и (ССХХIXа) ТБАФ ведет к метиловым эфирам (5*E*)-5-Cl-ПГІ₂ (ССХХVIIIб) (95%) и (5*Z*)-5-Cl-ПГІ₂ (ССХХIXб) (80%), щелочным омылением которых получены натриевые соли (ССХХVIIIв) и (ССХХIXв) (схема 19).

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

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

Схема 19

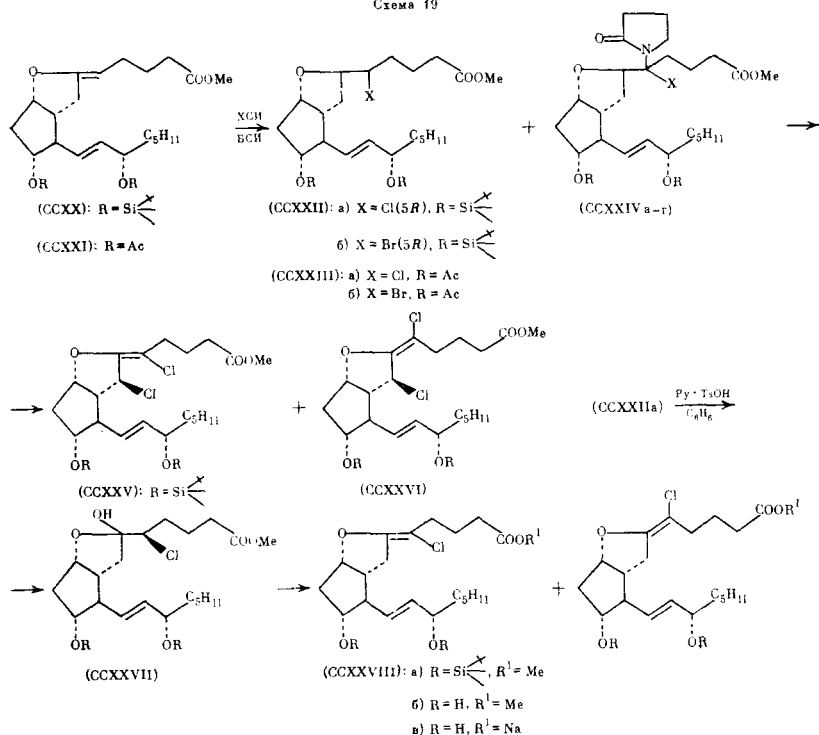
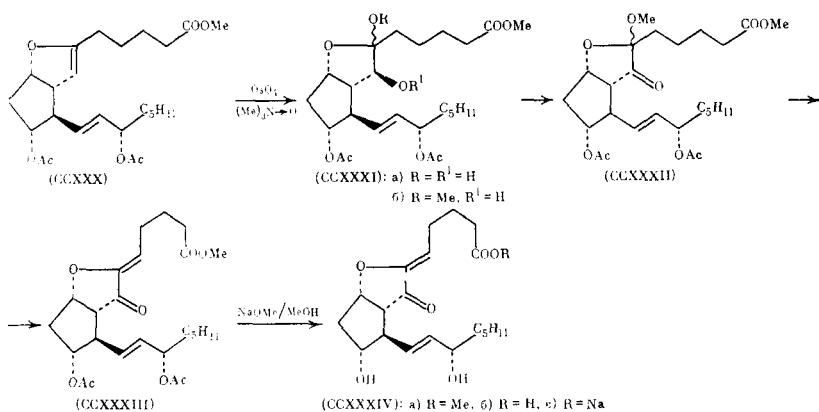
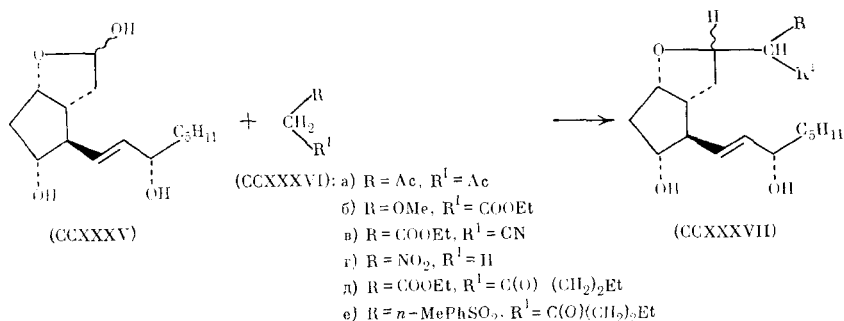


Схема 20

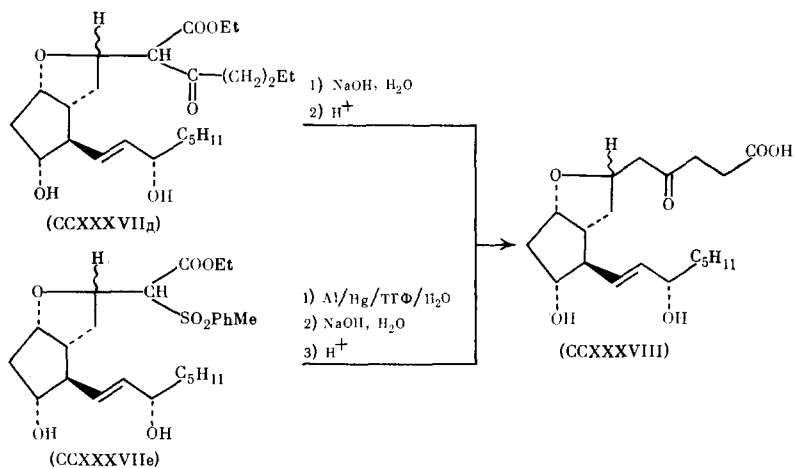


и соединения с активной метиленовой группой (CCXXXVIa—e) в условиях конденсации Кновенагеля [67, 68].

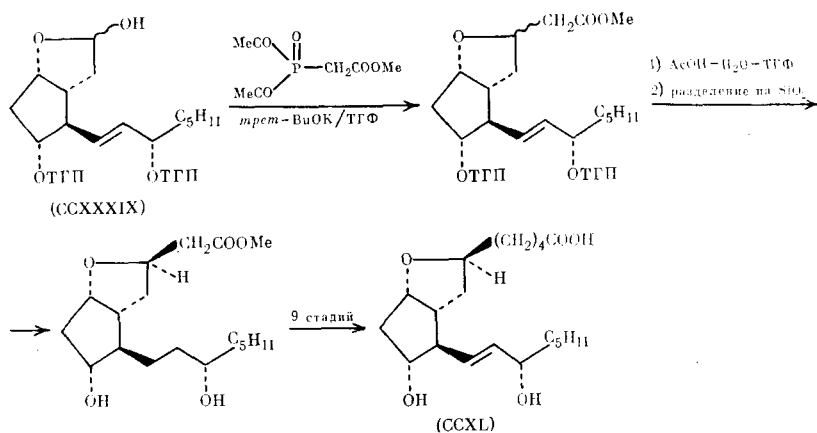


Такой способ весьма перспективен, так как в конденсацию вступают много соединений с активной метиленовой группой. Реакцию можно проводить как с производными малоновой и ацетоуксусной кислот, так и

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 (ССХХХVII), конденсация Кновенагеля с успехом применяется как ключевая стадия в синтезе известного 4-оксо-ПГ₁ (ССХХХVIII).

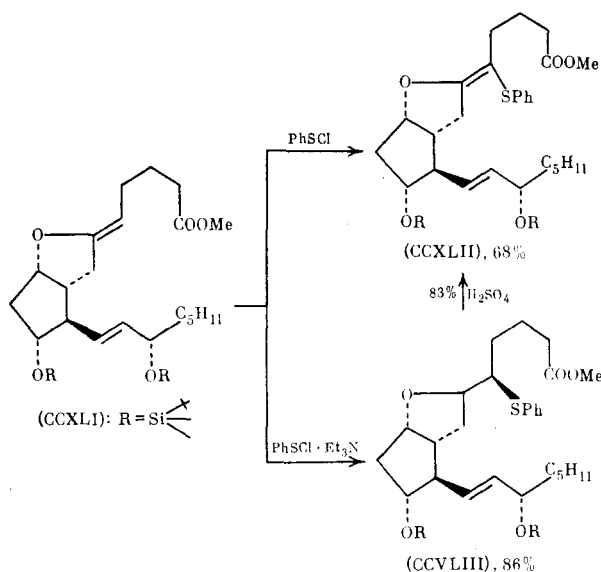


Аналогичная стратегия была использована для превращения лактона (ССХХХIX) в 6 β -ПГ₁ (ССXI), когда на первой стадии применялась конденсация по Виттигу вместо конденсации по Кновенагелю [69].

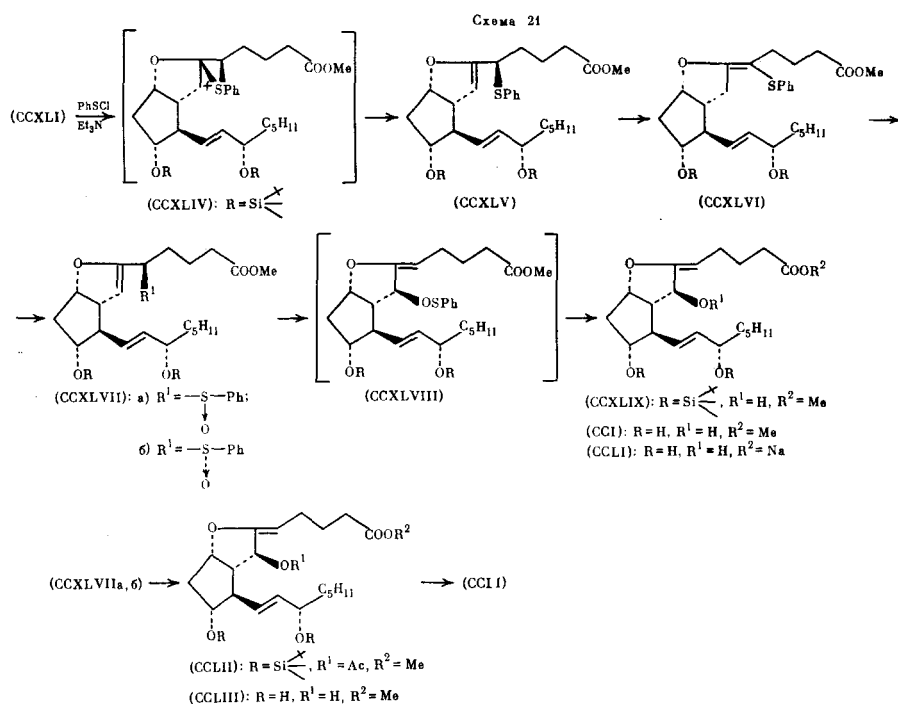


Синтезировано несколько устойчивых аналогов ПГ₂, содержащих электроноакцепторные заместители у С(5)- или С(7)-атомов [70]. Метилловый эфир ПГ₂ (ССXLI) реагирует с бензолсульфенилхлоридом, давая (5E)-5-фенилтио-ПГ₂ (ССXLIИ) или (5R)-5-фенилтио- Δ^6 -ПГ₁ (ССXLIИИ) в зависимости от условий конденсации.

Описан синтез устойчивых аналогов 7-гидрокси- и 7-ацетокси-ПГ₂ из метилового эфира ПГ₂ с использованием стереоконтролируемой сульфоксид-сульфенатной перегруппировки [71]. Метилловый эфир (ССXLI) превращают в аллилсульфид (ССXLV) (86%), причем фенилтиогруппа атакует менее затрудненную β -сторону Δ^5 -двойной связи с образованием промежуточного эписульфониевого иона (ССXLIV), в котором протон при С(7)-атоме отщепляют с превращением в (ССXLV). Интересно, что при обработке раствора (ССXLV) в CHCl_3 каталитическим количеством H_2SO_4 Δ^6 -двойная связь быстро и легко изомеризуется в (5E)-сульфид (ССXLVI) (83%) без образования (5Z)-изомера. Окисление (ССXLVI) *m*-Cl-надбензойной кислотой дает изомерную смесь сульфокси-



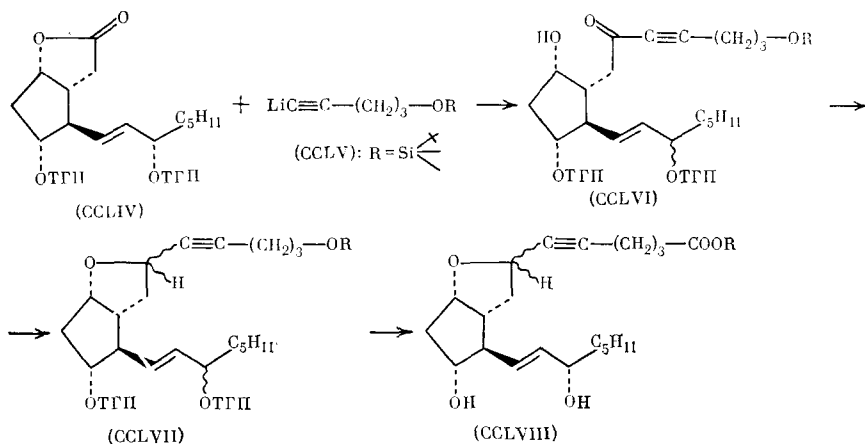
дов (CCXLVII а, б) (53%), которую не разделяют на изомеры из-за быстрой эпимеризации аллилсульфоксидов через стадию сульфенатэфира (CCXLVIII) (CCXLVIIa \rightleftharpoons CCXLVIII \rightleftharpoons CCXLVIIб). При обработке смеси (CCXLVIIa, б) Et₂NH получают перегруппированный спирт (CCXLIX) (68%). Силильные защиты в нем снимают ТБАФ с образованием метилового эфира (7S)-гидроксипиги (CCL) (87%), щелочной гидролиз которого дает Na-соль (7S)-гидроксипиги (CCLI). При обработке (CCXLVIIa, б) раствором As₂O—Py получают ацетат (CCLII) (62%). Снятие защит ТБАФ приводит к метилому эфиру (7S)-ацетокси—пиги (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 алкиллитием (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).

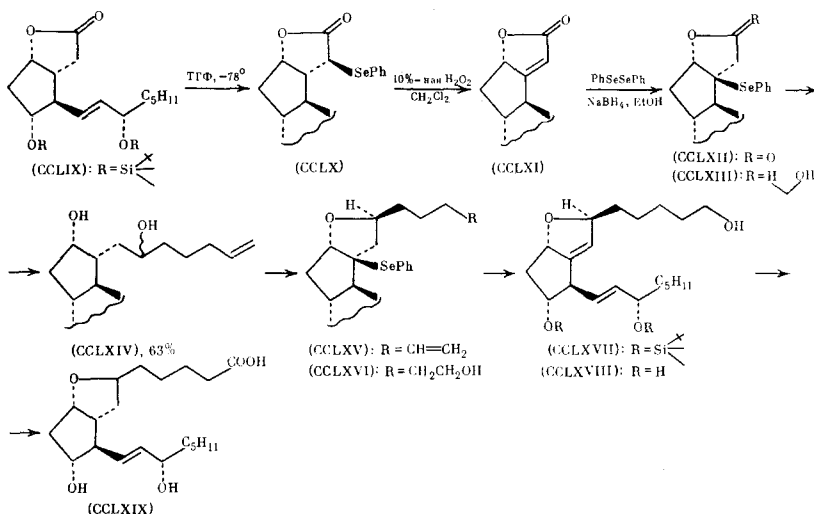
Схема 22



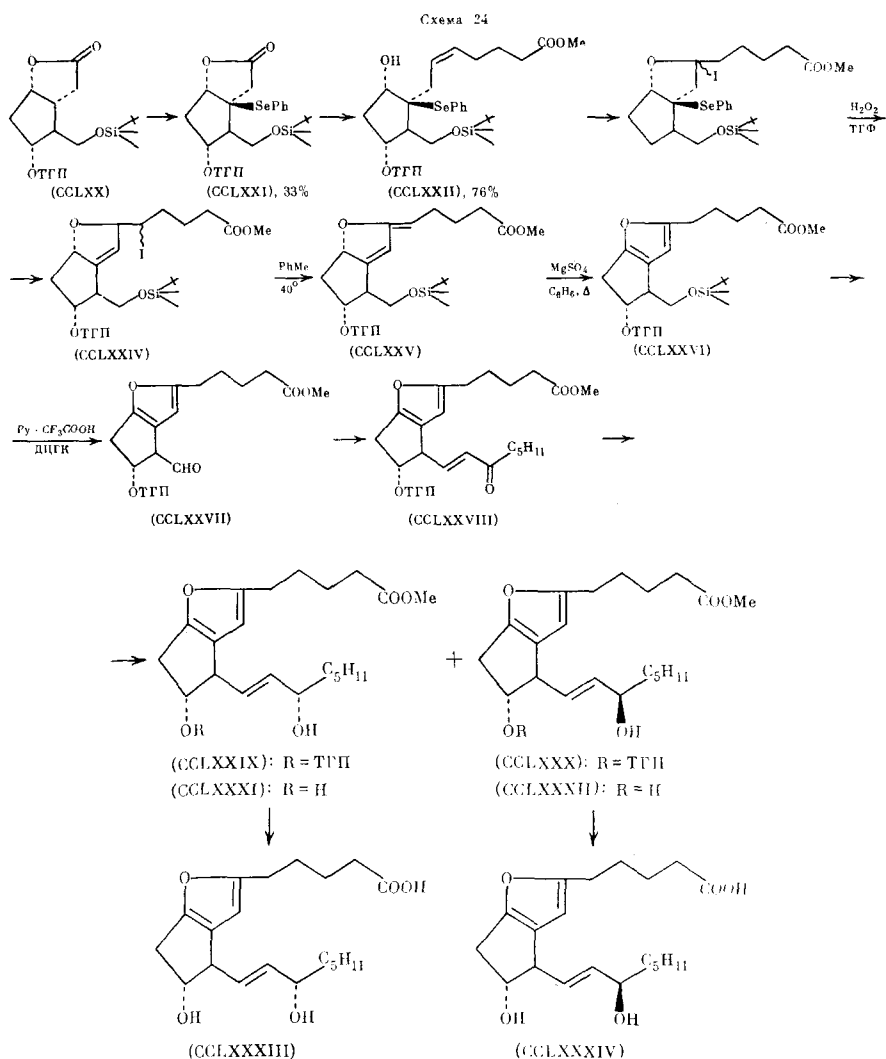
Близкую стратегию, основанную на использовании лактона (CCLIV), применили при получении 6β - Δ^7 -ПГ $_1$ [73].

Описан синтез (6R)- и (6S)- Δ^7 -ПГ $_1$ (CCLXIX) [74], исходя из лактона (CCLIX), реакция которого с диизопропиламидом лития и обработка образующегося енолята PhSeCl дает 7-фенилселениллакton (CCLX) (90%), который через стадию фенилселенокисного элиминирования превращается в α,β -ненасыщенный лактон (CCLXI). Лактон (CCLXI) переводят в 8-фенилселениллакton (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 (Py , 40°) или метансульфонилхлоридом (Et_3N , CH_2Cl_2 , -78°). Превращение (CCLXV) в (6S)- Δ^7 -ПГ $_1$ (CCLXIX) проводят в четыре стадии: 1) гидроборирование (CCLXV) 9-ББН 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 C(1) спирту (CCLXVIII); 4) селективное окисление (CCLXVIII) над Pt/O_2 образует (CCLXIX) (схема 23).

Схема 23



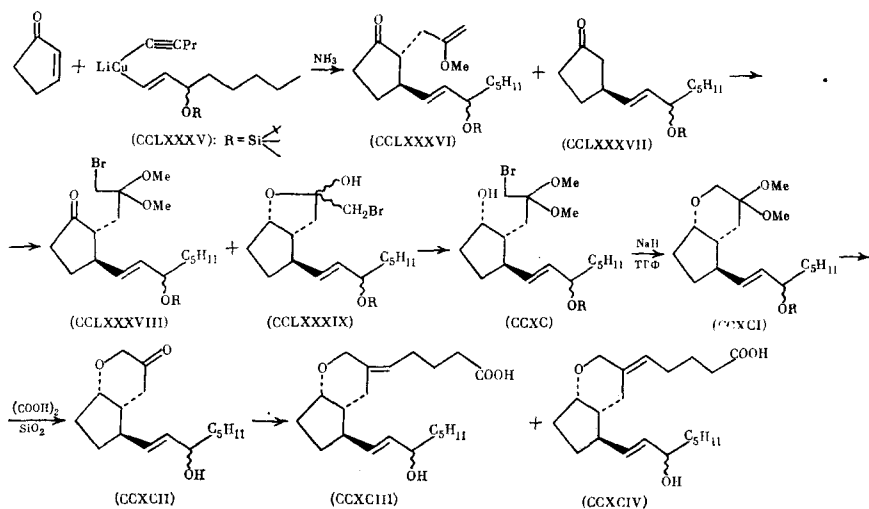
Осуществлен синтез стабильных аналогов ПЦ, имеющих фурановый цикл вместо группировки енольного эфира [75]. Фенилселенирование в α -положение лактона (CCLXX) последовательной обработкой $(\text{MeSi})_2\text{NLi}$ и PhSeCl (ТГФ, -70°), элиминирование фенилселеновой группы в условиях окисления (H_2O_2) и повторное введение фенилселеновой группы (NaHSePh , PhSeSePh , EtOH) дает β -фенилселенолактон (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). Дегидроодеривирование (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 енона (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).



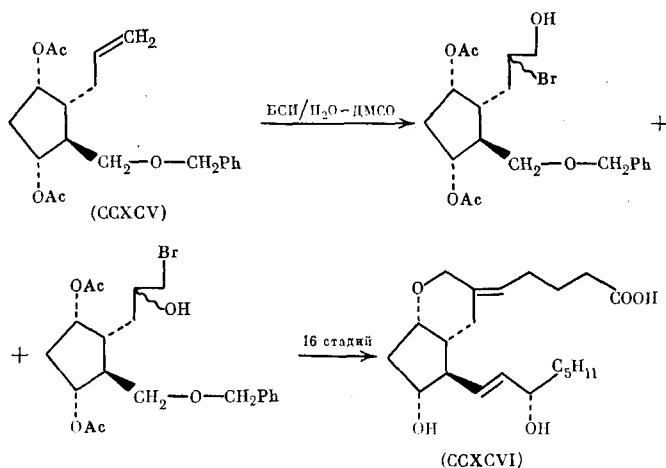
Предложен малостадийный синтез аналогов 11-дезоксигомо-ПЦ. Ключевой стадией этого синтеза является реакция сопряженного при-

соединения органокупрата и алкилирование образующегося енолята [76, 77]. Обработка циклопентен-2-она смешанным купратом (CCLXXXV) и алкилирование промежуточного енолята 2-метоксиаллилбромидом приводит 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

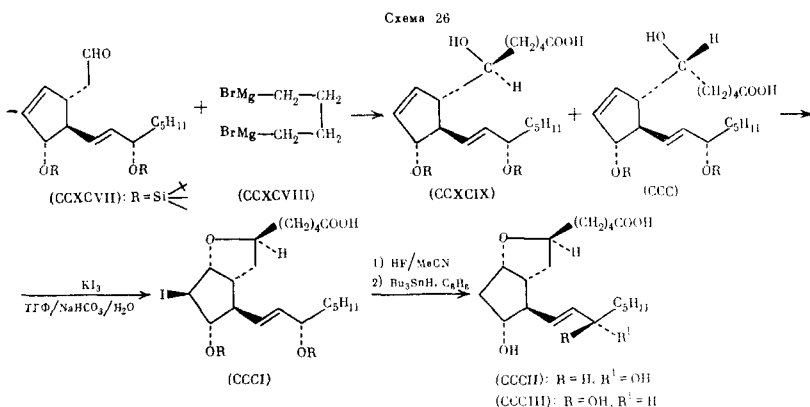


Близкий подход к синтезу гомо-ПЦ (CCXCVI) основан на использовании алкена (CCXCV). Однако на стадии присоединения НОВг по двойной связи, предшествующей циклизации, наблюдается низкая селективность [78].



Осуществлен стереоселективный синтез рацемического 6 β -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) (6 α -ОН) и (ССС) (6 β -ОН). При обработке этой смеси KI₃ получают эфир 10 β -иод (СССI) (34%) и (CCXCIX) (6 α -ОН) (40%).

Соединение (ССХСІХ) отделяют хроматографически, окисляют по Коллинзу и восстанавливают NaBH_4 в смесь (ССХСІХ) и (ССС), которую повторно используют. При обработке (СССІ) HF получают (\pm) -6 β -ПГІ₁ (СССІІ) и (\pm) -6 β -эпи-ПГІ₁ (СССІІІ), которые разделяют хроматографически (схема 26).



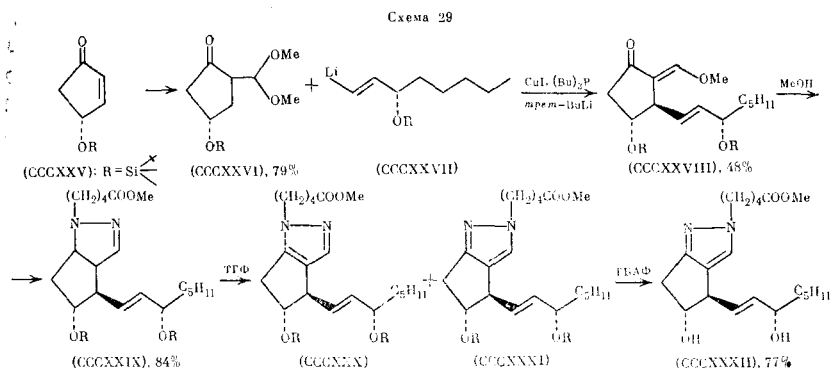
4. Аналоги простаглицлина, у которых О(9)-атом заменен на другие гетероатомы. Аналоги простаглицлина, содержащие дополнительные гетероатомы

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(О)-тиа- Δ^6 -ПГІ₁ (СССХVІІ) был использован новый метод превращения альдегида в ацетиленовое производное через 1-алкенилолово [81]. Исходный альдегид (СССV) получен из хорошо известного лактона (СССІV) в 6 стадий (общий выход 57%). Альдегид превращают в две стадии в производное α -бромалкилолово (СССVІ) (54%). Отщепление HBr в (СССVІ) дает производное винилолово (СССVІІ) с хорошим выходом. Дальнейшая обработка (СССVІІ) приводит к терминальному ацетилену (СССVІІІ) (63%). При конденсации Li-производного (СССІХ) с метиловым эфиром 4-формилбутановой кислоты образуется пропаргильовый спирт (СССХ). Замена ОН-группы в (СССХ) на хлор приводит к (СССХІ), последующая обработка которого три-*n*-бутилоловогидридом дает пропаргилхлорид (СССХІІ). После снятия силильной защиты в (СССХІІ) образуется 9 β -спирт (СССХІІІ), превращение которого в 9 α -тиаацетат (СССХІV) проводят по методу Воланта ((C_6H_5)₃P/диизопропиловый эфир азодикарбоновой кислоты в присутствии тиолуксусной кислоты). Снятие ТГП-группы в (СССХІV) дает (СССХV) (83%), последующий гидролиз которого приводит к тиоэфиру (СССХVІ) (эндоенол, 66%). Щелочной гидролиз (СССХVІ) LiOH в ТГФ-Н₂O, доведение буферным раствором до pH 4,01 ведет к (СССХVІІ) (схема 27).

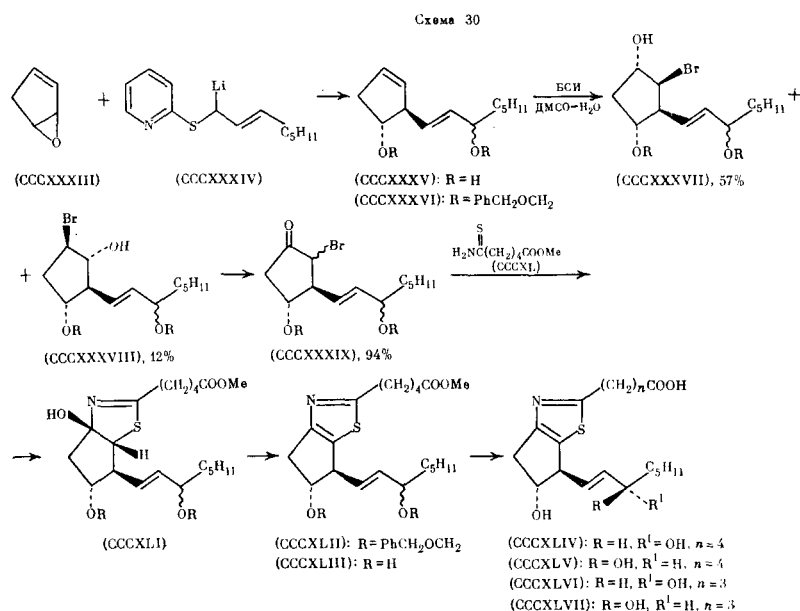
Описан синтез химически стабильного 9(О)-тиа- Δ^6 -ПЦ (СССХХІІ) из лактона Кори (СLСХХ), который обычным путем превращают в дисульфид (СССХХІІІ). Бромирование (СССХХІІІ), обработка ДБУ и снятие защит приводит к равным количествам метиловых эфиров (СССХХІ) и его 15-эпимера. Превращение дисульфида (СССХХІІІ) в сульфенилбромид (СССХІХ) дает начало новой межмолекулярной перегруппировки с образованием галогентиоэфира (СССХХ). При щелочном омылении (СССХХІ) получают (СССХХІІ), который проявил высокую активность в ингибировании агрегации тромбоцитов, сравнимую с активностью 9(О)-тиа-ПЦ [82] (схема 28).

(СССХХХХ), калиевую соль последнего обрабатывают метиловым эфиром 5-нонпентановой кислоты, что приводит к смеси продуктов (СССХХХ) и (СССХХХХ) (1 : 1, 67%). После снятия защитных групп в (СССХХХХ) получают (СССХХХХХ) (схема 29).

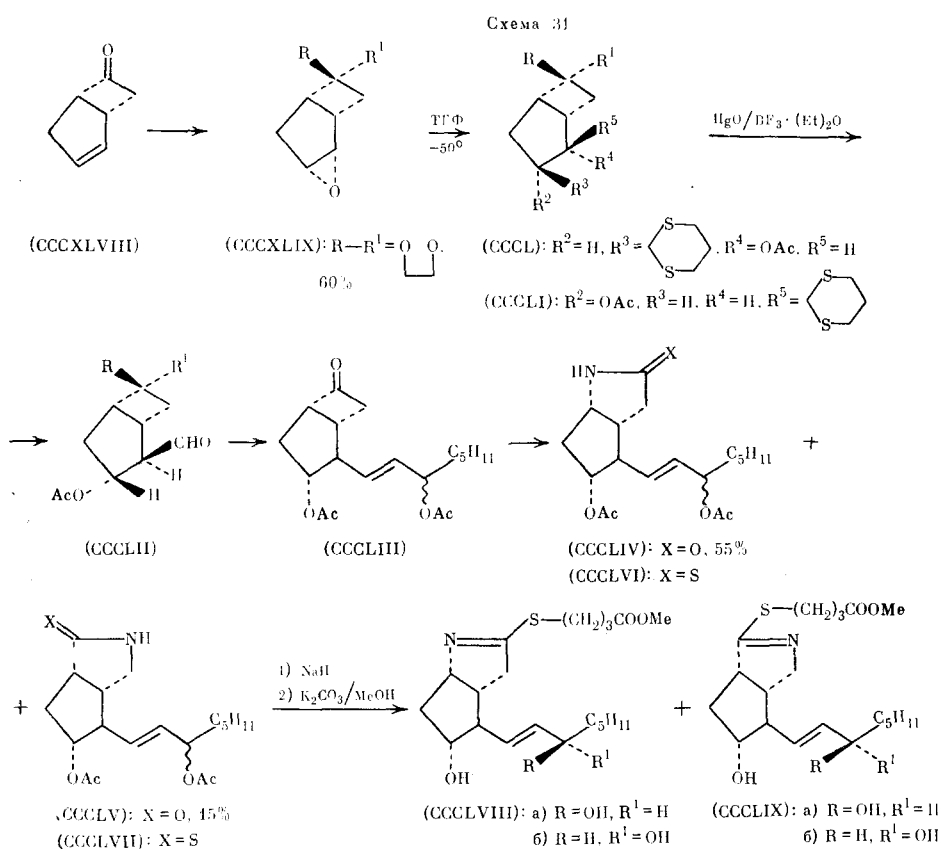


Тиазольные аналоги ПЦ получают из (СССХХХХ), синтезированного раскрытием оксидного кольца в 3,4-оксидоциклопентене (СССХХХХХ) действием литийпроизводного (СССХХХХХ) в несколько стадий [85]. ОН-Группы в диоле (СССХХХХХ) защищают в виде бис-бензоилокси-метиловых эфиров (СССХХХХХ), создающих значительные пространственные затруднения электрофильной атаке на двойную связь в боковой цепи.

Обработка (СССХХХХХ) БСИ дает смесь двух легко разделяемых бром-гидринов (СССХХХХХХ) и (СССХХХХХХ). Окисление основного бром-гидрина (СССХХХХХХ) пиридинийхлорхроматом дает бромкетон (СССХХХХХХ) в виде смеси эписмеров при С(8). Реакция (СССХХХХХХ) с тиамидом (СССХХ) приводит к гидрокситиазолину (СССХХХ), который без выделения обрабатывают комплексом (C₆H₅)₃P с ДЭАДК, получая тиазол (СССХХХ). После снятия защитных групп в (СССХХХ) и щелочного гидролиза диола (СССХХХХ) получают аналог ПЦ (СССХХХХ) и его 15-эпимер (СССХХХХ), которые разделяются хроматографически. Аналогичным образом получают аналог нор-ПЦ (СССХХХХ) и его 15-эпимер (СССХХХХ), исходя из бромкетона (СССХХХХХХ) и производного тиамина, полученного из метилового эфира моноамидоглутаровой кислоты (схема 30).

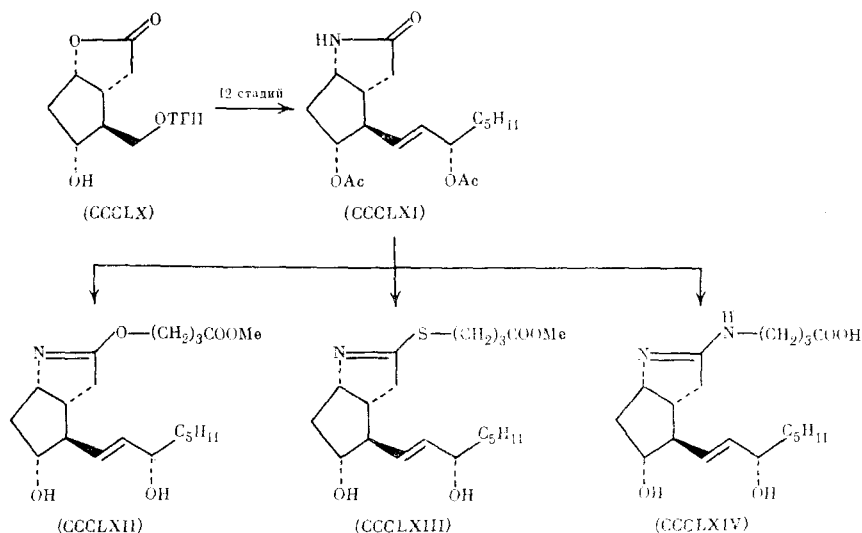


Описан синтез β -тиаимино-ПЦ, где в качестве исходного использовали бицикло [3.2.0] гепт-2-ен-6-он (CCCXLVIII) — промежуточный продукт в синтезе природных ПГ [86]. Кетон (CCCXLVIII) по стандартной методике превращают в кеталь (CCCXLIX), обработка которого 2-ли-этилдитианом с последующим ацилированием 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) *о*-мезитилсульфонилгидроксиламином дает кристаллический лактам (CCCLIV) и изомерный лактам (CCCLV). При нагревании смеси лактамов (P_4S_{10} ·Ру, толуол) получается смесь тиолактамов (CCCLVI) и (CCCLVII) (80%), алкилирование которых этиловым эфиром γ -броммасляной кислоты с последующим гидролизом ацетатных групп приводит к смеси (CCCLVIIIa, б) и (CCCLIXa, б) с общим выходом 64%, легко разделяющихся хроматографически (схема 31).



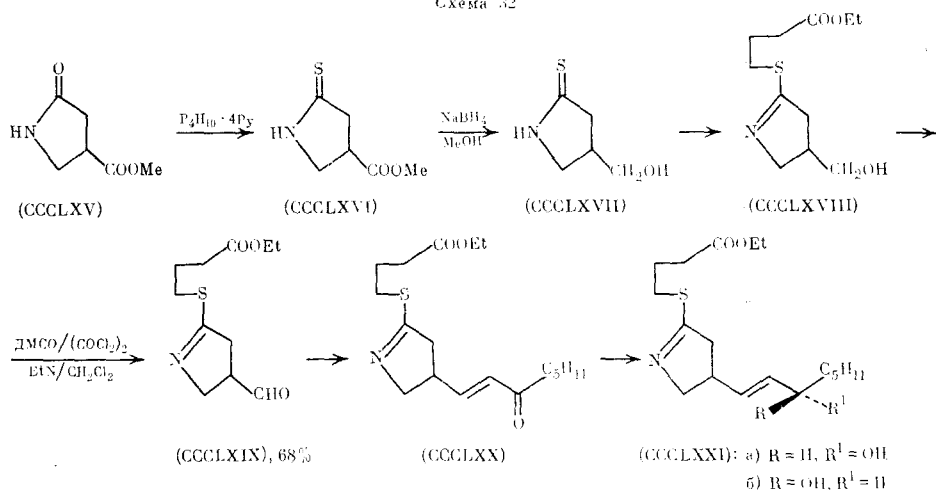
Лактон (CCCLX) может быть превращен в лактам (CCCLXI), который является ключевым синтоном в синтезе 4-окса- (CCCLXII), 4-тиа-9-аза-ПГ₁ (CCCLXIII) и 4,9-диаза-ПГ₁ (CCCLXIV) [87].

Рацемические тиолактамы эфиры (CCCLXXIa, б) получают исходя из 4-метокси-пирролидин-2-она (CCCLXV), через (CCCLXVI) и S-алкилирование тиолактаманого спирта (CCCLXVII) этиловым эфиром ω -броммасляной кислоты до тиаиминоспирта (CCCLXVIII). После окисления OH-группы в (CCCLXVIII) получают альдегид (CCCLXIX), конденсация которого с диметил-2-оксогептилфосфонатом ведет к енону (CCCLXX). Восстановление (CCCLXX) диизоборнилоксиалюминий-



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

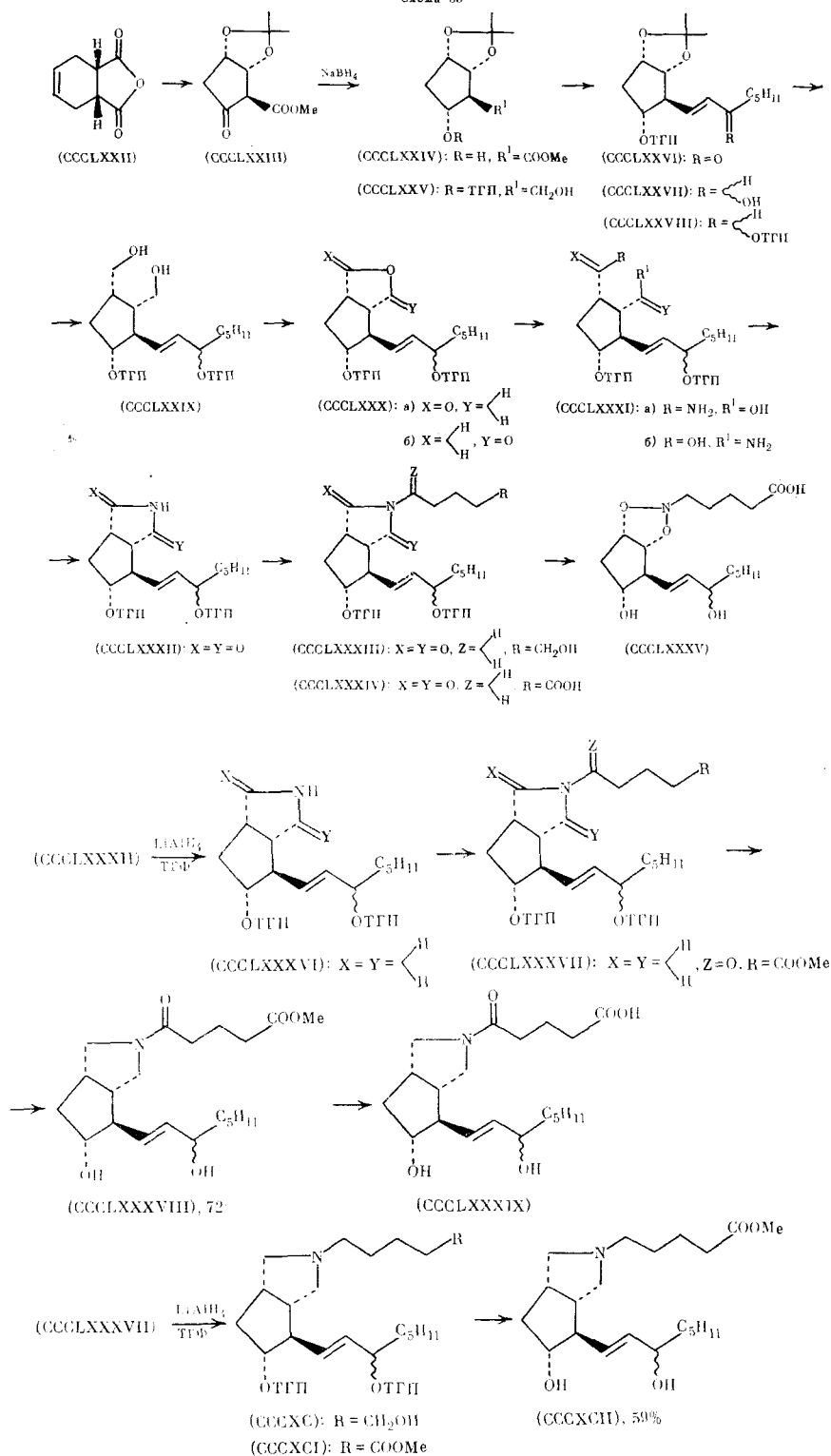
Схема 32



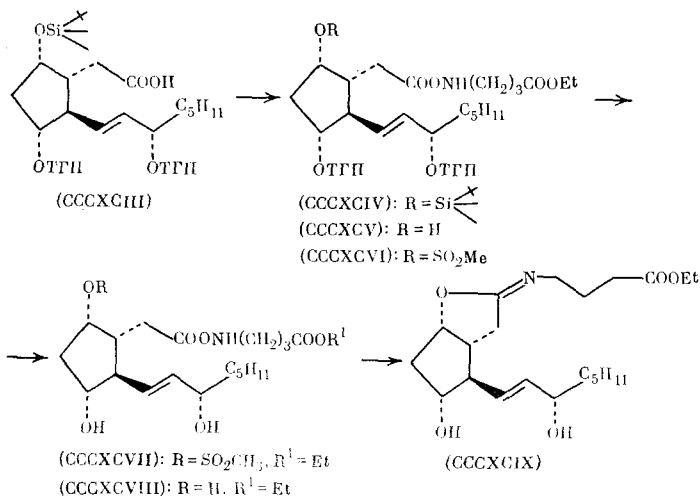
Осуществлен синтез аналогов *dl*-6-аза-6,9-метано-ПГІ, (CCCLXXXV), (CCCLXXXVIII), (CCCLXXXIX), (CCCLXXXII) из ангидрида (CCCLXXII) [89], который в 5 стадий превращают в β-кетозфир (CCCLXXIII). Восстановление кетонной группы позволяет получить (CCCLXXIV). Защита OH-группы в (CCCLXXIV) и восстановление сложнотетраэдрической группы ДИБАГ дает спирт (CCCLXXV), окисление которого в альдегид и последующая конденсация с диметил-2-оксогептилфосфонатом дает енон (CCCLXXVI). Восстановление кетонной группы в (CCCLXXVI) NaBH_4 ведет к смеси C(15)-эписомов (CCCLXXVII), которую без выделения превращают в (CCCLXXVIII), а затем взаимодействием с *n*-толуолсульфонатом пиридиния переводят в диол (CCCLXXIX). Окисление (CCCLXXIX) по Саррету ведет к смеси двух изомерных γ-лактонов (CCCLXXXa, б) (94%), их обработка $(\text{NH}_2)_2$ 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 CH_2N_2 превращают в амидозфир

(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 (CCCXCI), после снятия защитных групп в котором получают (CCCXCII) (схема 33).

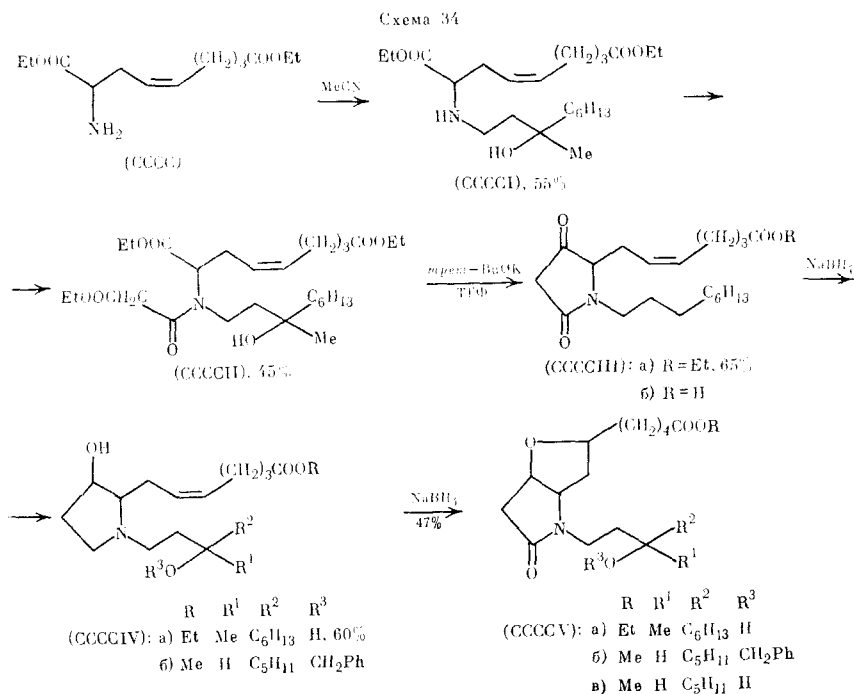
Схема 33



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



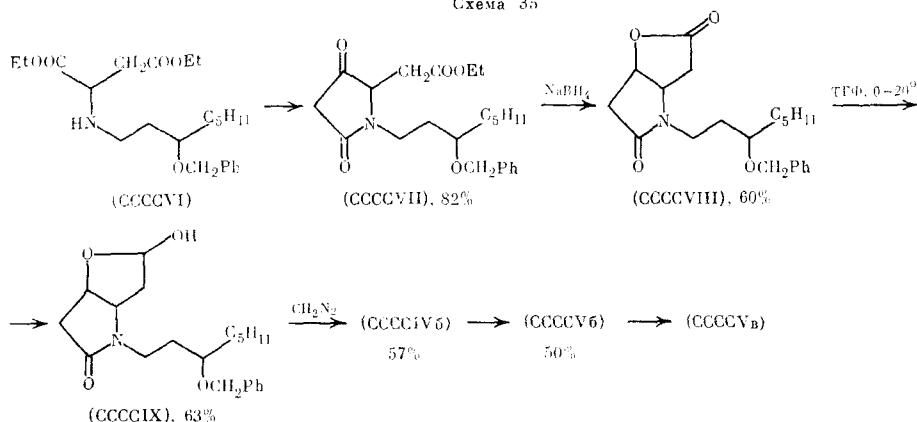
Аналоги 12-аза-ПЦ могут быть получены двумя путями [93]. Первый подход (схема 34) основан на использовании амина (СССС), обработка которого 1-(толуол-*п*-сульфилокси)-3-метилнонан-3-олом при-



водит к (ССССI), ацилирование последнего моноэтиловым эфиром малоновой кислоты дает (ССССII). Циклизация (ССССII) в (ССССIIIa) и обработка безводным $MgSO_4$ приводит к (ССССIIIб). Восстановление (ССССIIIб) и обработка (ССССIVa) трифторацетатом ртути с последующим восстановлением позволяет получить аналог 12-аза-ПЦ (ССССVa).

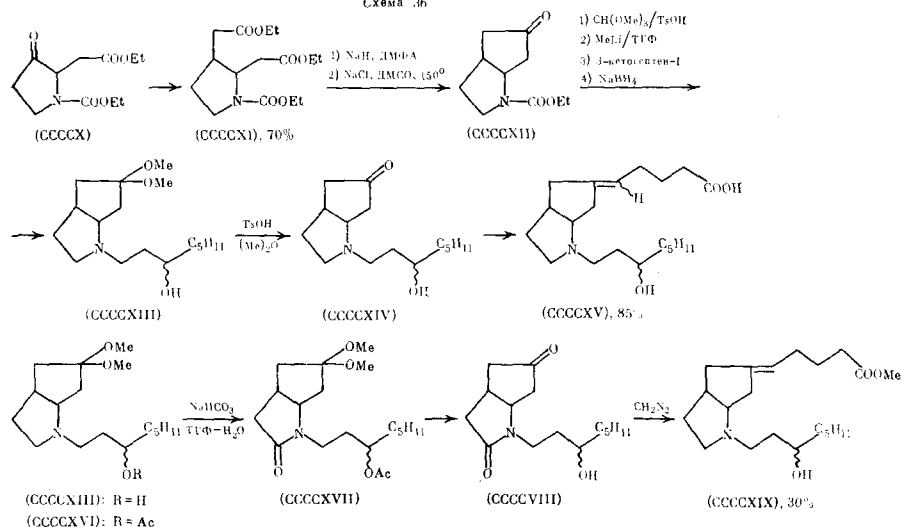
Второй подход (схема 35) включает применение амина (ССССVI), циклизацию которого проводят по методикам, описанным выше. К-Соль (ССССVII) восстанавливают *in situ* до бициклического лактона (ССССVIII). Обработка (ССССVIII) литий-три-*трет*-бутоксIALюминий-гидридом приводит к лактолу (ССССIX), конденсация которого с 4-КБТФ и этерификация дает (ССССIVб). Циклизация (ССССIVб) в (ССССVб) и гидрогенолиз над Pd/C образует аналог 12-аза-ПЦ (ССССVв).

Схема 35



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

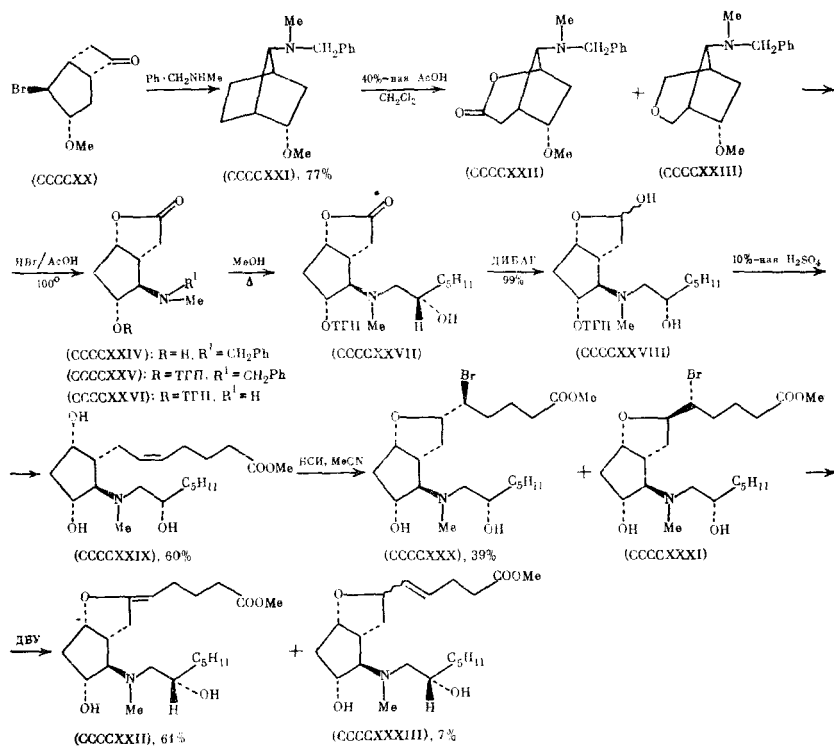
Схема 36



необходимые для превращения пирролидинового кольца в 5-членный лактам. Защита OH-группы в (ССССХIII) и окисление (ССССХVI) БСИ приводит к 3-оксо-(ССССХVII). После снятия защит гидроксикетон (ССССХVIII) конденсируют с фосфораном, получая кислоту, последующая этерификация которой приводит к (ССССХIX).

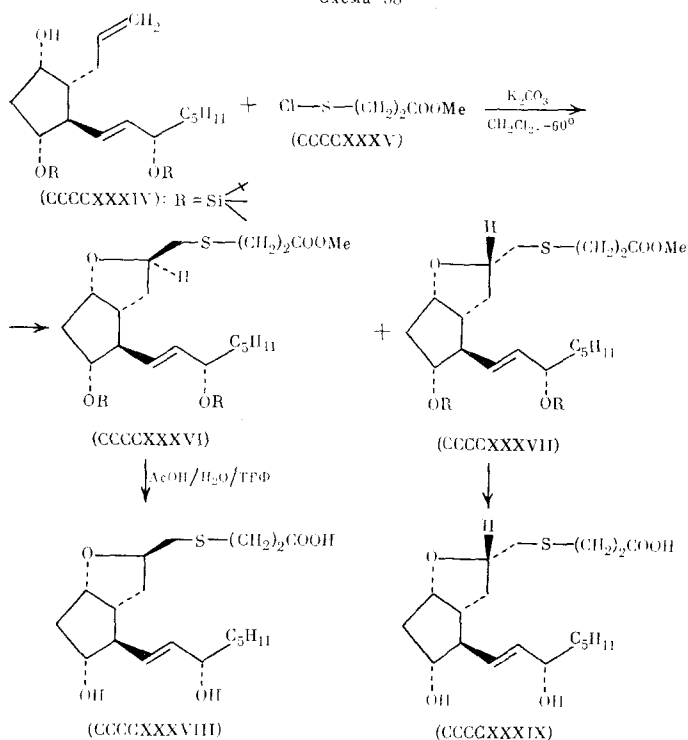
Описан стереоселективный синтез метилового эфира 13-аза-ПЦ в 10 стадий из легко доступного 2-экзо-бром-3-эндо-метоксибицикло[3.2.0]гептан-6-она (ССССХХ) [95], который переводят в (ССССХXI) и окисляют по Байеру—Виллигеру, получая изомерную смесь лактонов (ССССХXII) и (ССССХXIII). Лактон (ССССХXII) выдерживают в смеси кислот, при этом происходит расщепление метилового эфира с одновременной перегруппировкой δ-лактона в γ-лактон (ССССХXIV) (69%). OH-Группу в (ССССХXIV) переводят в защищенный лактон (ССССХXV), далее гидрируют с Pd-катализатором до вторичного амина (ССССХXVI). Введение ω-цепи в амин (ССССХXVI) проводят реакцией с (S)-пентилоксидом. Восстановление лактона (ССССХXVII) до лактола (ССССХXVIII), последующая конденсация его с 4-КБТФ и снятие защит дает триол (ССССХXIX). Гидрохлорид триола (ССССХXIX) превращают в бромэфиры (ССССХХХ) и (ССССХХXI) (эндо:экзо-3:1, 39%). Дегидрогалогенирование обоих изомеров после хроматографического разделения приводит к метилому эфиру (ССССХХXII) и его 4E-изомеру (ССССХХXIII) (схема 37).

Схема 37



Присоединение алкилсульфонилхлорида (ССССХХXV) к спирту (ССССХХXIV) при -60° дает бициклические тиоэфиры (ССССХХXVI) и (ССССХХXVII). Эти диастереоизомеры разделяют хроматографически и превращают после снятия защит и гидролиза в аналоги 4-тиа-ПГI, (ССССХХXVIII) и (ССССХХXIX) (схема 38) [96].

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



существлен синтез КЦ с использованием комплекса родия (I) из ключевого соединения 2-(формилметил)-1-метилциклопентана [100]. Разработан новый вариант синтеза (+)-изокарбацелина из хирального защищенного лактона Кори [101]. Для изучения биологической активности синтезирован 6 α -карба-ПГ₁, из (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-7,7-этилендиокси-3-(ТГП-окси)-2-формилбицикло[3.3.0]октана [102]. Предложен синтез 13-тиа-КЦ [103]. Цианкарбацелины 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 (5*E*)-и (5*Z*)-(\pm)-КЦ из циклопентан-2-ен-1-она [105]. Разработан синтез нативного (+)-9(О)-метано-ПЦ из рацемического (1*S**,5*R**)-3-оксо-7,7-этилендиоксибицикло[3.3.0]октана [106]. Описан простой синтез 13,14-дидегидро-6,9 α -метано-ПЦ через этиленкеталь 3-оксотрицикло[4.3.0.0^{2,4}]нонан-8-он [107]. Синтезирован новый аналог КЦ — 4,4,5,5-тетрагидро-9(О)-метано- $\Delta^{6(9\alpha)}$ -ПГ₁, используя как ключевую стадию региоконтролируемое раскрытие β -пропилолактона реакцией с диалкилалюминийацетимидом [108]. Предложен новый синтез (+)-6 α -КЦ из *цис*-бицикло[3.3.0]октан-3,7-диона [109]. Осуществлен синтез метилового эфира (\pm)ПГ₁ и его 15-эпимера из производных 2-(циклопент-2-енил)-1-(2-оксоциклопентил)этанола [110]. В связи с интересом к антинеопластическим 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 - оксацикло[3.3.0]-октана [112]. Созданы схемы синтеза имидазолиновых, фурановых, тиофеновых и пиррольных аналогов ПЦ [113, 114].

ЛИТЕРАТУРА

1. Ажгихин И. С. Простагландины. М.: Медицина, 1978.
2. Moncada S., Gryglewski R. J., Bunting S., Vane J. R. Nature, 1976, v. 263, p. 663.
3. 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., Mizesak 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., Bunling 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., Latimer 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. Prostacyclin. 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., Közmöczy 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. Shimofuji 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., Adaihan 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 Y., 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. Chem.*, 1978, v. 43, p. 2102.
63. Baraldi P. G., Barroo 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., Körmöcz 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., Graber 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., Suguiwa 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., Baggailey K. H., Green G. R., Jennings L. J. A., Tyrrell A. W. R. *Tetrahedron Letters*, 1981, v. 22, p. 253.
94. Wang C. L. *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. Парее О., Пальс А., Лыхмус М., Вялимяз Т., Ляхе Л., Лонн 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.

Всесоюзный научно-исследовательский
институт технологии кровезаменителей
и гормональных препаратов, Москва