

УДК 547.66

СИНТЕЗ ПРОСТАГЛАНДИНОВ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ ЦИКЛОПЕНТАНА

Долбровский В. А., Фонский Д. Ю., Мионов В. А.,
Кочергин П. М.

Рассмотрены достижения в области синтеза простагландинов на основе производных цикlopентана.

Библиография — 129 ссылок.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	689
II. Синтез простагландинов	691

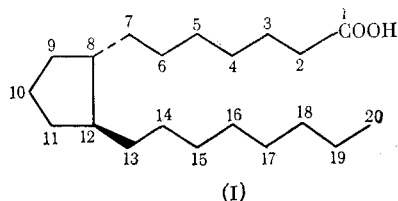
I. ВВЕДЕНИЕ

Простагландины (ПГ) — биологически активные вещества, обладающие чрезвычайно широким спектром действия. В настоящее время изучается влияние ПГ на гладкую мускулатуру различных органов, гормоноподобное и антигормональное действие [1, 2] и др. Терапевтический эффект этих соединений достигается при применении их в весьма малых количествах, порядка нанограммов. Это обуславливает использование ПГ как перспективных лекарственных препаратов для целей медицины (кардиология, гастроэнтерология, акушерство, гинекология и др.), животноводства (регуляция репродуктивной функции животных). ПГ и их основные предшественники — полиненасыщенные жирные кислоты (эйкозатетраеновая, эйкозатриеновая) содержатся во всех тканях млекопитающих, но, как правило, в весьма малых количествах. Наибольшим содержанием ПГ характеризуется семенная жидкость млекопитающих и человека. Так, в семенной жидкости человека общее содержание ПГ составляет в среднем 213—240 мкг/мл и изменяется в зависимости от возраста и состояния здоровья. В семенной жидкости барана содержится около 50 мкг/мл ПГ. Простагландины найдены в предстательной железе, яичниках, мозговой ткани, слизистой оболочке желудка и кишечника, селезенке, почках, печени, поджелудочной железе, радужной оболочке глаза [3], однако в концентрации во много раз меньшей, чем в семенной жидкости барана и человека, поэтому такие ткани не могут служить источником значительных количеств чистых препаратов ПГ.

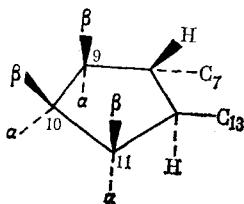
Основным природным источником ПГ являются их близкие предшественники, содержащиеся в горгониевом коралле — *Plexure homomalla* в необычайной концентрации — 2,6 масс. % на сухую массу [4].

Потребность в значительных количествах ПГ, необходимых для экспериментальных и клинических исследований, подхлестнутая высокой ценой препаратов (до 3000 долларов за 1 г), способствовала интенсивной разработке методов выделения и очистки ПГ, а также послужила толчком для поисков методов синтеза ПГ или их аналогов.

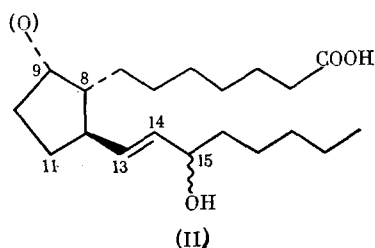
ПГ представляют собой производные гипотетической простановой кислоты (I), C(8)—C(12) — атомы которой включены в цикlopентановое кольцо (ЦПК).



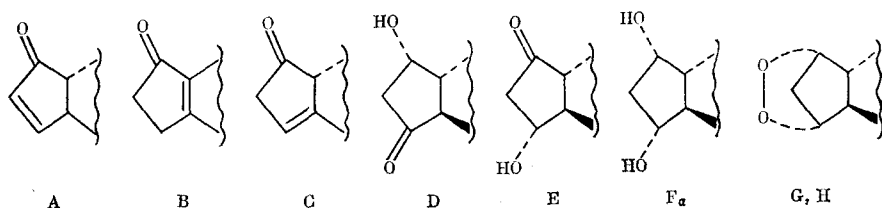
Заместители (ЦПК) обозначаются буквой α , если они находятся с той же стороны от плоскости кольца, что и углерод в положении 7, и буквой β , если с другой:



Боковая цепь C(1)—C(7), заканчивающаяся карбоксильной группой, условно обозначается как α -цепь (или верхняя цепь), она лежит за плоскостью ЦПК. Все ПГ характеризуются наличием кислородной функции (ОН или C=O) при C(9), гидроксильной группы при C(15) и *транс*-двойной связью между C(13) и C(14).



В зависимости от количества и типа кислородосодержащих функций, от степени насыщенности ЦПК и положения двойной связи в нем, ПГ подразделяют на группы, обозначаемые латинскими буквами A, B, C, D, E, F, G и H:



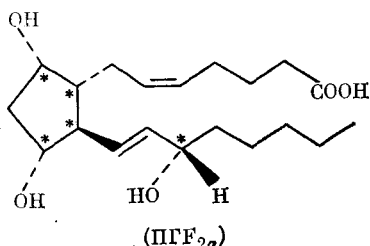
Степень ненасыщенности, т. е. число двойных связей в молекуле ПГ (в боковых цепях), обозначается соответствующими цифрами: например, ПГЕ₁ имеет только одну C(13)—C(14)-*транс*-двойную связь, ПГЕ₂ имеет дополнительную *цис*-двойную связь в положении C(5)—C(6), ПГЕ₃ характеризуется наличием третьей *цис*-двойной связи в положении C(17)—C(18). Аналогичные двойные связи встречаются и у ПГ других групп. Вследствие асимметрии молекулы ПГ существуют в нескольких изомерных формах. У природных ПГ гидроксильные группы в положениях C(9), C(11), C(15) всегда имеют α -конфигурацию (ПГ группы F могут существовать в двух изомерных формах относительно гидроксильной группы при C(9) — α и β , которые всегда указываются после цифры). В природе встречаются только изомерные α -формы ПГЕ_{1, 2, 3α}. ПГ группы E и F обычно называют «основными» или «первичными». В чистом виде ПГ представляют собой бесцветные кристаллические порошки, хорошо растворимые в органических растворителях.

В случае химической модификации основной молекулы ПГ той или иной группы, сопровождающейся укорочением алкильной цепи, к названию ПГ добавляют приставку «нор»: нор — укорочение цепи на 1 метильную группу, динор — на 2 метильных группы, тринор — на три и т. д. с указанием номера недостающей метильной группы. При удлинении алкильных цепей к названию ПГ добавляют приставку «гомо», одновре-

менно указывая число новых метильных групп (гомо-, дигомо-, тригомо- и т. д.) и номер углеродного атома, к которому метильная группа присоединена.

II. СИНТЕЗ ПРОСТАГЛАНДИНОВ

После того как была установлена структура ПГ [5], синтез этого класса гормонов вызвал большой интерес у химиков-синтетиков. Полный синтез природных ПГ представляет значительные трудности не столько из-за лабильности соединений, сколько из-за сложности их химического строения. ПГ могут содержать в своей молекуле до пяти асимметрических центров, четыре из которых находятся в протаноидном ядре, а один в боковой цепи при С(15)-атоме, поэтому главной проблемой в полном синтезе ПГ является стереоспецифическое построение этих асимметрических центров. Таким образом, стереоконтролируемые синтезы природных ПГ, в основном, многостадийны, а выходы конечных продуктов сравнительно невелики.



Анализ литературы позволяет разбить методы синтеза ПГ на три основные группы:

1. Синтез ациклических длинноцепочечных соединений, в которых ЦПК замыкается на одной из последних стадий.

2. Синтезы ПГ на основе производных циклопентана.

3. Ферментативный синтез на основе полиеновых кислот (биосинтез).

Возрастающий интерес ко второй группе методов объясняется, с одной стороны, относительной доступностью исходных производных циклопентанов, а с другой — сравнительной простотой дальнейшей достройки молекулы ПГ. Однако многочисленные работы в данной области практически не систематизированы и не обобщены. Монография Митра [6] посвящена синтезу ПГ или их аналогов безотносительно использования функционально замещенных циклопентанов¹; обзор [7] касается синтеза гетероциклических аналогов ПГ. В книге [3] синтезу ПГ уделено лишь небольшое внимание. В 1980 г. вышел обзор, касающийся стереического контроля в синтезе ПГ на основе бициклических и трициклических интермедиатов [8]. В связи с этим мы сочли целесообразным рассмотреть важнейшие работы по синтезу ПГ на основе производных циклопентана.

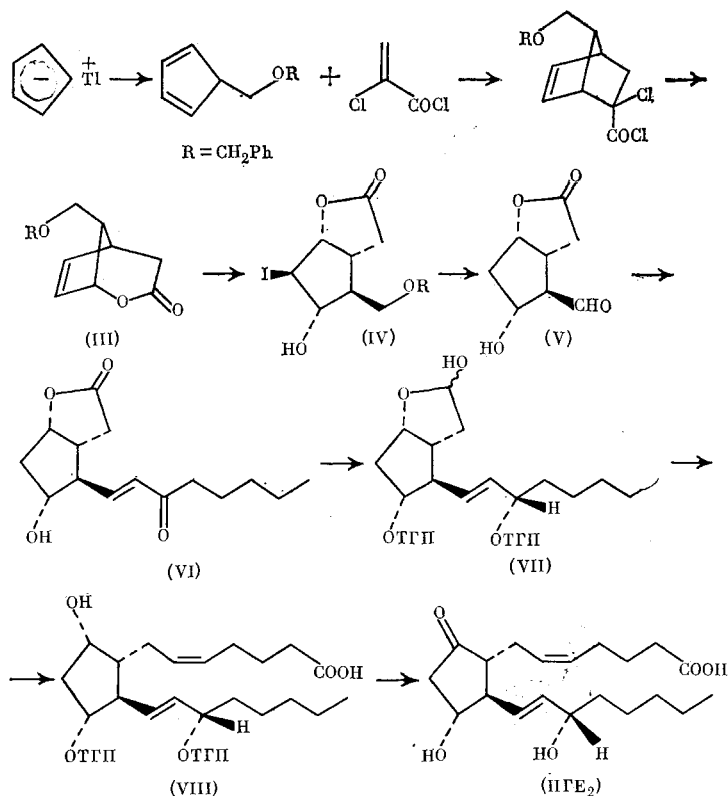
1. Синтез на основе бициклических соединений

Одним из наиболее существенных достижений в области синтеза ПГ является введение в практику синтеза бициклических соединений, которые позволяют далее легко переходить к полному синтезу ПГ или их аналогов. Ключевым соединением в этих синтезах служит альдегидолактон (V), известный в литературе как «альдегид Кори». На схеме 1 приводится один из способов синтеза этого соединения [9—12] из циклопентадиенилталля. Продукт взаимодействия последнего с хлорметилбензиловым эфиром конденсируют с диенофилом-хлорангидридом 2-хлоракриловой кислоты и получают соответствующее бициклическое соединение, которое далее серией реакций переводят в 2-оксацикло[3.2.1]нонан (III), после гидролиза (III) и последующей обработки триодатом калия образуется иодлактон (IV). Это соединение обладает необходимой

¹ См. также Bindra J. S., Bindra R. Prostaglandin Synthesis. New York — San Francisco — London: Academic Press, 1977.

конфигурацией всех ядерных центров. Его ацилирование, дейодирование и превращение гидроксibenзильной группы в альдегидную приводит к альдегидолактону (V), который далее конденсируют по Виттигу с соответствующим фосфораном с образованием (VI). С(15)-кетогруппа была стереоспецифически восстановлена и после превращения лактона в лактол (VII) α -цепочка была введена по реакции Виттига. Мягкий гидролиз эфирной группы привел к промежуточному соединению (VIII). После окисления гидроксильной группы при С(9) в (VIII) и снятия тетрагидропиранильной защиты (ТГП) был выделен ПГЕ₂. Переход от (VIII) к ПГЕ₁ был осуществлен гидрированием (VIII) над палладиевым катализатором.

Схема 1

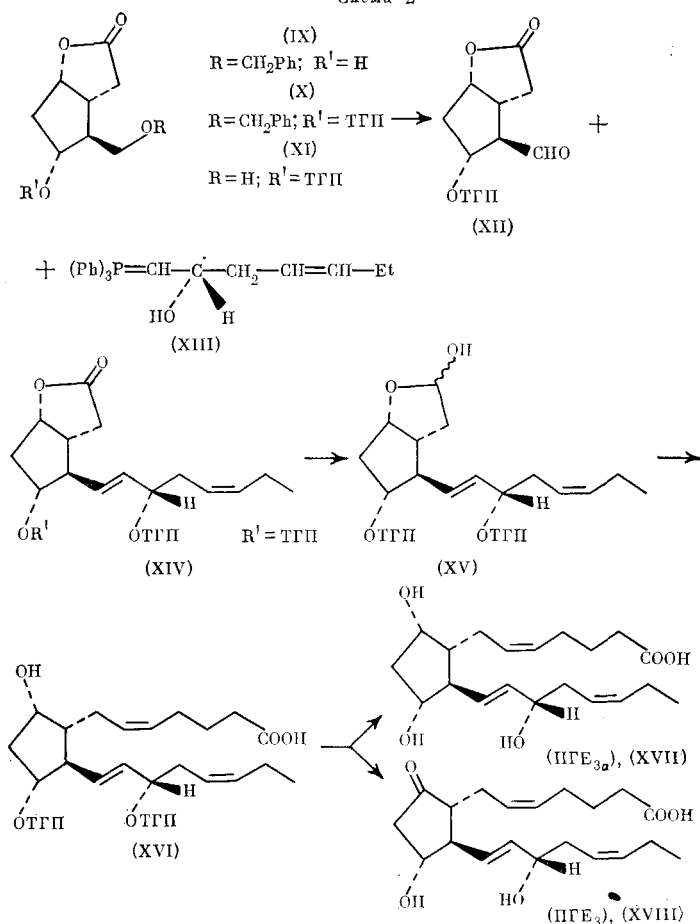


Альдегид Кори и его различные модификации [13—18] стали ключевыми соединениями в различных синтезах ПГ. Так, первый синтез оптически активных ПГЕ₃ и ПГФ_{3 α} был проведен исходя из оптически активного гидроксилактона (IX) (схема 2). Переход от лактона (IX) к альдегиду (XII) осуществлен после защиты гидроксильной группы ТГП, гидрированием над Pd/C и окислением по Коллинзу (2C₅H₅N·CrO₃ в CH₂Cl₂) образующегося спирта. Конденсацией с (S)-(+)-фосфониевой солью (XIII) альдегид (XII) стереонаправленно превращался в ненасыщенный спирт (XIV). Аллильный спирт (XIV) после превращения в бис-ТГП-производное восстанавливали диизобутилалюминий гидридом (ДИБАЛ) до лактола (XV). Верхняя цепь (XVI) была построена стереоспецифично по реакции Виттига между лактолом (XV) и 5-трифенилфосфонвалериановой кислотой. Снятие ТГП-защиты и кислотный гидролиз дает ПГФ_{3 α} (XVII) ([α]_D²⁶ + 29,6°). Окисление (XVI) реагентом Джонса (хромовая кислота — ацетон) с последующим снятием ТГП-защиты и хроматографическим разделением приводит к ПГЕ₃ (XVIII) ([α]_D²⁴ — 48,9).

Аналогично были получены из лактона (XII) ПГЕ₁ и ПГФ_{1 α} [20, 21].

После успешного синтеза ПГ с использованием альдегида Кори были предприняты поиски новых методов синтеза ключевых соединений, исхо-

Схема 2

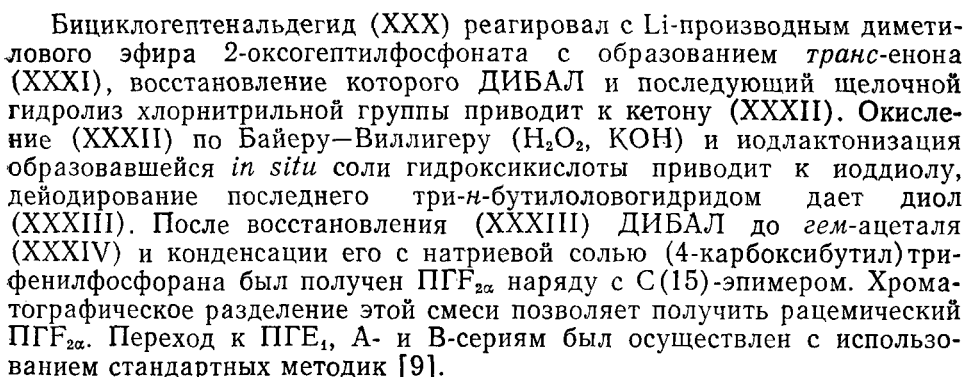


дя из доступных реагентов, позволяющих легко переходить к полному синтезу ПГ. Так, Кори с сотр. [22] использовали как ключевое соединение 6-метоксибицикло[3.1.0]гексен-2 (XIX) в синтезе PGE_2 и $PGF_{2\alpha}$ (dl), которое получали конденсацией α, α -дихлорметилового эфира с циклопентадиеном в виде смеси *эндо*- и *экзо*-форм (4 : 1) (схема 3). Кипячение смеси (4 : 1) с дихлорацетхлоридом в избытке триэтиламина приводит к трициклическому кетону (XX), при дехлорировании которого цинковой пылью в ледяной уксусной кислоте с последующей обработкой (XXI) трибромидом бора в CH_2Cl_2 образуется *эндо*-циклопропанол (XXII). Окисление (XXII) раствором H_2O-CH_3COOH, H_2CrO_4 и $Ce(NH_4)_2(NO_3)_6$ ведет к смеси трех продуктов, один из которых является желаемым гидроксильным альдегидом (XXIII). Альдегид (XXIII) довольно неустойчив, поэтому его сразу же конденсируют с натрийпроизводным 2-оксогептилфосфоната и получают смесь продуктов, из которой лактон (XXIV) выделяют хроматографическим путем. Далее лактон (XXIV) переводили в ацетатное производное и превращали в PGE_2 и $PGF_{2\alpha}$ по известным методикам.

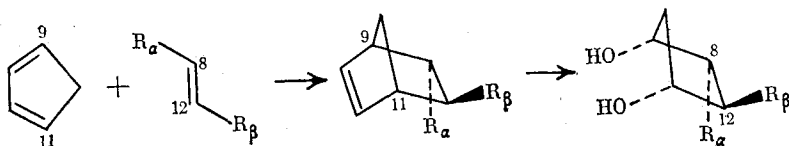
По аналогичной схеме синтезирован 11-дезоксипро- PGE_1 реакцией 2-(6'-метоксикарбонилгексил)циклопентон-2-она-1 с диметилсульфуранилиденацетатом [23, 24].

Однако окислительное раскрытие циклопропанола (XXII) в альдегид (XXIII) проходит с низким выходом, поэтому Кори и сотр. [25] разработали новый подход к синтезу $PGF_{2\alpha}$ через эпоксидирование ненасыщенных бициклических производных циклопентанона с последующим региоселективным раскрытием оксидного кольца под действием литиевого производного винилсульфида $MeS-CH_2-CH=CH-SMe$ (β -нукле-

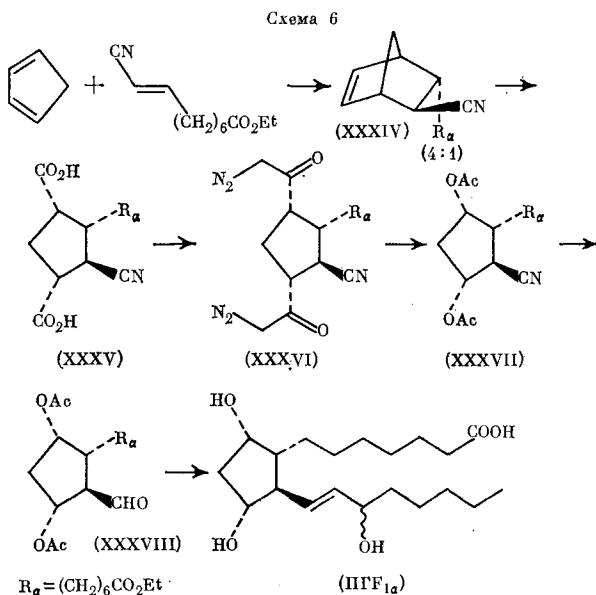
Альтернативный синтез ПГФ_{2α} основан на использовании ацетоксифульвена в качестве исходного соединения [27–31] для получения ключевого соединения (XXX) по схеме 5:



695

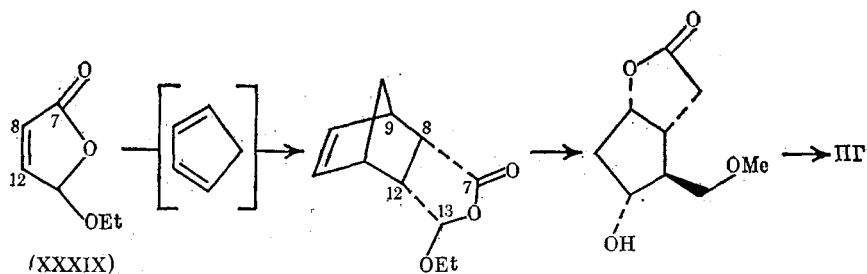


Одним из примеров такого подхода является синтез ПГF_{1α} [32] (схема 6).

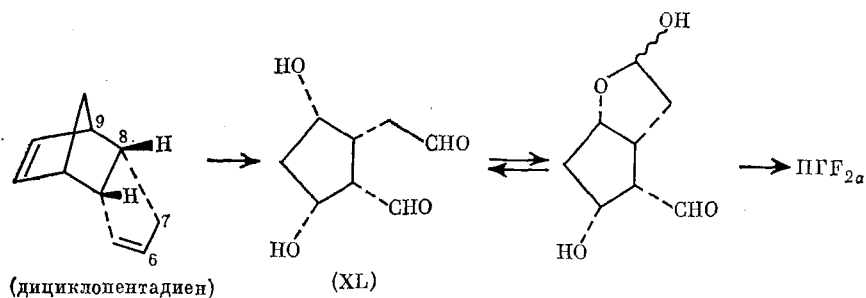


Реакция Дильса — Альдера между 9-этоксикарбонилнонен-2-*транс*-нитрилом, полученным известным методом в четыре стадии из диэтилового эфира пробковой кислоты, с цикlopentadiеном при 150° в автоклаве, приводит к смеси *экзо*-(XXXIV) и *эндо*-2-циан-3-(6'-этоксикарбонилгексил)бицикло[2.2.1]гептена-5 в соотношении 4 : 1, разделенную хроматографией на силикагеле (СГ). Озонолиз *экзо*-(XXXIV) и последующее окислительное разложение озонида водным раствором надмуравьиной кислоты дал 2-β-(6'-этоксикарбонилгексил)-3,5-дикарбокси-1α-цианциклопентан (XXXV). Обработка последнего фосгеном в смеси ДМФА — бензол привела к дихлорангидриду, который после обработки раствором диазометана в эфире образовывал соответствующий *бис*-дiazокетон (XXXVI), превращенный действием 48%-ной HI в 2-β-(6'-карбэтоксигексил)-3,5-диацетил-1α-цианциклопентан (XXXVII). Окисление (XXXVII) *m*-Cl-C₆H₄CO₂H в CHCl₃ дает 2-β-(6'-карбэтоксигексил)-3,5-диацетокси-1α-формилциклопентан (XXXVIII), который далее вводили в реакцию с Bu₃P=CH—CO—(CH₂)₄Me, продукт конденсации разделяли хроматографически, восстанавливали C=O при C(15) натрийборгидридом, снимали ацетатную защиту путем гидролиза и получали ПГF_{1α}.

Следует отметить, что этот подход [32—38] к синтезу ПГ обладает существенным недостатком, так как реакция между цикlopentadiеном и соответствующим *транс*-олефином образует смесь *экзо*- и *эндо*-аддуктов, разделение которых создает дополнительные трудности. Однако использование в качестве диенофила (XXXIX) (псевдоэфира-β-формилакрилового эфира) в реакции Дильса — Альдера с цикlopentadiеном приводит исключительно к *эндо*-изомеру [39, 40].

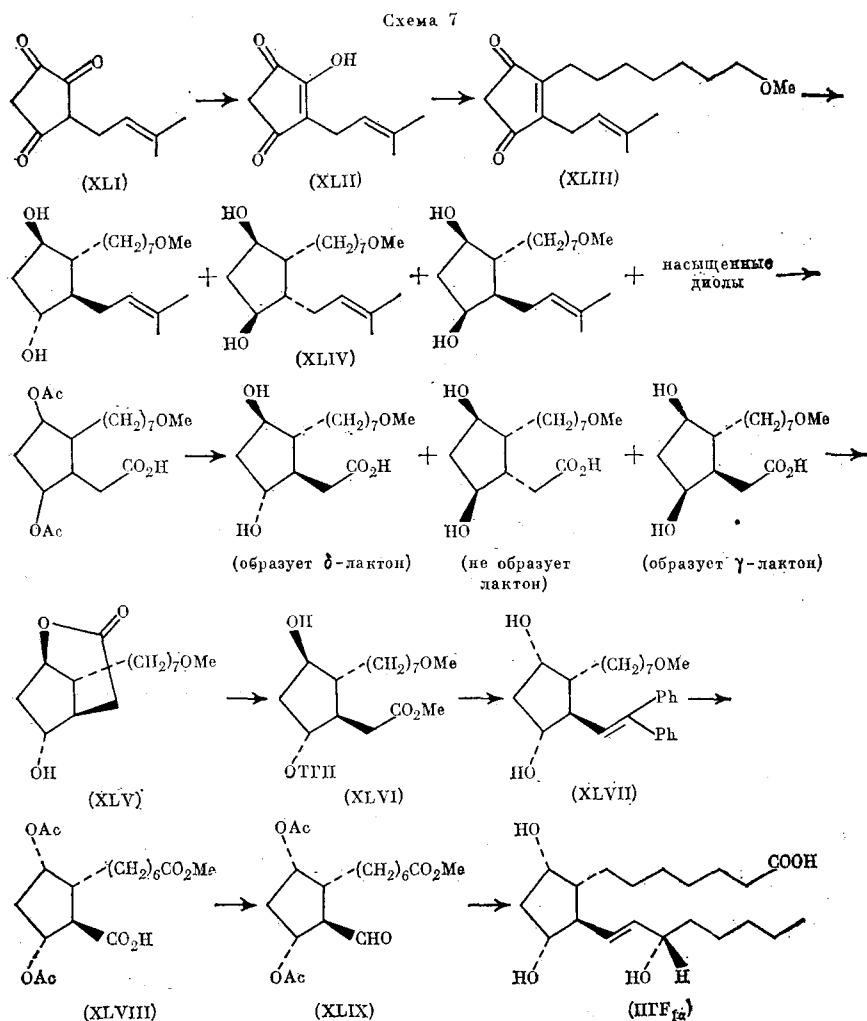


Осуществлен интересный тринадцатистадийный стереонизбирательный синтез $\text{PGF}_{2\alpha}$, где ключевым соединением является интермедиат Тернера (XL), который получали из легкодоступного *эндо*-дициклопентадиена последовательным окислением [41, 42].



Однако в этом случае не следует проводить реакцию Дильса — Альдера с симметрично замещенными диенофилами. Цикlopентеновое кольцо в дициклопентадиене служит источником одной или двух альдегидных групп, необходимых для дальнейшего построения соответственно α - и β -цепей ПГ.

Можно применять также 3-алкилциклопентан-1,2,4-трионы, однако в ограниченной степени, так как в этом случае синтез многостадийен [43—48]. Так, осуществлен синтез (*dl*) $\text{PGF}_{1\alpha}$ (схема 7). 3-(3-Метилбутен-2-ил)-5-(этоксикарбонил)циклопентантрион-1,2,4 (XLI) получают циклизацией двух молекул 6-метилгептен-5-она-2 и четырех молекул $(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$. Последовательная обработка щелочью и кислотой дает (XLII), ацетилизация которого ортомуравьиным эфиром и последующая конденсация с 7-метокси-1-гептилмагнийбромидом приводит к диону (XLIII). Последний восстанавливают сначала Zn/HOAc , а затем Li/NH_3 и получают смесь диолов, каталитический гидрогенолиз которой давал соответствующие цикlopентандиолы (XLIV). Обработка диолов (XLIV) уксусным ангидридом и окисление смеси KMnO_4 и NaIO_4 приводило к соответствующим диацетатам кислот, гидролиз которых дал диолы. Последние превращались в δ -лактон (XLV) при обработке TsOH . В δ -лактоне (XLV) OH -группу при C(11) защищали ТГП, после чего проводили щелочной гидролиз и обрабатывали эфирным раствором диазометана. В полученном эфире (XLVI) защищали OH -группы при C(9), в виде ацетата конденсировали его с фенилмагнибромидом и при подкислении получали диол (XLVII). После защиты гидроксигрупп (XLVII) уксусным ангидридом, расщепляли метоксигруппу до гидроксигруппы посредством трибромистого бора, последующее окисление которой RuO_4 — NaIO_4 и этерификация диазометаном приводили к эфирокислоте (XLVIII). Восстановление карбоксильной группы дибораном и последующее окисление по Коллинзу давало нужный альдегид (XLIX), конденсация которого с соответствующим фосфонатом, восстановление $\text{C}=\text{O}$ -группы при C(15) $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ и кислотный гидролиз давали $\text{PGF}_{1\alpha}$.

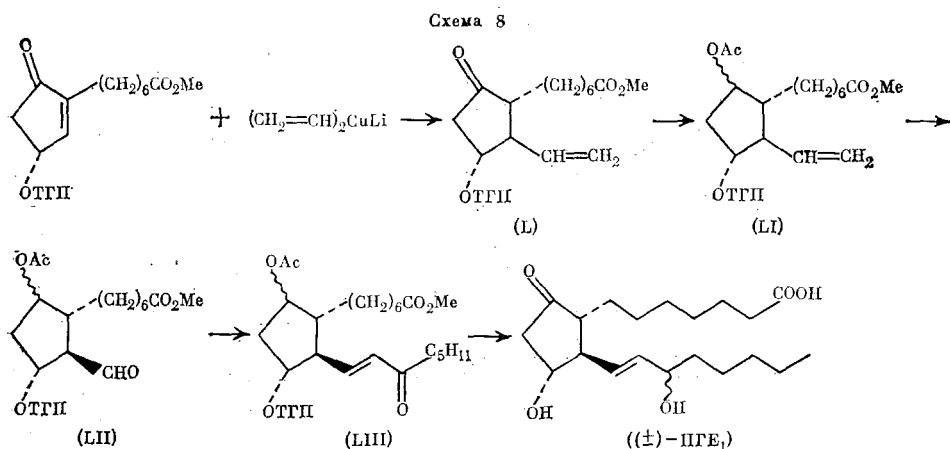


2. Синтез через сопряженное присоединение органометаллических производных

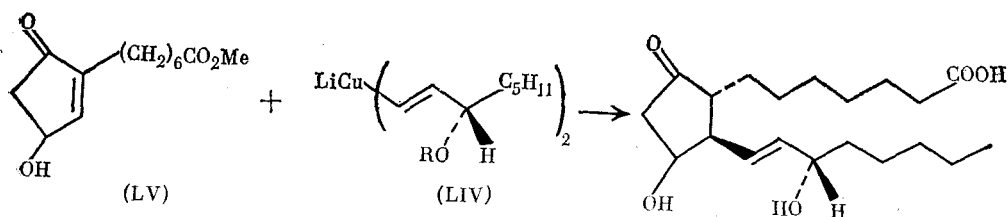
В последнее время достаточно широко используется метод 1,4-присоединения органометаллических реагентов к 2-алкил-4-алкоксикиклопентен-2-енонам, позволяющим легко переходить к полному синтезу ПГ. Присоединение дивинилкупратов к замещенным циклопентенонам изучено независимо двумя группами исследователей [49, 50]. Метод находит широкое применение при использовании различных растворимых комплексов иодидов меди. Этот подход также дает возможность развить пути синтеза 4-алкоксикиклопентенонов. По этому методу получены (±)-ПГЕ₁, (±)-11-дезоксипГЕ₁, F_{1α} и F_{1β} и (±)-9-кето-13-цис-простановая кислота [49]. На схеме 8 показан синтез ПГЕ₁ [49].

Основной реакцией является сопряженное присоединение (CH₂=CH)₂CuLi (приготовленного из нитрила бис-(триметилфосфита) меди — [(MeO)₃P]₂CuCN и виниллития в эфирном растворе) к 4-ОТПГ-2-(6'-метоксикарбонилгексил)циклопентен-2-ону-1 с образованием (±)-винилциклопентанона (L) с нужной стерической конфигурацией трех асимметрических центров циклопентанового кольца. Последующие стадии в синтезе искомого ПГ проводились без очистки промежуточных соединений. Восстановление винилкетона (L) натрийборгидридом и последующее ацетилирование уксусным ангидридом давало С(9)-эпимерный ацетат (LI), озонлиз которого приводил к неустойчивому альдегиду (LII), конденсация которого с диметил-2-оксоептилфосфонатом

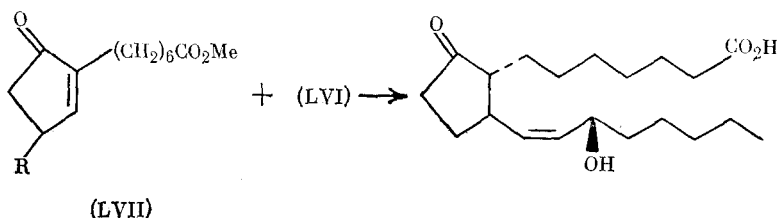
дала α,β -ненасыщенный кетон (LIII). Последующее восстановление кетонной группы при С(15) посредством $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$, щелочной гидролиз эфирных групп при С(9) и С(1) и окисление реагентом Джонса OH -группы при С(9) приводило к смеси (\pm) -ПГЕ₁ и (\pm) -15-эпи-ПГЕ₁. Смесь разделяли с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (ТСХ), получая (\pm) -ПГЕ₁ (3,6%) и (\pm) -15-эпи-ПГЕ₁ (3,2%). Таким же способом могут быть синтезированы (\pm) -11-дезоксипГЕ₁, -F_{1 α} и -F_{1 β} , исходя из других производных циклопентенона.



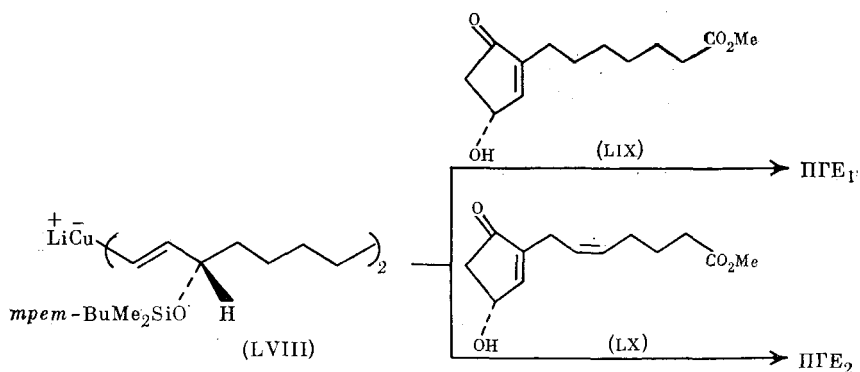
Другой подход [50–61] к синтезу ПГ заключается в сопряженном присоединении соответствующего замещенного органокупратного реагента (LIV) к енону (LV).



Осуществлен интересный синтез 13-цис-ПГ путем избирательного сопряженного присоединения органокупратного реагента, содержащего функциональные группы [62]. Установлено, что *цис*- $\text{LiCu}[\text{CH}=\text{CHCH}(\text{C}_5\text{H}_{11})\text{OC}-(\text{Me})_2\text{OCH}_2]_2$ (LVI) образует с хорошим выходом 1,4-аддукты с высокой степенью стереоселективности в отличие от *транс*-изомера. Так, взаимодействие (LVI) и 4-R-2-карбометоксигексилциклопентен-2-она ($\text{R}=\text{H}$) приводит после мягкого гидролиза (20%-ной CH_3COOH) к рацемическому 11-дезоксипГЕ₁. Взаимодействие (LVI) с (LVII) ($\text{R}=\text{OC}(\text{Me})_2\text{OMe}$) в тех же условиях приводит к *dl*-11-гидрокси-13-цис-ПГЕ₁.

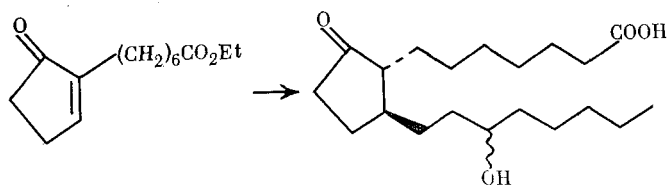


Может представлять интерес биоорганический асимметрический синтез (—)-ПГЕ₁ и (—)-ПГЕ₂ [63—65], выполненный сопряженным присоединением органокупратных производных (LVIII) (полученных из *транс*-3(S)-гидрокси-1-иод-1-октена) к енонам (LIX) и (LX) соответственно.



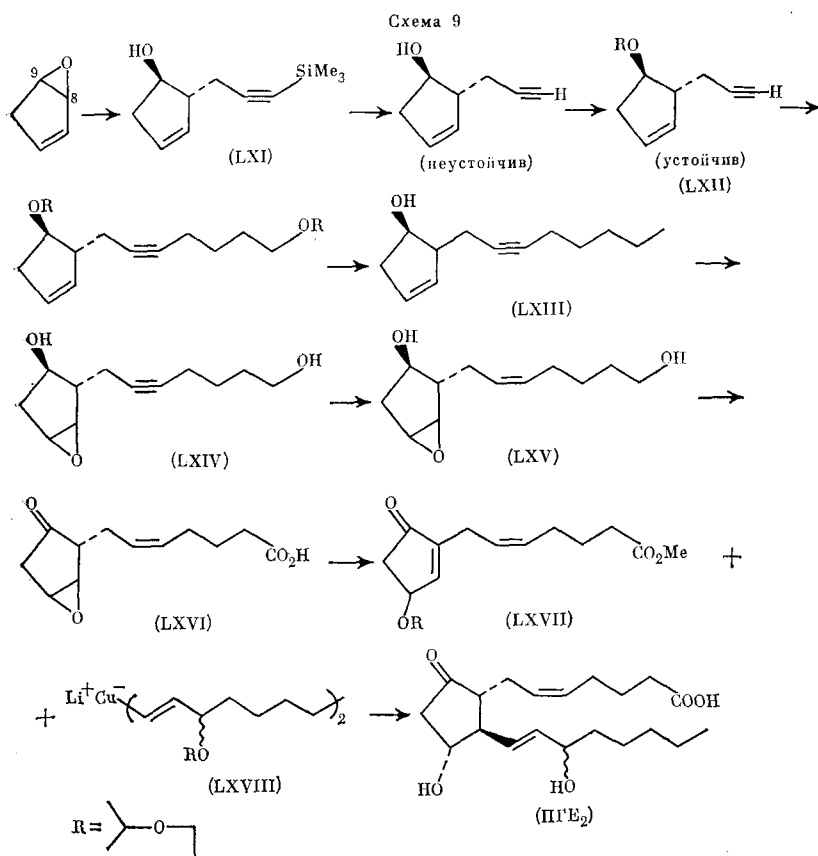
Следует отметить, что хиральные центры в ключевых синтонах (LIX) и (LX) были созданы с помощью микробиологических энзимов. Различные микробиологические методы окисления и восстановления использованы для превращения прохиральных веществ в оптически активные простагландиновые синтоны. Причем микробиологические реакции обсуждаются и сравниваются с соответствующими неэнзиматическими, применяемые в полном синтезе ПГЕ₁ и Е₂ [51].

В синтезе рацемического 11-дезоксидеко-13-дигидро-ПГЕ₁ [66—68] описано сопряженное присоединение *трет*-бутоксид-1-октилмагнийбромида к 2-(6'-этоксикарбонилгексил)циклопентен-2-ону-1 в присутствии $\text{Cu(I)I} \cdot \text{PBu}_3$.



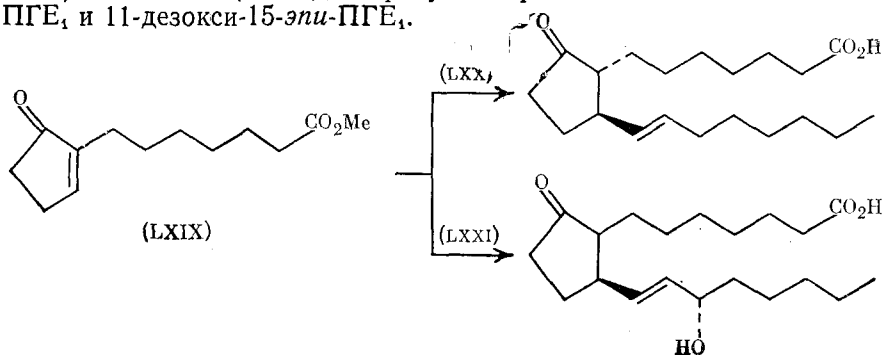
Разработан общий метод синтеза 4-гидроxicиклопентенов — удобных ключевых соединений для прямого синтеза ПГЕ-серии [69—71] (схема 9).

Реакция эпоксида циклопентадиена с Li-солью пропин-1-ил-триметилсилана приводит к *транс*-2-(пропин-2-ил)-циклопентен-3-олу (LXI), взаимодействие которого с винилэтиловым эфиром приводит к α -этоксипропиловому эфиру (LXII). Литиевую соль последнего алкилируют α -этоксипропиловым эфиром 4-бромбутанола с последующим удалением защитных групп и образованием диола (LXIII). Двойную связь диола (LXIII) окисляют до оксидогруппы (LXIV) и после гидрирования над 5%-ным Pd/BaSO₄ в присутствии следов хинолина получают *цис*-олефин (LXV), гидроксигруппы которого окисляют реагентом Джонса до (LXVI). Оксидное кольцо в (LXVI) раскрывают последовательно обработкой триэтиламинном и трихлоруксусным альдегидом в (LXVII). Сопряженное присоединение литийдиалкилкупрата (LXVIII) (полученного из этилового эфира *транс*-1-иодоктен-1-ола-3) к (LXVII) приводит к смеси C(15)-эпимеров ПГЕ₂.



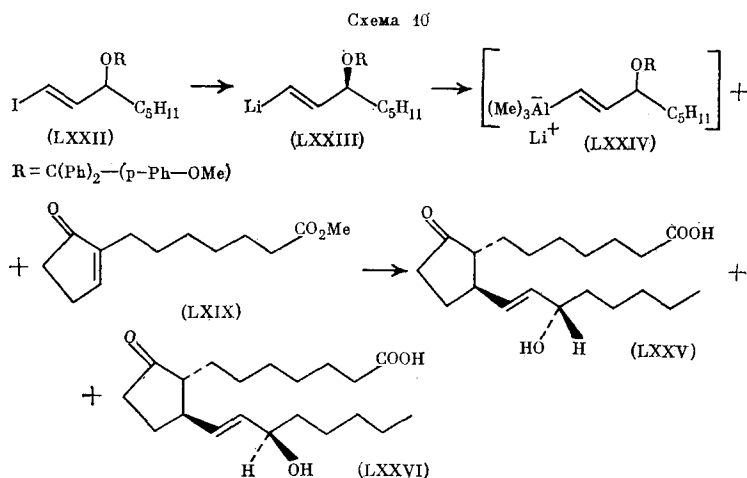
Следует отметить, что переход от оксидоциклопентанов (LXVI) к 4-гидроксикиклопентенонам требует специфических условий раскрытия оксидного кольца, поэтому их практическое использование в синтезе ПГ ограничено.

Описан имеющий препаративное значение синтез важного промежуточного вещества при получении ПГ — 2-(ω-метоксикарбонилгексил)циклопентен-2-она (LXIX) и одностадийный переход к простановому скелету [72]. Октадиен-1,7 гидроборирован по Брауну (B_2H_6 в ТГФ, I_2 , NaOH, HCl в водном ТГФ) до 8-иодоктена-1, из которого приготовлен реактив Гриньяра. Последний реагирует с 2-метоксикиклопентен-2-оном с образованием 2-(октен-7-ил)циклопентен-2-она. Этот кетон окисляют последовательно посредством $m\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{—CO}_2\text{H}$ и далее H_5IO_6 до соответствующего альдегида. Альдегид окисляют реагентом Джонса до кислоты, из которой получают эфир (LXIX). Реакцией (LXIX) с $\text{trans-C}_8\text{H}_{13}\text{—CH=CHLi}$ (LXX) в присутствии $n\text{-Bu}_3\text{PCuI}$ с последующим гидролизом приготовлен *dl*-11,15-дидезокси-ПГЕ₄, выход 75% (в расчете на (LXIX)). Если (LXIX) обрабатывать (3*S*)- $\text{trans-MeCH(OEt)OCH—(C}_3\text{H}_7)_2\text{CH—CHLi}$ (LXXI), образуются равные количества 11-дезокси-ПГЕ₄ и 11-дезокси-15-эпи-ПГЕ₄.



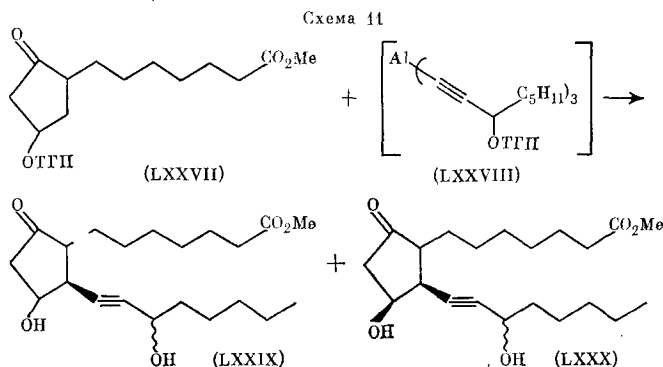
Аланаты и аланы, как и другие органометаллические реагенты, также способны к 1,4-присоединению к 4-алкоксиклопентенонам [73—76]. Li-Аланаты получают из аланов, восстановлением 3-алкоксиацетиленов, реакция обычно протекает с 40%-ным выходом и приводит к олефину *цис*-конфигурации. Однако если защитная спиртовая группа при С(15)-атоме объемная, то образуется только *транс*-олефин. Наиболее простым методом получения аланат-реагента является реакция *транс*-виниллития с R_3Al .

В работе [73] предложен способ синтеза 11,15-бис-дезоксипгЕ₁, -Е₂ и -F_{1α}, 11-дезоксипгЕ₁ и пгЕ₁ стереоспецифическим сопряженным присоединением Li-*транс*-1-алкенилаланата к α-алкилированному циклопентеновому кольцу (схема 10).

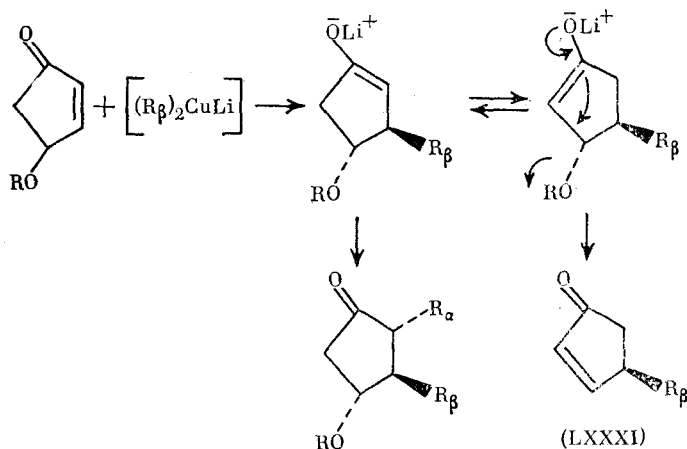


Защищенный 1-иод-*E*-2-октен-3-ол (LXXII), полученный из соответствующего ацетиленового производного, металлируют *n*-BuLi до (LXXIII), обработка которого триметиалюминием ведет к литийаланат-реагенту (LXXIV). Сопряженное присоединение аланата (LXXIV) к циклопентенону (LXIX) приводит после хроматографического разделения, снятия защиты и гидролиза к *dl*-11-дезоксипгЕ₁ и его С(15)-эпимеру (LXXVI) в соотношении 44 : 56 соответственно.

Аланы также присоединяются к 4-алкоксиклопентенонам [77, 78] с образованием ПГ. Реакция ключевого соединения (LXXVII) с три(3-тетрагидропиранилгидрокси-1-октинил)алюминием (LXXVIII) дает после гидролиза и хроматографии на силикагеле метиловый эфир (±)-11β-(15*RS*)-дигидроксидеоксипгЕ₁ (LXXIX) и метиловый эфир (±)-11β-(15-*RS*)-дигидроксидеоксипгЕ₁ (LXXX) (схема 11).



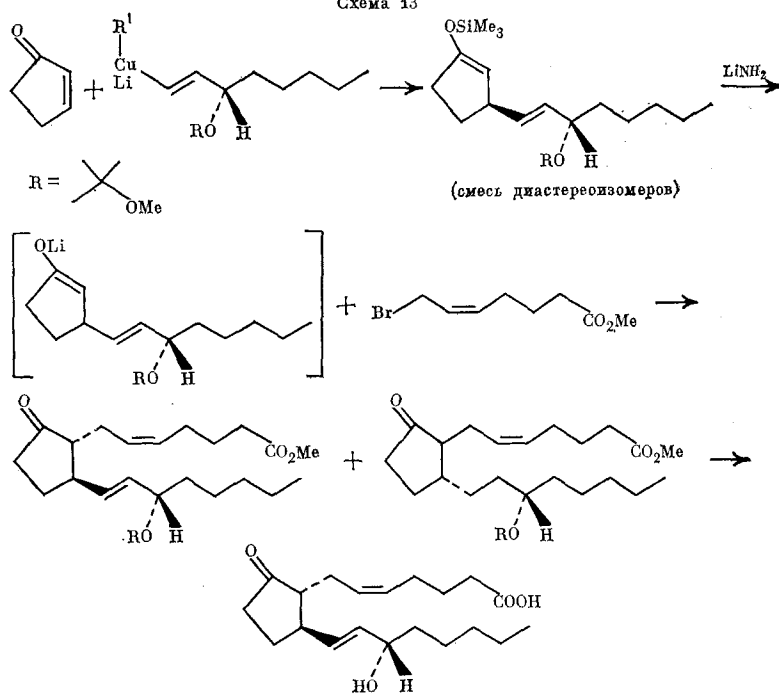
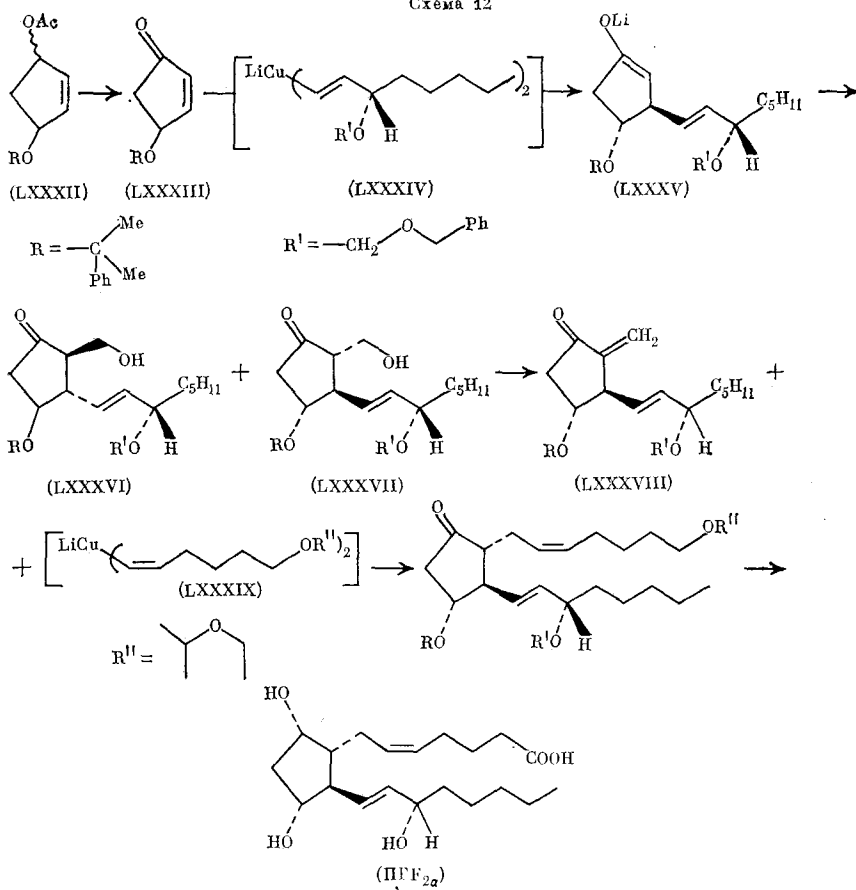
Одним из самых простых и малостадийных подходов к синтезу ПГ можно считать 1,4-присоединение β -цепи к 4-алкоксикиклопентен-2-ону и улавливание образующихся енолятов с готовой α -цепью или с потенциальной α -цепью. β -Цепь присоединяют в *транс*-положение к С(11)-алкоксигруппе по реакции Михаэля, причем последующее улавливание енолята приводит к полной *транс*-ориентации трех заместителей в циклопентановом кольце. Основным критерием успешного применения такого пути синтеза ПГ является выбор подходящего улавливающего реагента. Низкая скорость улавливания енолята 4-алкоксикиклопентен-2-оном ведет к равновесию енолятов, которое приводит к элиминированию алкоксигруппы с образованием циклопентенона (LXXXI). Например, алкилирование даже такими активными электрофилами, как аллилгалогенидами, слабо препятствует установлению равновесного состояния енолята.



Интересным решением этой проблемы было использование такого чрезвычайно реакционноспособного электрофила, как формальдегид, в синтезе ПГ $F_{2\alpha}$ и 15-эпи-ПГ $F_{2\alpha}$, в котором в качестве ключевого соединения был применен 4-кумилгидрокси-2-циклопентенон (LXXXIII) [79—82]. Синтез ПГ $F_{2\alpha}$ осуществлен в 8 стадий с общим выходом 17% (схема 12).

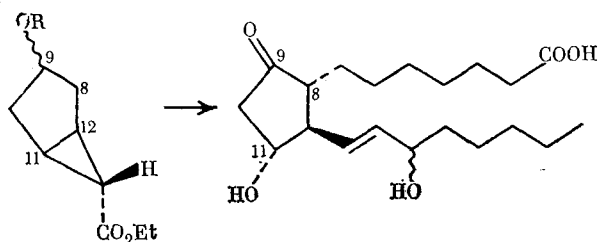
К циклопентадиену, перекиси кумола и $Cu(OAc)_2$ в $AcOH$ добавляют водный раствор $Fe_2(SO_4)_3$ и получают ацетат 4-кумилгидрокси-2-циклопентенола (LXXXII), щелочной гидролиз которого и последующее окисление по Джонсу превращают его в (LXXXIII). Присоединение купратного реагента (LXXXIV) к (LXXXIII) в присутствии Bu_3P/CuI приводит к региоспецифическому енолят-иону (LXXXV), взаимодействие которого с эфирным раствором формальдегида дает смесь спиртов (LXXXVI) и (LXXXVII) (1 : 1,3). Дегидратацией (LXXXVII) получают экзоциклический енон (LXXXVIII). 1,4-Присоединение (LXXXIX) к енону (LXXXVIII), последовательное восстановление $C=O$ -группы при С(9), удаление защитных групп и гидролиз приводит к ПГ $F_{2\alpha}$ ($[\alpha]_D^{25} + 22,7$) и 15-эпи-ПГ $F_{2\alpha}$.

Разработан трехстадийный синтез 11-дезоксипГЕ $_2$ с общим выходом 20—60%, где β -цепь вводилась сопряженным 1,4-присоединением смешанного купрата, а α -цепь — алкилированием направленного енолятного иона к Δ^2 -циклопентенону [83] (схема 13):



3. Синтез на основе симметричных промежуточных соединений

Джаст и Симонович [84] впервые показали, что симметричное промежуточное соединение можно использовать для построения несимметричной молекулы ПГ.



Основным условием является образование системы аллильного спирта в β -цепи при сольволизе соответствующего замещенного производного циклопропилкарбинового спирта. Дальнейшее развитие и модификацию этот путь получил в других работах [85, 86].

На схеме 14 представлен общий метод синтеза *dl*-ПГF_{1 α} [84]. При обработке цикlopентенола дигидропираном в присутствии POCl₃ с количественным выходом получают ТГП-эфир (XC), взаимодействие которого с этиловым эфиром диазоуксусной кислоты в присутствии порошка меди приводит к смеси *син*—*анти* и *экзо*—*эндо*-изомеров. При кипячении смеси с метилатом натрия в метаноле получают только *экзо*-изомер (XCI) (смесь *син*—*анти*). Сложноэфирную группу *экзо*- (XCI) восстанавливают литийалюминийгидридом в спиртовую (смесь *син*—*анти*), которую окисляют разбавленным реагентом Джонса до альдегида (XCII). Конденсация последнего с фосфораном (C₆H₅)₃P=CHC₂H₅ приводит к четырем изомерам, разделенным хроматографией на Al₂O₃ с выделением нужного олефина (XCIII), кислотный гидролиз последнего дает спирт (XCIV) в виде смеси четырех изомеров, которую также можно разделить с помощью ТСХ. Смесь (XCIV) окисляют разбавленным раствором реагента Джонса и образовавшуюся смесь кетонов (XCV) также разделяют методом ТСХ. Кетон (XCV) взаимодействует с метиловым эфиром 7-нодгептановой кислоты в диметилцеллозолье в присутствии *трет*-BuOK с образованием (XCVI), которое без очистки восстанавливают NaBH₄ до (XCVII). Щелочной гидролиз (XCVII) приводит к кислоте (XCVIII), к 1%-ному раствору последней (без очистки) в 97—100%-ной HCOOH добавляют соду, смесь обрабатывают 30%-ной H₂O₂ и выделяют смесь продуктов, которую разделяют ТСХ и получают ПГF_{1 α} .

Аналогично получают ПГЕ₁ при обработке (XCVI) смесью HCOOH и H₂O₂.

Как показали дальнейшие исследования [87—90], из всех подходов к синтезу ПГ через бицикло[3.1.0]гексановую систему, лучшие результаты получены в том случае, если видоизменить стадию перехода от соединения (XCVI) к ПГ. Так, гидроксирование (XCVI) OsO₄ приводит к двум гликолям (XCIX) и (C) в приблизительно равных количествах [87]. Превращение менее полярного гликоля (XCIX) в *бис*-мезилат с последующим сольволизом ацетон—вода (2:1) приводит к этиловому эфиру (\pm)-ПГЕ₁ (17—18% в расчете на гликоль (XCIX)) и 19% этилового эфира (\pm)-15-*эпи*-ПГЕ₁. Более полярный гликоль (C) образует с 19%-ным выходом этиловый эфир (\pm)-ПГЕ₁ и 16—17%-ным — этиловый эфир 15-*эпи*-ПГЕ₁.

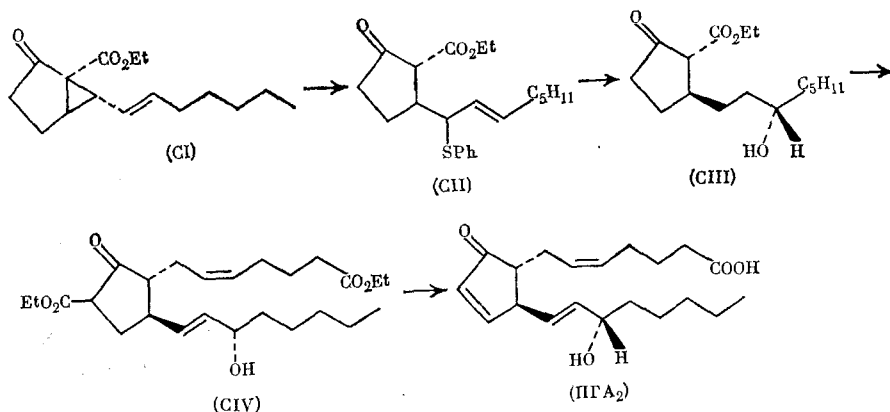
Chemical reaction scheme showing the synthesis of 15-epi-ent-pumponic acid (XCVI) from a substituted cyclopentadiene derivative (XC).

Starting material (XC) is a substituted cyclopentadiene with an OR group. It reacts with TlH to form intermediate (XCI), which has a CO₂Et group. (XCI) is then converted to (XCII), which has a CHO group. (XCII) is further converted to (XCIII), which has a C₅H₁₁ group. (XCIII) is then converted to (XCIV), which has a C₅H₁₁ group and a hydroxyl group. (XCIV) is converted to (XCV), which has a C₅H₁₁ group and a ketone group. (XCV) is then converted to (XCVI), which has a C₅H₁₁ group and a ketone group. (XCVI) is then converted to (XCVII), which has a C₅H₁₁ group and a hydroxyl group. (XCVII) is then converted to (XCVIII), which has a C₅H₁₁ group and a hydroxyl group. (XCVIII) is then converted to (XCVI), which has a C₅H₁₁ group and a hydroxyl group.

The final product (XCVI) is 15-epi-ent-pumponic acid, which is a complex molecule with multiple hydroxyl groups, a ketone group, and a long alkyl chain. It is labeled as 15-epi-ent-pumponic acid (XCVI) and 15-epi-ent-pumponic acid (XCVI).

706

Схема 15



Предложен синтез ПГЕ₁, 11-дезоксипГЕ₂ и 11 α -гидроксиметил-ПГЕ₂ [95—97] исходя из симметричного ключевого соединения этиленкетала 3,4-диметоксикарбонилциклопентанона (CV), полученного димеризацией диметилового эфира маленной кислоты. Восстановление сложноэфирных групп (CV) до спиртовых LiAlH₄ и последующая обработка ClCO₂C₂H₅ в пиридине, а затем водным TsOH приводят к кетону (CVI), обработка которого *трет*-BuOK дает лактон (CVII). Алкилирование последнего метиловым эфиром 7-иодгептановой кислоты в присутствии *трет*-BuOK ведет к лактону (CVIII). Кипячение (CVIII) в водном диоксане с Na₂HPO₄ и последующая ацетализация этиленгликолем/TsOH позволяет получить соответствующий гидроксикеталь (CIX). Защита, щелочной гидролиз и переэтерификация эфирным CH₂N₂ в (CIX) приводит к образованию спирта (CX), который окисляют CrO₃ в пиридине до кислоты (CXI). Калиевая соль (CXI) при обработке (COCl)₂ и конденсации с Me₂CuLi образует метилкетон (CXII), окисление которого CF₃CO₂H/Na₂HPO₄ в CH₂Cl₂ приводит к ацетату (CXIII). Последний превращается в *dl*-ПГЕ₁ при окислении гидроксиметильной группы в альдегидную с последующей конденсацией ее по Виттигу с соответствующим фосфораном (*n*-C₄H₉)₃P=CH—CO—C₅H₁₁, восстановлением оксо-группы при C(15) до гидроксигруппы и снятием ацетальной защиты (схема 16).

4. Синтез с использованием методов сужения и расширения кольца

Багли с сотр. [98] впервые использовали метод сужения кольца для построения простанового ядра в синтезах (\pm)-11-дезоксипГЕ₁, ПГЕ₂ и их C(15)-эпимеров по схеме 17.

Циклогександион-1,3 взаимодействует с метиловым эфиром 7-бромгептин-5-овой кислоты в присутствии гидрида натрия в ДМФА, образуя (CXIV). При действии на (CXIV) *трет*-BuOCl и соды в результате перегруппировки образуется (CXV), восстановление которого водородом (катализатор Линдлара) приводит к *цис*-олефину (CXVI), реакция последнего с нитрометаном в метаноле в присутствии метилата натрия дает нитрокетон (CXVII). При обработке (CXVII) метилатом натрия и последующего гидролиза разбавленной H₂SO₄ (реакция Нефа) образуется альдегид (CXVIII), конденсация которого с соответствующим фосфораном с дальнейшим восстановлением C=O-группы при C(15) до спиртовой и снятием ацетальной защиты приводит к 11-дезоксипГЕ₂.

Схема 16

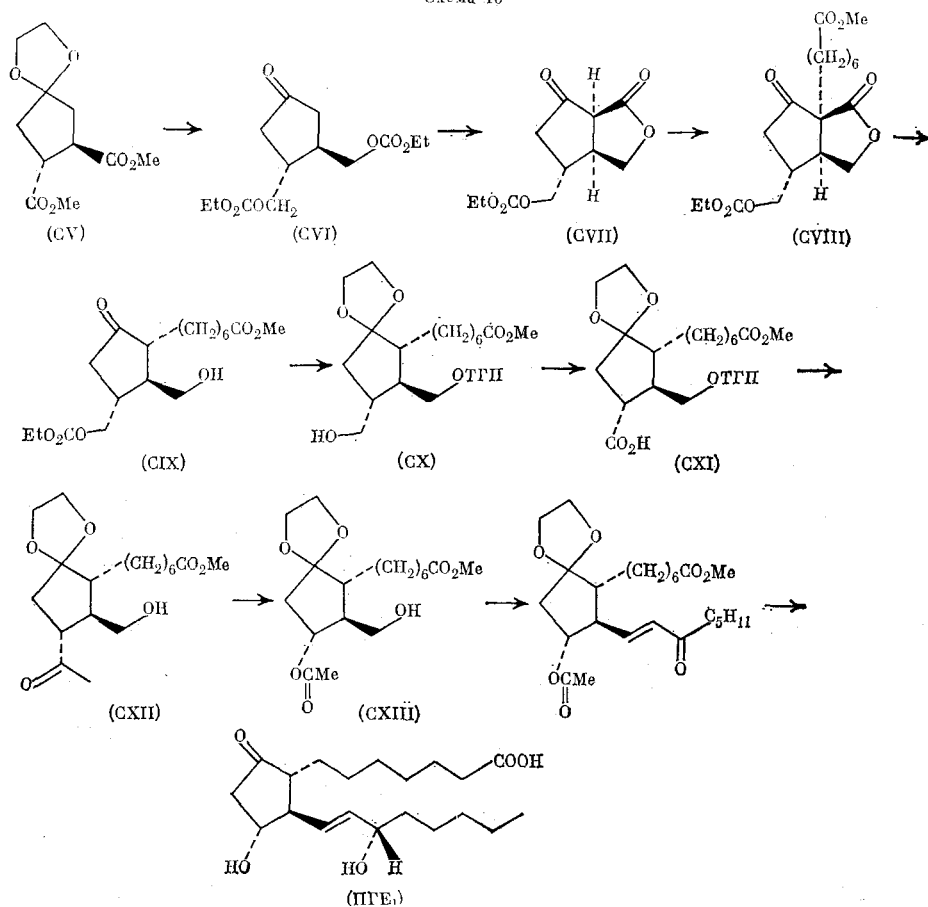
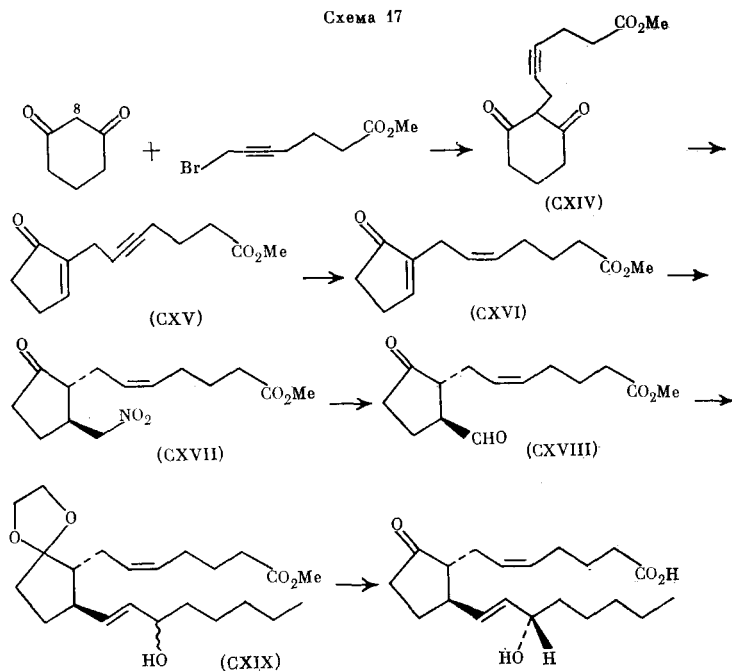


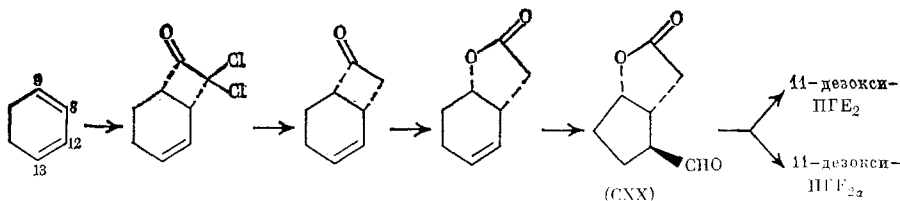
Схема 17



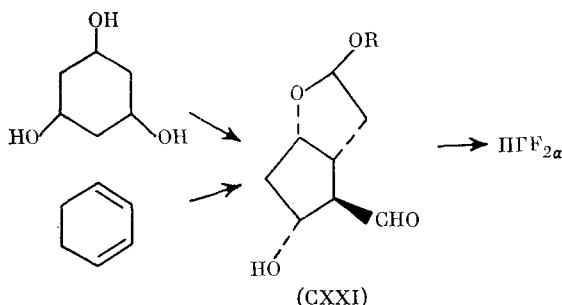
Похожий метод сужения кольца позднее был использован для синтеза ПГФ_{2α} [99, 100].

Подход Кори [101] к синтезу 11-дезоксипГЕ₂ и ПГФ_{2α} включает сужение кольца циклогексадиена-1,3 и содержит следующие стадии:

1) обработку дихлоруксусной кислотой в присутствии $(C_2H_5)_3N$; 2) восстановление $Zn/AsOH$; 3) окисление $H_2O_2/H_2O-AsOH$; 4) перегруппировка под действием $Tl(NO_3)_3$ и окисление $H_2O-HClO_4$, $NaClO_4$ до альдегида (СХХ), который далее известными методами превращают в 11-дезоксипГЕ₂ и 11-дезоксипГФ_{2α}.

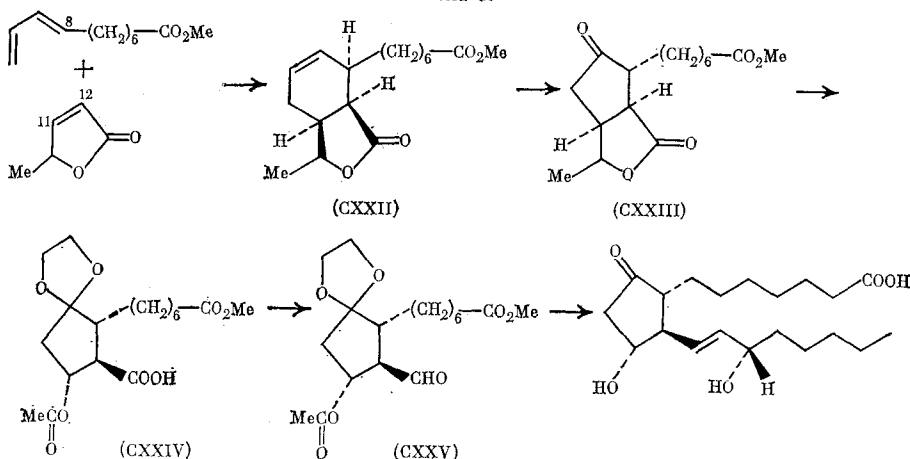


Описаны синтезы, когда в качестве исходных для синтеза ключевого альдегида (СХХI), легко превращающегося в ПГФ_{2α}, используют *цис*-циклогексан-1,3,5-триол [102] и циклогексадиен-1,3 [103].



Своеобразное решение синтеза ПГЕ₁ [104] заключается в реакции Дильса — Альдера между метиловым эфиром ундекадиен-8,10-овой кислоты с лактоном β-ангеликовой кислоты, приводящей к *цис*-лактону (СХХII), который окисляют O_3 в CH_2Cl_2 и далее H_2O_2 в $AsOH$ до лактона циклопентанона (СХХIII), ацетализация последнего и щелочной гидролиз приводит к лактонокислоте, лактоновое кольцо которой раскрывают серией реакций до кислоты (СХХIV). Оказалось, что превращение карбоксильной группы в альдегидную без затрагивания метоксикарбонильной группы при С(1) (схема 18) невозможно, поэтому кислота (СХХIV) была восстановлена в виде ацилимидазольного производного с помощью AlH ($OBu-трет$)₃ до альдегида (СХХV), который далее известными методами переведен в ПГЕ₁ с выходом более 50%.

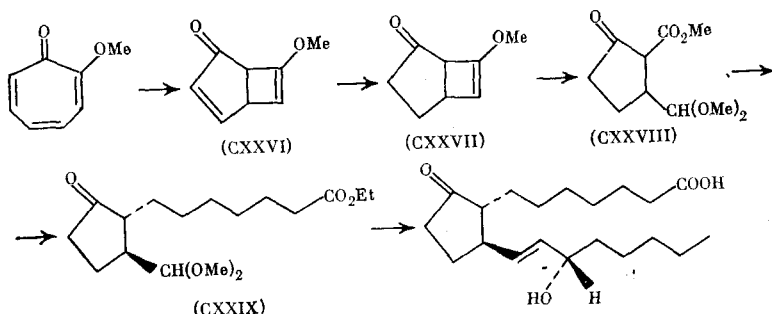
Схема 18



Способность метилового эфира α-трополонa к сужению кольца при фотохимической валентной таутомеризации была успешно применена в синтезе *dl*-11-дезоксипГЕ₁ [105].

Метилловый эфир α -трополона облучают ртутной лампой высокого давления, получают 7-метоксибицикло-[3.2.0]-гептадиен-3,6-он-2 (СХХVI), его гидрируют над Pt до (СХХVII), который подвергают озонолу в смеси CH_2Cl_2 и MeOH, продукт обрабатывают жидким SO_2 , получают ацеталь циклопентанона (СХХVIII). Последний алкилируют этиловым эфиром 7-нодгептановой кислоты в присутствии KN/DMF с последующим декарбоксилированием до *транс*-циклопентанона (СХХIX). Снимают ацетальную защиту и конденсируют (СХХIX) с соответствующим фосфонатом. После серии несложных операций выделяют *dl*-11-дезоксипГЕ₁ (схема 19).

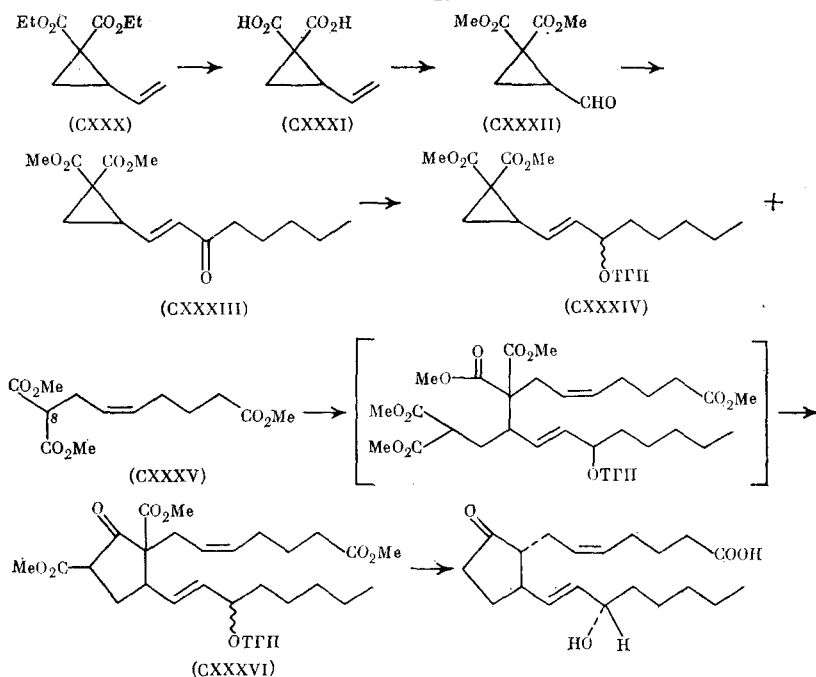
Схема 19



Ряд синтезов ПГ включает в качестве ключевой стадии реакцию расширения кольца производных циклопропана. Так, эффективный синтез *dl*-11-дезоксипГЕ₂ и С(15)-эпимера, основанный на известной реакции превращения диэтилового эфира 1-винилциклопропандикарбоновой-2,2 кислоты (СХХХ) при действии натрмалонового эфира в 3-винил-2,3-диэтоксикарбонилциклопентанон-1 [106, 107].

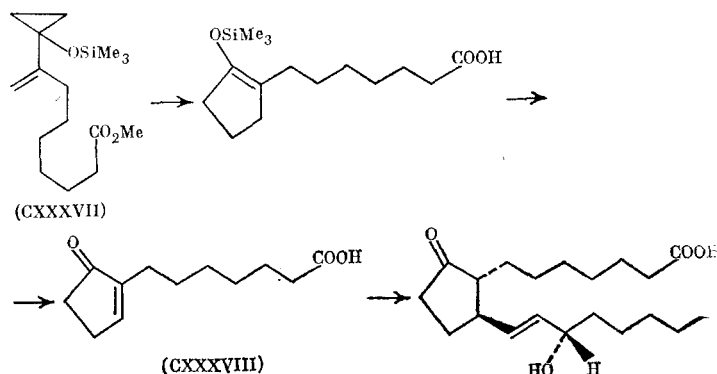
(\pm)-2-Винилциклопропандикарбоновая-1,1 кислота (СХХХI), полученная щелочным гидролизом из (СХХХ), разделена с помощью бруттина на антиподы; (—)-(СХХХI) этерифицирована посредством CH_2N_2 до диметилового эфира, который озонлизом и последующим разложением образовавшегося озонида Me_2S превращен в альдегид (СХХХII).

Схема 20



Конденсация (СХХХII) с $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}-\text{C}_5\text{H}_{11}$ приводит к (СХХХIII), восстановленному NaBH_4 до смеси эпимерных спиртов (СХХХIV). ОТГП-эфир (СХХХIV) вводят в реакцию с метиловым эфиром гептен-3-цис-трикарбоновой-1,1,7 кислоты (СХХХV) в присутствии MeONa с образованием (СХХХVI). Последующее удаление защитной группы, омыление щелочью и разделение эпимеров хроматографически приводит к 11-дезоксипГЕ₂ с выходом до 68% (схема 20).

Описана перегруппировка триметилсилильного производного циклопропанола (СХХХVII) в циклопентанон (СХХХVIII) — ключевой продукт в синтезе 11-дезоксипГЕ₂ [108].



За последние годы описан ряд новых подходов к синтезу ПГ, например на основе фотохимического метода [109—112]. Так был синтезирован (\pm) -ПГФ_{2α}, используя как ключевую стадию фотолиз бициклического циклобутанона в γ-лактол [109].

Осуществлен малостадийный синтез ПГФ_{2α} через карбопалладирование [113]. Ключевой реакцией является взаимодействие циклопентенилдиметиламина, полученного присоединением HCl к циклопентадиену с последующей обработкой диметиламином с тетрахлорпалладатом лития и натрмалоновым эфиром.

Разработан также новый прямой путь перехода от касторового масла к ПГН₁ [114].

Однако указанные выше подходы к синтезу ПГ не находят широкого применения.

В последние годы интенсивное развитие получили исследования по получению аналогов ПГ, синтетически более доступных, чем природные ПГ и обладающих такой же, а в некоторых случаях большей или сравнимой биологической активностью.

Поиски синтетических аналогов ПГ диктуются также и другими причинами. При изучении действия ПГ на организм человека часто наблюдаются нежелательные побочные эффекты (недостатком природных ПГ как лекарственных средств является кратковременность их действия, что вызывает необходимость в частых повторных введениях препаратов). В связи с этим ведутся поиски препаратов, близких по строению к природным ПГ, но действующих более избирательно на отдельные системы и функции организма, более стабильных, менее токсичных и лучше переносимых человеком.

После подготовки статьи к публикации по теме обзора был опубликован ряд сообщений [115—129].

ЛИТЕРАТУРА

1. Машковский М. Д. Фармакол. и токсикол., 1974, т. 37, с. 109.
2. Хоммель К., Фишер В., Шлимович С. Сов. медицина, 1973, № 11, с. 77.
3. Ажгихин И. С. В кн.: Простагландины. М.: Медицина, 1978, с. 11.
4. Weinheimer A. J., Spraggins R. L. Tetrahedron Letters, 1969, p. 5185.

5. Bergstrom S., Ryhage R., Samuelsson B., Sjovall J. *Acta Chem. Scand.*, 1962, v. 16, p. 501.
6. Mitra A. The synthesis of Prostaglandins. New York: John Wiley & Sons, 1977.
7. Левкоева Е. И., Яхонтов Л. Н. *Успехи химии*, 1975, т. 45, с. 1074.
8. Newton R. F., Roberts S. M. *Tetrahedron*, 1980, v. 36, p. 2163.
9. Corey E. J., Weinshenker N. M., Schaafl T. K., Huber W. J. *Am. Chem. Soc.*, 1969, v. 91, p. 5675.
10. Corey E. J., Schaafl T. K., Huber W., Koelliker U., Weinshenker N. M. *Ibid.*, 1970, v. 92, p. 397.
11. Corey E. J., Koelliker U., Neuffer J. *Ibid.*, 1971, v. 93, p. 1489.
12. Corey E. J., Albonico S. M., Koelliker U., Schaafl T. K., Varma R. K. *Ibid.*, 1971, v. 93, p. 1491.
13. Ranganathan S., Ranganathan D. *Ibid.*, 1974, v. 96, p. 61.
14. Yeung B. A., Fleming I. *Chem. Commun.*, 1977, p. 79.
15. Corey E. J., Ensley H. E. J. *Am. Chem. Soc.*, 1975, v. 97, p. 6908.
16. Corey E. J., Grieco P. A. *Tetrahedron Letters*, 1972, p. 107.
17. Paul K. J., Johnson F., Favara D. J. *Am. Chem. Soc.*, 1976, v. 98, p. 1285.
18. Ide J., Kenji J., Sakai K. *Chem. Letters*, 1978, p. 747.
19. Corey E. J., Shirahama H., Yamamoto H., Terashima S., Venpateswarlu A., Schaafl T. K. J. *Am. Chem. Soc.*, 1971, v. 93, p. 1490.
20. Doria G., Gaio P., Gandolfi C. *Tetrahedron Letters*, 1972, p. 4307.
21. Corey E. J., Schaafl T. K. J. *Org. Chem.*, 1972, v. 37, p. 2921.
22. Corey E. J., Arnold Z., Hutton J. *Tetrahedron Letters*, 1970, p. 307.
23. Мельникова В. И., Григорьев А. Е., Пивницкий К. К. *Ж. общ. химии*, 1976, т. 46, с. 1425.
24. Мельникова В. И., Шеймина Л. Г., Григорьев А. Е., Пивницкий К. К. Там же, 1978, т. 48, с. 667.
25. Corey E. J., Hayozi R. *Tetrahedron Letters*, 1970, p. 311.
26. Corey E. J., Nicolaou K. C., Beames D. J. *Ibid.*, 1974, p. 2439.
27. Brown E. D., Lilley T. L. *Chem. Commun.*, 1975, p. 39.
28. Brown E. D., Clarkson R., Leenly T. J., Robinson G. E. *Ibid.*, 1974, p. 642.
29. Brown E. D., Clarkson R., Leenly T. J., Robinson G. E. J. *Chem. Soc. Perkin Trans.*, I, 1978, p. 1507.
30. Mallion K. B., Walker E. R. H. *Synth. Commun.*, 1975, v. 5, p. 221.
31. Sakai K., Kobori T., Fujisawa T. *Tetrahedron Letters*, 1981, p. 115.
32. Katsube J., Shimomura H., Matsui M. *Agr. and Biolog. Chem.*, 1971, v. 35, p. 1828.
33. Katsube J., Shimomura H., Matsui M. *Ibid.*, 1972, v. 36, p. 1997.
34. Katsube J., Shimomura H., Matsui M. *Ibid.*, 1975, v. 39, p. 657.
35. Katsube J., Shimomura H., Myrayawa E., Toki K., Matsui M. *Ibid.*, 1971, v. 35, p. 1768.
36. Davies J., Roberts S. M., Reynolds D. P., Newton R. F. J. *Chem. Soc., Perkin Trans.*, I, 1981, p. 1317.
37. Caton M. P. L. *Tetrahedron Letters*, 1973, p. 773.
38. Fischli A., Klaus M., Mayer H., Schonholzer P., Ruegg R. *Helv. Chem. Acta*, 1975, v. 58, p. 564.
39. Jones G., Raphael R. A., Wright S. *Chem. Commun.*, 1972, № 6, p. 609.
40. Jones G., Raphael R. A., Wright S. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1974, p. 1676.
41. Brewster D., Myers M., Ormerod J., Otter P., Smith A. C. B., Shinner M. E., Turner S. *Ibid.*, 1973, p. 2796.
42. Brewster D., Myers M., Ormerod J., Otter P., Smith A. C. B., Shinner M. E., Turner S. *Chem. Commun.*, 1972, p. 1235.
43. De Clercq P., Vandewalle M. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 1974, v. 83, p. 305.
44. Van Hooland J., De Clercq P., Vandewalle M. *Tetrahedron Letters*, 1974, p. 4343.
45. Van Brussel W., Van Hooland J., De Clercq P., Vandewalle M. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 1975, v. 84, p. 813.
46. De Clercq P., Coen R., Van Hoof P., Vandewalle M. *Tetrahedron*, 1976, v. 32, p. 2747.
47. Coen R., De Clercq P., Van Haver J., Vanderwalle M. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 1975, v. 84, p. 203.
48. Braake P. P., Verzele F., Wyffeles W., Vandewalle M. *Ibid.*, 1978, v. 87, p. 903.
49. Alvarez F. S., Wren D., Prince A. J. *Am. Chem. Soc.*, 1972, v. 94, p. 7823.
50. Kluge A. F., Untch K. G., Fried H. *Ibid.*, 1972, v. 94, p. 7827.
51. Sih C. J., Solomon R., Price P., Sood R., Peuzzotti G. P. *Ibid.*, 1975, v. 97, p. 857.
52. Buckler R. T., Garling D. L. *Tetrahedron Letters*, 1978, p. 2257.
53. Collins P. W., Jung C. J., Gasielcki A., Pappo R. *Ibid.*, 1978, p. 3187.
54. Лonn M., Луме Ю. *Изв. АН Эст. ССР, Химия*, 1979, т. 28, с. 155.
55. Finch M. A. W., Lee T. V., Roberts S. M., Newton R. F. *Chem. Commun.*, 1979, p. 677.
56. Ali M. S., Finch M. A. W., Roberts S. M., Newton R. F. *Ibid.*, 1979, p. 679.
57. Buckler R. T., Garling D. I. *Tetrahedron Letters*, 1978, p. 3357.
58. Kao E., Strike D. P. *Prostaglandins*, 1978, v. 16, p. 467.
59. Trost B. M., Timko J. M., Stanton J. I. *Chem. Commun.*, 1978, p. 436.
60. Lee T. V., Roberts S. M., Dimsdale M. J., Newton R. F., Rainey K., Webb C. F., Projects E. J. *Chem. Soc., Perkin Trans.*, I, 1978, p. 1176.
61. Cave R. J., Newton R. F., Reynolds D. R., Roberts S. M. *Ibid.*, 1981, p. 646.
62. Kluge C. J., Untch K. G., Fried J. H. J. *Am. Chem. Soc.*, 1972, v. 94, p. 9256.
63. Sih C. J., Heather H. B., Sood R., Price P., Peuzzotti G. P., Hsu Lee L. F., Lee S. S. *Ibid.*, 1957, v. 97, p. 865.

64. *Sih C. J., Heather J. B., Peruzzotti G. P., Price P., Sood R., Hsu Lee L. F.* Ibid., 1973, v. 95, p. 1676.
65. *Hsu Lee L. F., Lee S. S.* Ibid., 1975, v. 97, p. 865.
66. *Schaub R. E., Weiss M. J.* Tetrahedron Letters, 1973, p. 129.
67. *Bernady M. J., Weiss M. J.* Prostaglandins, 1973, v. 3, p. 505.
68. *Poletto J. F., Bernady K. F., Kupfer D., Partridge K., Weiss M. J. J.* Med. Chem., 1975, v. 18, p. 359.
69. *Stork G., Kowalski C., Garcia G. J.* Am. Chem. Soc., 1975, v. 97, p. 3258.
70. *Brauner M., Floyd K.* Synthesis Commun., 1974, v. 4, p. 317.
71. *Stork G., Isobe M. J.* Am. Chem. Soc., 1975, v. 97, p. 4745.
72. *Sih C. J., Salomon R. G., Price P., Sood R., Peruzzotti G. P.* Tetrahedron Letters, 1972, p. 2435.
73. *Bernady K. F., Weiss M. J.* Ibid., 1972, p. 4083.
74. *Bernady K. F., Poletto J. F., Weiss M. J.* Ibid., 1975, p. 765.
75. *Brauner M. F., Schaub R. E., Weiss M. J.* Prostaglandins, 1975, v. 10, p. 289.
76. *Fried J., Sih J. C., Lin C. H., Dalven P. J.* Am. Chem. Soc., 1972, v. 94, p. 4343.
77. *Pappo R., Collins P. W.* Tetrahedron Letters, 1972, p. 2627.
78. *Fried J., Lee M., Galde B., Sih J. C., Yoshikawa Y., McCracken J. A.* In: Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research. Eds B. Samuelsson & R. Paoletti. New York: Raven, v. 1, 1976, p. 183.
79. *Stork G., Isobe M. J.* Am. Chem. Soc., 1975, v. 97, p. 6260.
80. *Stork G., Kraus G.* Ibid., 1976, v. 98, p. 6747.
81. *Davis R., Untch K. G. J.* Org. Chem., 1979, v. 44, p. 3755.
82. *Loots M. J., Schwartz J.* Tetrahedron Letters, 1978, p. 4381.
83. *Patterson J. W., Fried J. H. J.* Org. Chem., 1974, v. 39, p. 2506.
84. *Just G., Simonovitch C.* Tetrahedron Letters, 1967, p. 2093.
85. *Schneider W. P., Axen U., Lincoln F. H., Pike J. E., Thompson J. L. J.* Am. Chem. Soc., 1968, v. 90, p. 5895.
86. *Schneider W. P., Axen U., Lincoln F. H., Pike J. E., Thompson J. L.* Ibid., 1969, v. 91, p. 5372.
87. *Axen U., Lincoln F. H., Thompson J. L.* Chem. Commun., 1969, p. 303.
88. *Axen U., Thompson J. L., Pike J. E.* Ibid., 1970, p. 602.
89. *Just G., Simonovitch C., Lincoln F. H., Schneider W. P., Axen U., Spero G. B., Pike J. E. J.* Am. Chem. Soc., 1969, v. 91, p. 5364.
90. *Schneider W. P.* Chem. Commun., 1969, p. 304.
91. *Taber D. E. J.* Am. Chem. Soc., 1977, v. 99, p. 351?
92. *Kondo K., Umemoto T., Takahatake Y., Tunemoto D.* Tetrahedron Letters, 1977, p. 113.
93. *Trost B.* Ibid. 1976, p. 3857.
94. *Martel J., Toromanoff E., Mathieu J., Nomine G.* Ibid., 1972, p. 1491.
95. *Sakai K., Ide J., Oda O.* Ibid., 1975, p. 3021.
96. *Oda O., Sakai K.* Ibid., 1975, p. 3705.
97. *Oda O., Kojima K., Sakai K.* Ibid., 1975, p. 3709.
98. *Bagli J., Bogri T.* Ibid., 1972, p. 3815.
99. *Kilnle F., Holland G. W., Jernow J. L., Kwoh S., Rosen P. J.* Org. Chem., 1973, v. 38, p. 3440.
100. *Alvarez F. S., Wren D.* Tetrahedron Letters, 1973, p. 569.
101. *Corey E. J., Ravindranathan T. A.* Ibid., 1971, p. 4755.
102. *Woodward R. B., Gosteli J., Ernest I., Friary R. J., Nestler G., Raman H., Sitrin R., Suter Ch., Whitesell J. K. J.* Am. Chem. Soc., 1973, v. 95, p. 6853.
103. *Corey E. J., Snider B. B.* Tetrahedron Letters, 1973, p. 3091.
104. *Kuo C. H., Taub D., Wendler N. L.* Ibid., 1972, p. 5317.
105. *Greene A., Crabbe P.* Ibid., 1975, p. 2215.
106. *Abraham N. A.* Ibid. 1972, p. 451.
107. *Abraham N. A.* Ibid., 1974, p. 1393.
108. *Trost B. M.* Pure and Appl. Chem., 1975, v. 43, p. 563.
109. *Newton R., Reynold D. P., Crossland N. M., Kelly D. R., Roberts S. M.* Chem. Commun., 1979, p. 683.
110. *Crossland N. M., Roberts S. M., Newton R. F. J.* Chem. Soc. Perkin Trans., I, 1979, p. 2397.
111. *Howard C. C., Newton R. F., Reynolds D. P., Wadsworth A. H., Kelly D. R., Roberts S. M.* Ibid., 1980, p. 852.
112. *Morton D. R., Morge R. A. J.* Org. Chem., 1978, v. 43, p. 2092.
113. *Holton R. A. J.* Am. Chem. Soc., 1977, v. 99, p. 8083.
114. *Ranganathan S., Ranganathan D., Metrotra M. M.* Tetrahedron Letters, 1978, p. 1851.
115. *Finch M. A. W., Roberts S. M., Wolley G. T., Newton R. F. J.* Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1981, p. 1725.
116. *Isobe M. J.* Agr. Chem. Soc. Japan., 1981, v. 55, p. 51.
117. *Ferrier R. J., Prasit P.* Chem. Commun., 1981, p. 983.
118. *Newton R. F., Reynolds D. P., Webb C. F., Roberts S. M., Howard C. N.* J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1981, p. 2049.
119. *Newton R. F., Reynolds D. P., Webb C. F., Roberts S. M.* Ibid., 1981, p. 2055.
120. *Goldstein S., Vannes P., Houge C., Frisque-Hesbain A. M., Wiaux-Zamar C., Ghoser L., Germain G., Declercq J. P., Van Meerssche M., Arrieta J. M. J.* Amer. Chem. Soc., 1981, v. 103, p. 6, 4616.

121. Чернюк К. Ю., Мельникова В. И., Пивницкий К. К. Биоорг. химия, 1981, т. 7, с. 1866.
122. Marino J. P., Kelly M. G. J. Org. Chem., 1981, v. 46, p. 4389.
123. Cameron A. G., Hewson A. T., Wadsworth A. H. Tetrahedron Letters, 1982, p. 561.
124. Sato S., Ikeda S., Shirahama H., Matsumoto T. Ibid., 1982, p. 2099.
125. Jonson F., Paul K. G., Favara D., Ciabatti R., Guzz U. J. Amer. Chem. Soc., 1982, v. 104, p. 2190.
126. Васильева Л. Л., Мельникова В. И., Пивницкий К. К. Ж. орг. химии, 1982, т. 52, с. 2651.
127. Suzuki M., Kawagishi T., Suzuki T., Noyori R. Tetrahedron Letters, 1982, p. 4057.
128. Nakami J., Ono T., Iwao A., Wakabayashi S. Bull. Chem. Soc. Japan., 1982, v. 55, p. 3043.
129. Толстиков Г. А., Мифтахов М. С., Валеев Ф. А., Халилов Л. М., Панасенко А. А. Ж. орг. химии, 1983, т. 19, с. 279.

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