

УДК 547.66

**СИНТЕЗ ПРОСТАГЛАНДИНОВ
НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ ЦИКЛОПЕНТАНА**

**Домбровский В. А., Фонский Д. Ю., Миронов В. А.,
Кочергин П. М.**

Рассмотрены достижения в области синтеза простагландинов на основе производных циклопентана.

Библиография — 129 ссылок.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	689
II. Синтез простагландинов	691

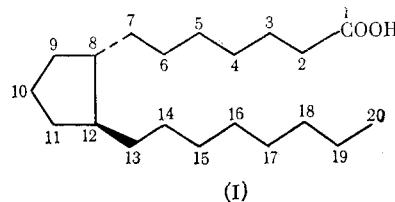
I. ВВЕДЕНИЕ

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.

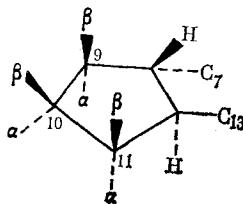
Основным природным источником ПГ являются их близкие предшественники, содержащиеся в горгониевом коралле — *Plexure homomalla* в необычайной концентрации — 2,6 масс.% на сухую массу [4].

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.

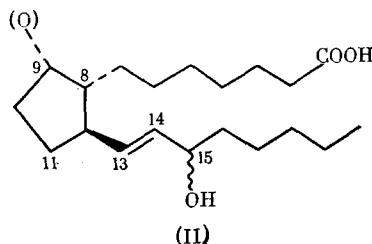
ПГ представляют собой производные гипотетической простановой кислоты (I), С(8)—С(12) — атомы которой включены в циклопентановое кольцо (ЦПК).



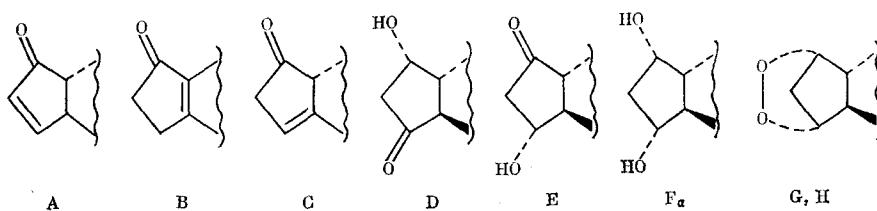
Заместители (ЦПК) обозначаются буквой α , если они находятся с той же стороны от плоскости кольца, что и углерод в положении 7, и буквой β , если с другой:



Боковая цепь С(1) — С(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 С=О) при С(9), гидроксильной группы при С(15) и транс-двойной связью между С(13) и С(14).



В зависимости от количества и типа кислородосодержащих функций, от степени насыщенности ЦПК и положения двойной связи в нем, ПГ подразделяются на группы, обозначаемые латинскими буквами А, В, С, Д, Е, F, G и H:



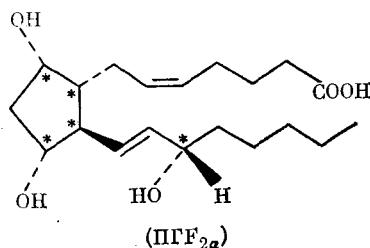
Степень иенасыщенности, т. е. число двойных связей в молекуле ПГ (в боковых цепях), обозначается соответствующими цифрами: например, ПГЕ₁ имеет только одну С(13) — С(14)-транс-двойную связь, ПГЕ₂ имеет дополнительную цис-двойную связь в положении С(5) — С(6), ПГЕ₃ характеризуется наличием третьей цис-двойной связи в положении С(17) — С(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 С(9), С(11), С(15) всегда имеют α -конфигурацию (ПГ группы F могут существовать в двух изомерных формах относительно гидроксильной группы при С(9) — α и β , которые всегда указываются после цифры). В природе встречаются только изомерные α -формы ПГЕ_{1, 2, 3α}. ПГ группы Е 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 группах, 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 простаноидном ядре, а один в боковой цепи при C(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).

3. Герметизированный синтез на основе полисиболов и кислот (обзоры). Возрастающий интерес ко второй группе методов объясняется, с одной стороны, относительной доступностью исходных производных циклопентанов, а с другой — сравнительной простотой дальнейшей до-стройки 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 стерического 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.

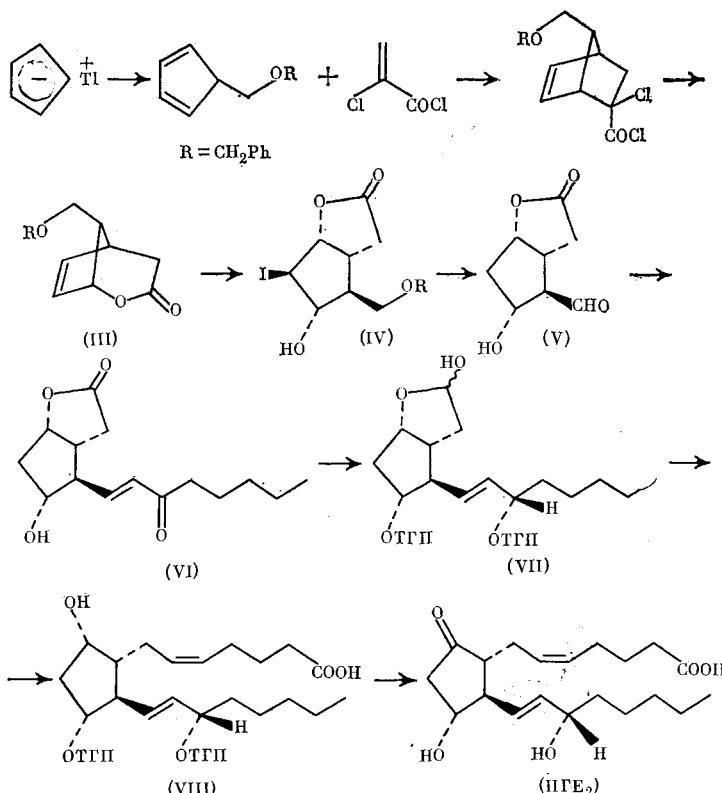
1. Синтез на основе бициклических соединений

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 циклопентадиенилталлия. 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-оксабицикло[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 гидроксибензильной 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 тетрагидропиридинильной защиты (ТГП) был выделен ПГЕ₂. Переход от (VIII) к ПГЕ₁ был осуществлен гидрированием (VIII) над палладиевым катализатором.

Схема 1

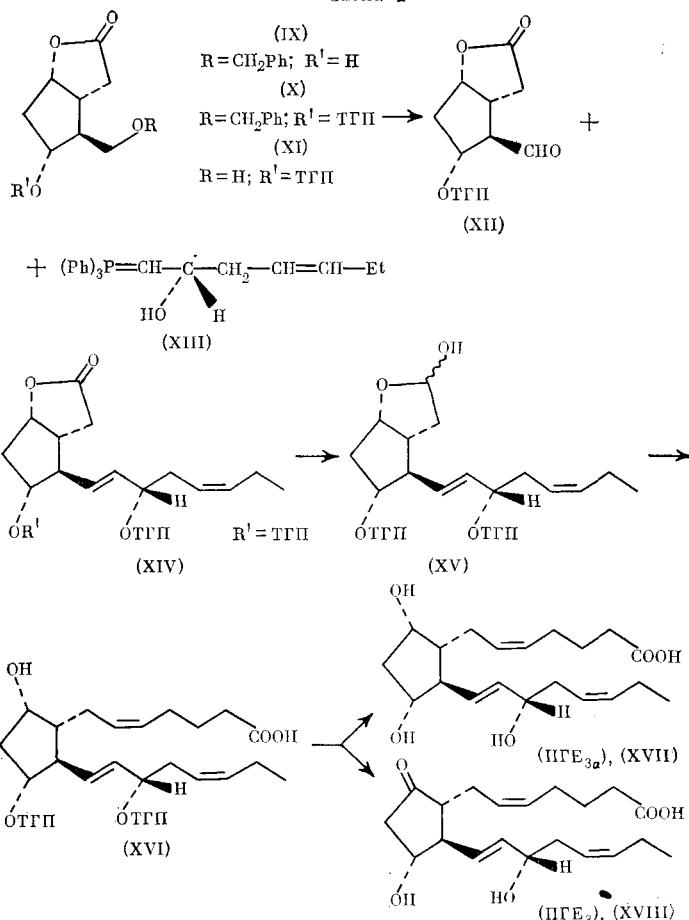


Альдегид Кори и его различные модификации [13—18] стали ключевыми соединениями в различных синтезах ПГ. Так, первый синтез оптически активных ПГЕ₃ и ПГF_{3a} был проведен исходя из оптически активного гидроксилактона (IX) (схема 2). Переход от лактона (IX) к альдегиду (XII) осуществлен после защиты гидроксильной группы ТГП, гидрированием над Pd/C и окислением по Коллинзу ($2C_5H_5N \cdot CrO_3$ в CH_2Cl_2) 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 дизобутилалюминий гидридом (ДИБАЛ) до лактола (XV). Верхняя цепь (XVI) была достроена стереоспецифично по реакции Виттига между лактолом (XV) и 5-трифенилфосфонвалериановой кислотой. Снятие ТГП-защиты и кислотный гидролиз дает ПГF_{3a} (XVII) ($[\alpha]_D^{26} + 29,6^\circ$). Окисление (XVI) реагентом Джонса (хромовая кислота — ацетон) с последующим снятием ТГП-защиты и хроматографическим разделением приводит к ПГЕ₃ (XVIII) ($[\alpha]_D^{24} - 48,9$).

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

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

Схема 2

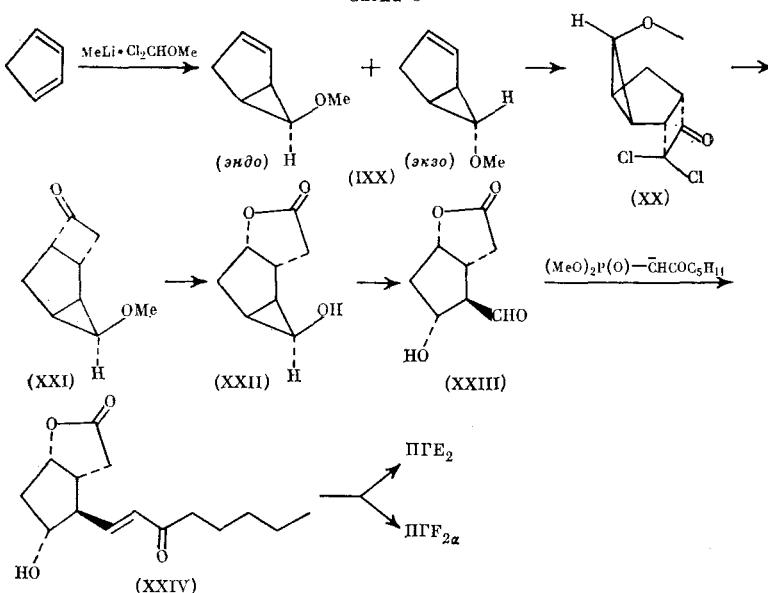


дя из доступных реагентов, позволяющих легко переходить к полному синтезу ПГ. Так, Кори с сотр. [22] использовали как ключевое соединение 6-метоксицикло[3.1.0]гексен-2 (XIX) в синтезе ПГЕ₂ и ПГF_{2α} (*dl*), которое получали конденсацией α,α -дихлорметилового эфира с циклопентадиеном в виде смеси *эндо*- 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 CH₂Cl₂ образуется *эндо*-циклогептанол (XXII). Окисление (XXII) раствором H₂O—CH₃COOH, H₂CrO₄ и Ce(NH₄)₂(NO₃)₆ ведет к смеси трех продуктов, один из которых является желаемым гидроксиальдегидом (XXIII). Альдегид (XXIII) довольно неустойчив, поэтому его сразу же конденсируют с натрийпроизводным 2-оксогептил-фосфоната и получают смесь продуктов, из которой лактон (XXIV) выделяют хроматографическим путем. Далее лактон (XXIV) переводили в ацетатное производное и превращали в ПГЕ₂ и ПГF_{2α} по известным методикам.

По аналогичной схеме синтезирован 11-дезокси-ПГЕ₁ реакцией 2-(6'-метоксикарбонилгексил)цикlopентон-2-она-1 с диметилсульфуранилиденакетатом [23, 24].

Однако окислительное раскрытие циклогептанола (XXII) в альдегид (XXIII) проходит с низким выходом, поэтому Кори и сотр. [25] разработали новый подход к синтезу ПГF_{2α} через эпоксидирование ненасыщенных бициклических производных циклопентанона с последующим региоселективным раскрытием оксидного кольца под действием литиевого производного винилсульфида MeS—CH₂—CH=CH—SMe (β -нуклео-

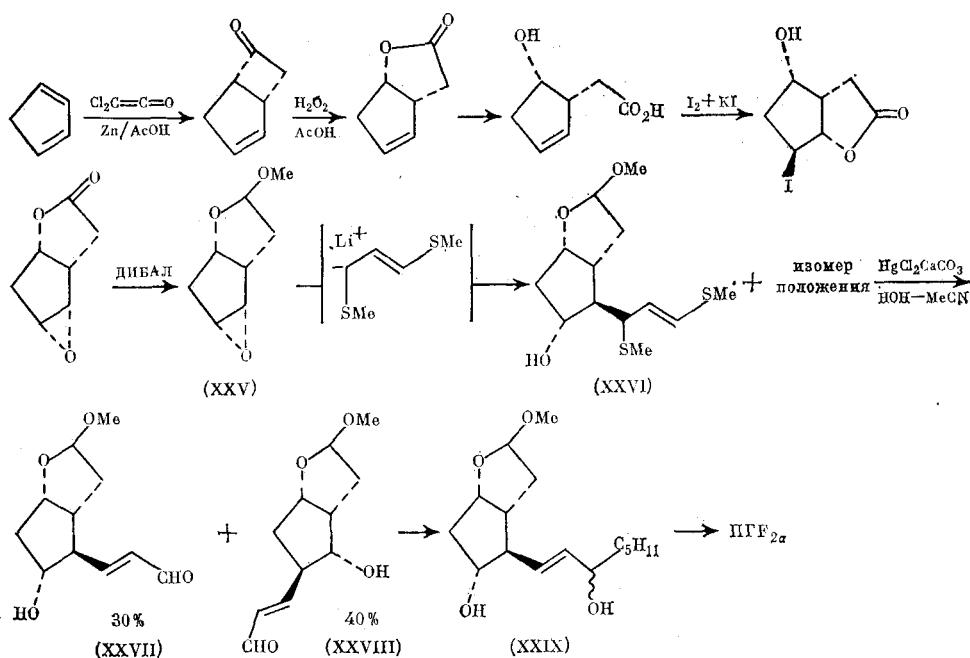
Схема 3



офильтральный эквивалент $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHO}$), который содержит потенциальную $\text{C}(13)-\text{C}(14)$ транс-двойную связь (схема 4).

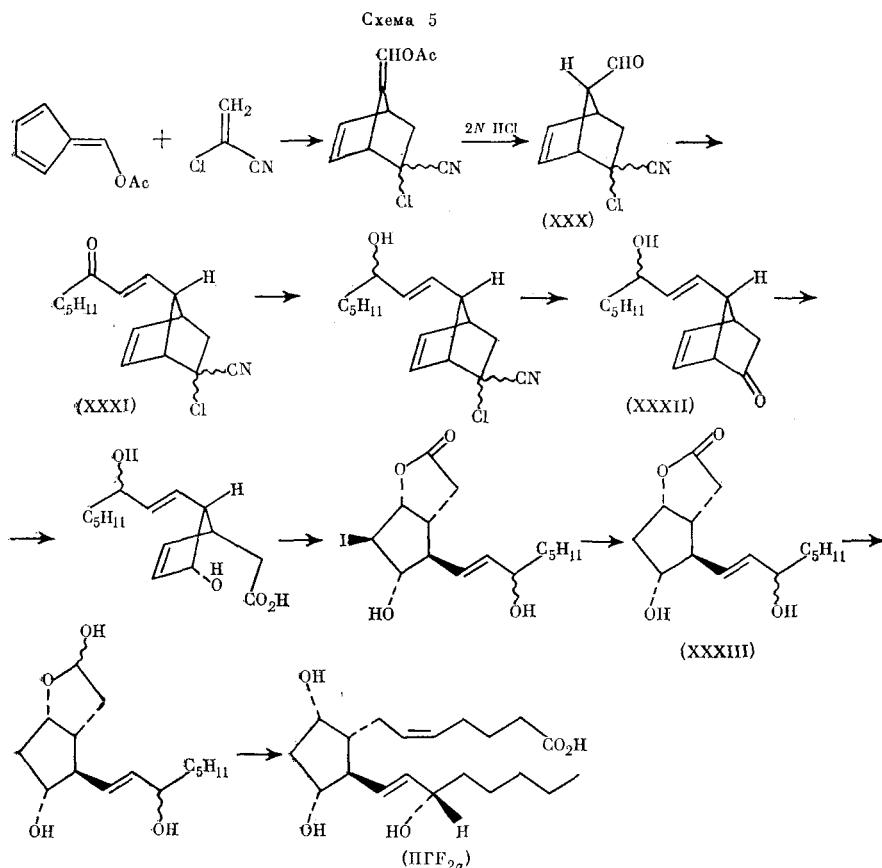
Конденсация оксидаацетала (XXV) с 1,3-бис(метилтио)аллиллитием дает смесь нужного продукта (XXVI) и его изомера положения. Гидролиз смеси приводит к смеси двух ненасыщенных альдегидов (XXVII) и (XXVIII), которые удалось разделить препаративно. Конденсация более полярного альдегида (XXVII) с η -бутиллитием приводит к смеси примерно равных количеств эпимерных вторичных спиртов. Кислотный гидролиз более полярного (XXIX) с последующим выделением лактола и конденсацией его с натриевым производным 5-трифенилфосфонопентановой кислоты дает $\text{ПГF}_{2\alpha}$. Таким же образом менее полярный эпимер (XXIX) был превращен в две стадии в *dl*-15-эпип- $\text{ПГF}_{2\alpha}$.

Схема 4



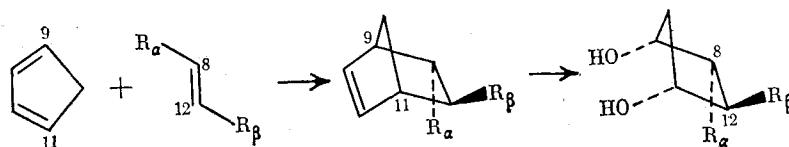
В более поздней работе в полном синтезе $\text{PGF}_{2\alpha}$ трициклический эпоксид (XXV) был раскрыт с более высокой региоселективностью при действии дивинилкупрута [26].

Альтернативный синтез $\text{PGF}_{2\alpha}$ основан на использовании ацетоксифульвена в качестве исходного соединения [27—31] для получения ключевого соединения (XXX) по схеме 5:

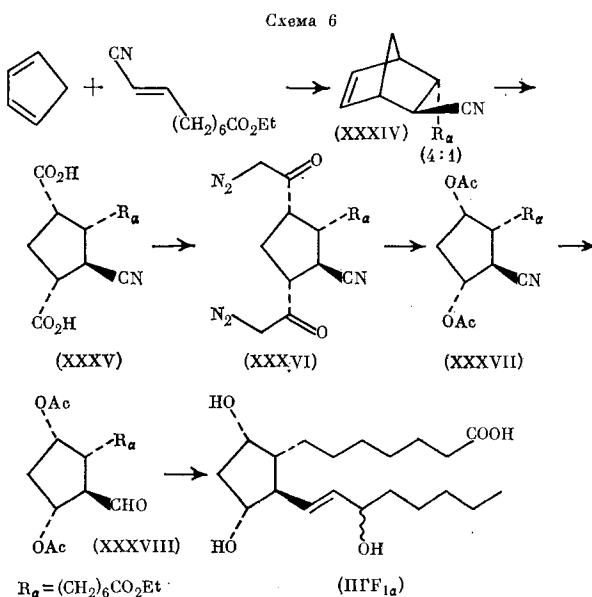


Бициклогептенальдегид (XXX) реагировал с Li-производным диметилового эфира 2-оксогептилфосфоната с образованием *транс*-енона (XXXI), восстановление которого ДИБАЛ и последующий щелочной гидролиз хлорнитрильной группы приводят к кетону (XXXII). Окисление (XXXII) по Байеру—Виллигеру (H_2O_2 , KOH) и иодлактонизация образовавшейся *in situ* соли гидроксикислоты приводят к иоддиолу, дейодирование последнего три-*n*-бутилоловогидридом дает диол (XXXIII). После восстановления (XXXIII) ДИБАЛ до *гем*-ацеталии (XXXIV) и конденсации его с натриевой солью (4-карбоксибутил)трифенилфосфорана был получен ПГФ_{2α} наряду с С(15)-эпимером. Хроматографическое разделение этой смеси позволяет получить рацемический ПГФ_{2α}. Переход к ПГЕ₁, А- и В-сериям был осуществлен с использованием стандартных методик [9].

5,6-Дизамещенные бицикло[2.2.1]гептены-2 могут быть удобными предшественниками для построения ПГ. Такую стратегию синтеза впервые развел и модифицировал Кацубе с сотр. [32—36]. Дизамещенный бицикло[2.2.1]гептен получают по реакции Дильса—Альдера между циклопентадиеном и соответствующим замещенным *транс*-олефином, причем диенофил обеспечивает атомы С(8) и С(12), включенные в циклопентановое кольцо.

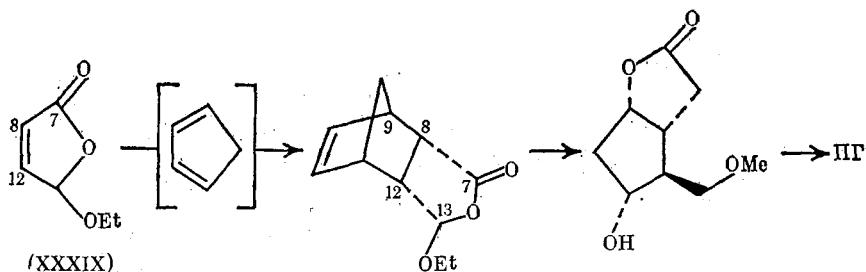


Одним из примеров такого подхода является синтез ПГФ_{1α} [32] (схема 6).

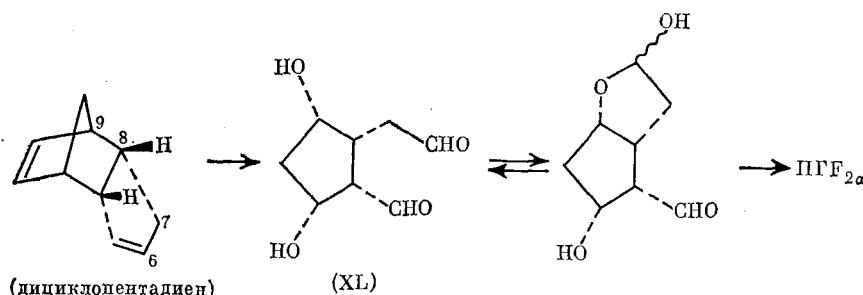


Реакция Дильтса — Альдера между 9-этоксикарбонилнонен-2-транс-нитрилом, полученным известным методом в четыре стадии из диэтилового эфира пробковой кислоты, с циклопентадиеном при 150° в автоклаве, приводит к смеси экзо-(XXXIV) и эндо-2-циан-3-(6'-этоксикарбонилгексил)бицикло[2.2.1]гептена-5 в соотношении 4 : 1, разделенную хроматографией на силикагеле (СГ). Озонолиз экзо-(XXXIV) и последующее окислительное разложение озона в водным раствором надмуравьиной кислоты дал 2β -(6'-этоксикарбонилгексил)-3,5-дикарбокси-1 α -цианцикlopентан (XXXV). Обработка последнего фосгеном в смеси ДМФА — бензол привела к дихлорангидриду, который после обработки раствором диазометана в эфире образовывал соответствующий бис-диазокетон (XXXVI), превращенный действием 48%-ной НІ в 2β -(6'-карбэтоксигексил)-3,5-дикаетил-1 α -цианцикlopентан (XXXVII). Окисление (XXXVII) m -Cl-C₆H₄CO₃H в CHCl₃ дает 2β -(6'-карбэтоксигексил)-3,5-дикаетокси-1 α -формилцикlopентан (XXXVIII), который далее вводили в реакцию с Bu₃P=CH—CO—(CH₂)₄Me, продукт конденсации разделяли хроматографически, восстанавливали C=O при С(15) натрийборгидридом, сни-мали ацетатную защиту путем гидролиза и получали ПГF_{1 α} .

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

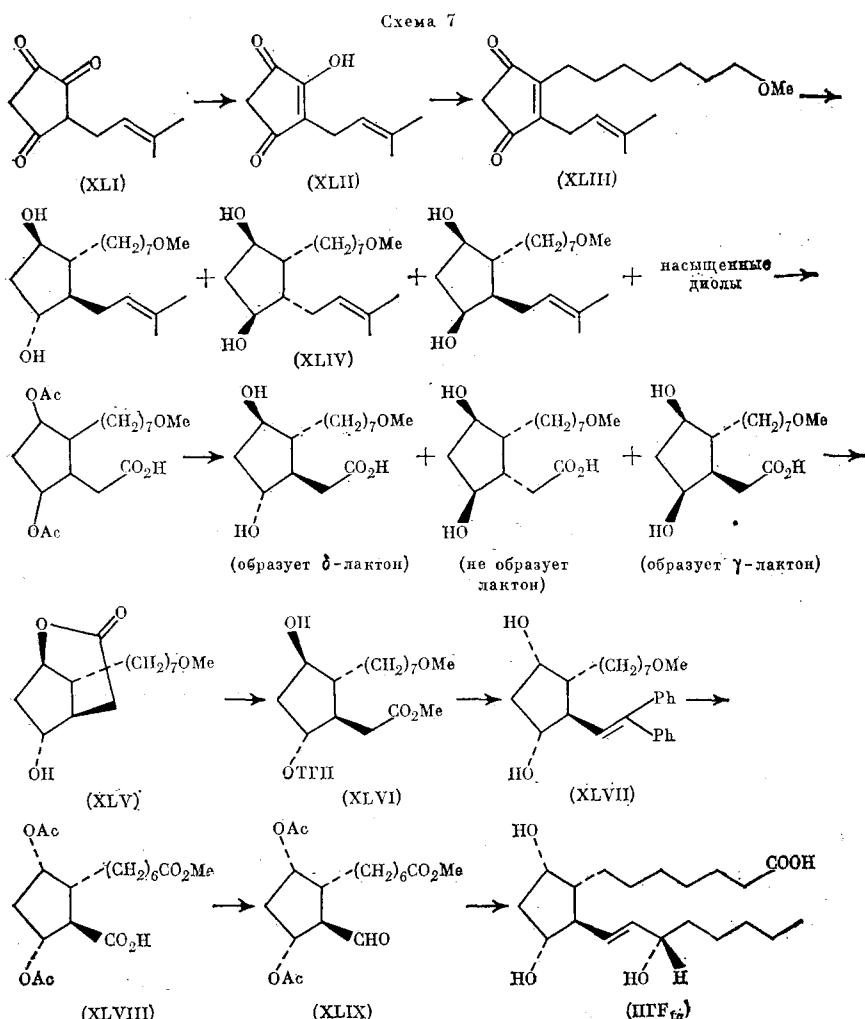


Осуществлен интересный тринадцатистадиный стереоизбирательный синтез $\text{PGF}_{2\alpha}$, где ключевым соединением является интермедиат Тернера (XL), который получали из легкодоступного эндо-дициклопентадиена последовательным окислением [41, 42].



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

Можно применять также 3-алкилцикlopентан-1,2,4-трионы, однако в ограниченной степени, так как в этом случае синтез многостадиен [43—48]. Так, осуществлен синтез (*dl*) $\text{PGF}_{1\alpha}$ (схема 7). 3-(3-Метилбутен-2-ил)-5-(этоксикарбонил)цикlopентантрион-1,2,4 (XL) 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 ортомуравыным 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, катализитический 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 $\text{C}(11)$ защищали ТГП, после чего проводили щелочной гидролиз и обрабатывали эфирным раствором диазометана. В полученном эфире (XLVI) защищали OH -группы при $\text{C}(9)$, в виде ацетата конденсировали его с фенилмагнийбромидом и при подкислении получали диол (XLVII). После защиты гидроксигрупп (XLVII) уксусным ангидридом, расщепляли метоксигруппу до гидрокси- 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 $\text{C}(15)$ $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ и кислотный гидролиз давали $\text{PGF}_{1\alpha}$.



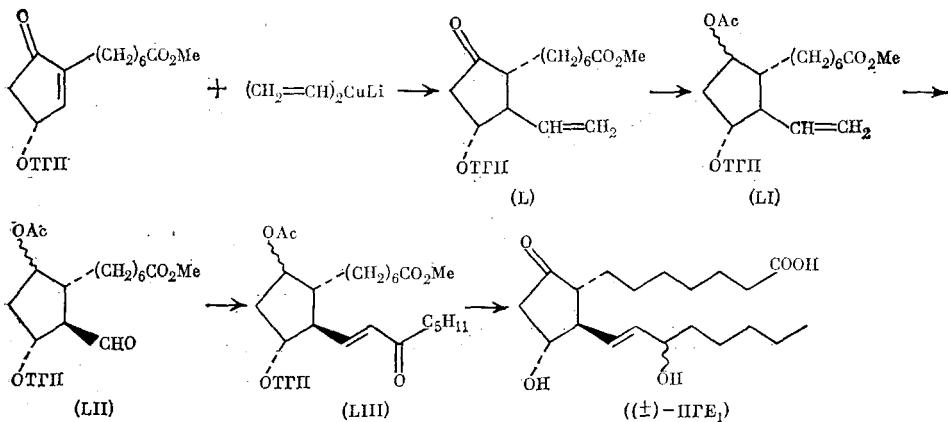
2. Синтез через сопряженное присоединение органометаллических производных

В последнее время достаточно широко используется метод 1,4-присоединения органометаллических реагентов к 2-алкил-4-алкоксицикlopентен-2-енонам, позволяющим легко переходить к полному синтезу ПГ. Присоединение дивинилкупратов к замещенным цикlopентенонам 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-алкоксицикlopентенонов. По этому методу получены (\pm) -ПГЕ₄, (\pm) -11-дезокси-ПГЕ₁, F_{1a} и F_{1b} и (\pm) -9-кето-13-*цис*-простагональная кислота [49]. На схеме 8 показан синтез ПГЕ₄ [49].

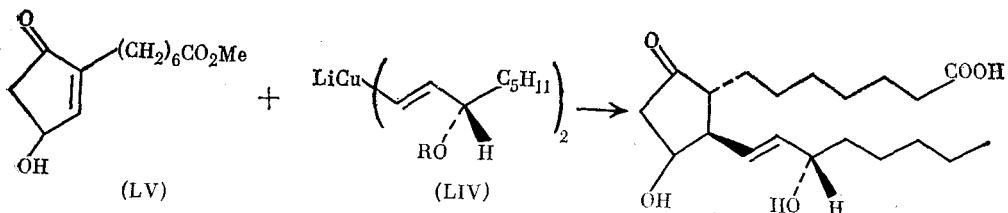
Основной реакцией является сопряженное присоединение $(\text{CH}_2=\text{CH})_2\text{CuLi}$ (приготовленного из нитрила *бис*-(trimетилфосфита) меди — $[(\text{MeO})_3\text{P}]_2\text{CuCN}$ и виниллития в эфирном растворе) к 4-ОТПГ-2-(6'-метоксикарбонилгексил)цикlopентен-2-ону-1 с образованием (\pm) -винилцикlopентанона (L) с нужной стерической конфигурацией трех асимметрических центров цикlopентанового кольца. Последующие стадии в синтезе искомых ПГ проводились без очистки промежуточных соединений. Восстановление винилкетона (L) натрийборгидридом и последующее ацетилирование уксусным ангидридом давало С(9)-эпимерный ацетат (LI), озонолиз которого приводил к неустойчивому альдегиду (LII), конденсация которого с диметил-2-оксогептилфосфонатом

дала α,β -ненасыщенный кетон (LIII). Последующее восстановление кетонной группы при C(15) посредством $Zn(BH_4)_2$, щелочной гидролиз эфирных групп при C(9) и C(1) и окисление реагентом Джонса OH-группы при C(9) приводило к смеси (\pm) -ПГЕ₁ и (\pm) -15-эп-ПГЕ₁. Смесь разделяли с помощью preparative тонкослойной хроматографии (TCX), получая (\pm) -ПГЕ₁ (3,6%) и (\pm) -15-эп-ПГЕ₁ (3,2%). Таким же способом могут быть синтезированы (\pm) -11-дезокси-ПГЕ₁, -F_{1 α} и -F_{1 β} , исходя из других производных циклопентенона.

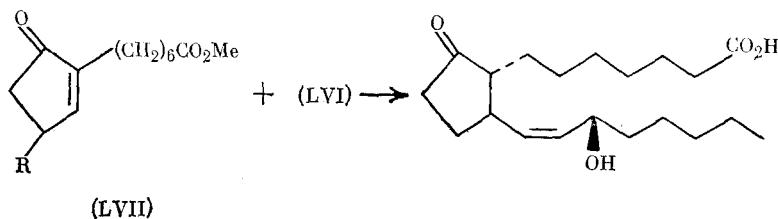
Схема 8



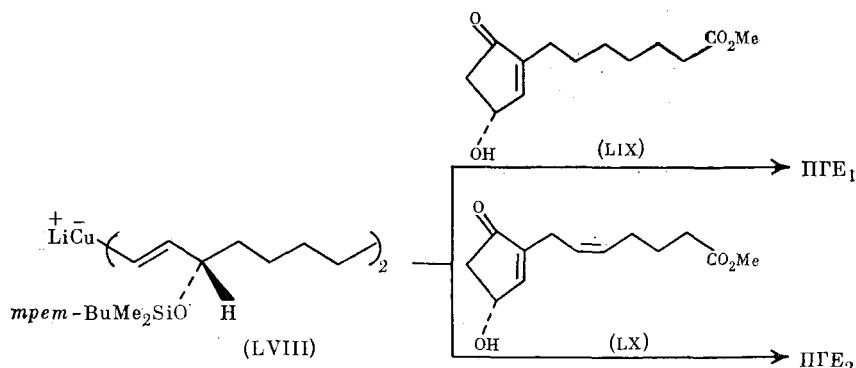
Другой подход [50–61] к синтезу ПГ заключается в сопряженном присоединении соответствующего замещенного органокупрятного реагента (LIV) к еону (LV).



Осуществлен интересный синтез 13-*cis*-ПГ путем избирательного сопряженного присоединения органокупрятного реагента, содержащего функциональные группы [62]. Установлено, что *cis*-LiCu[CH=CH(C₅H₁₁)OC-(Me)₂OCH₂]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-карбометоксигексилцикlopентен-2-она (R=H) приводит после мягкого гидролиза (20%-ной CH₃COOH) к рацемическому 11-дезокси-13-*cis*-ПГЕ₁. Взаимодействие (LVI) с (LVII) (R=OC(Me)₂OMe) в тех же условиях приводит к *dl*-11-гидрокси-13-*cis*-ПГЕ₁.

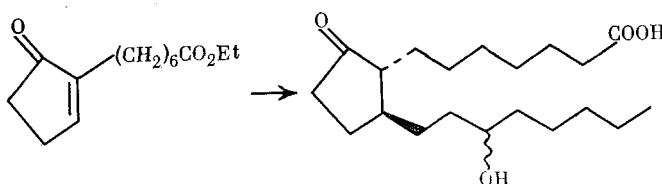


Может представлять интерес биоорганический асимметрический синтез $(-)$ -ПГЕ₁ и $(-)$ -ПГЕ₂ [63—65], выполненный сопряженным присоединением органокупратных производных (LVIII) (полученных из *транс*-3(*S*)-гидрокси-1-иод-1-октена) к еонам (LIX) и (LX) соответственно.



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].

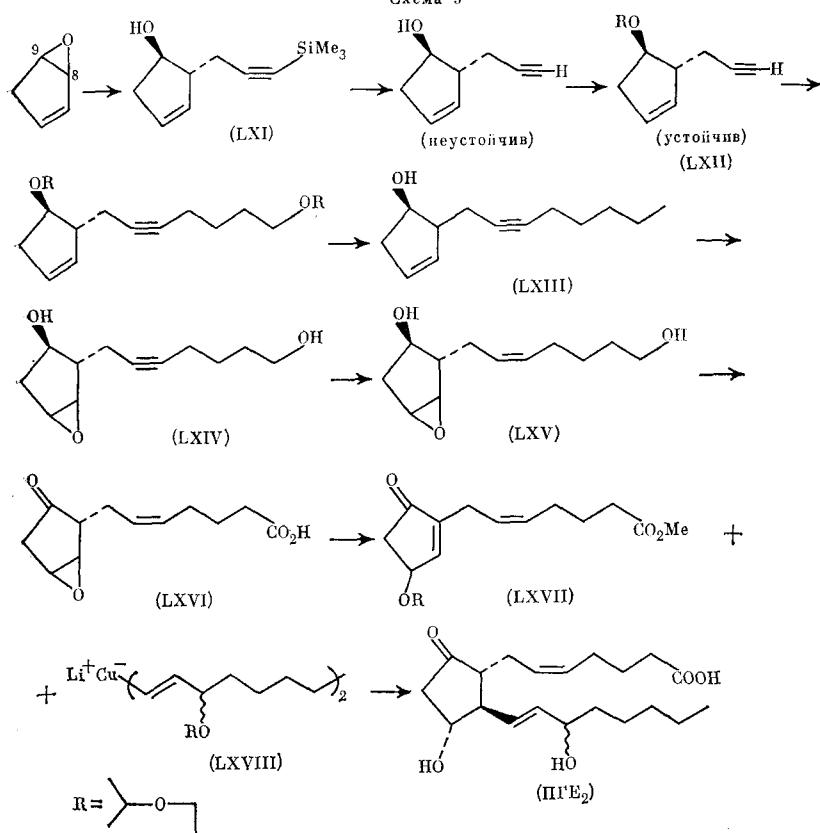
В синтезе рацемического 11-дезокси-13-дигидро-ПГЕ₁ [66—68] описано сопряженное присоединение *трет*-бутокси-1-октилмагнийбромида к 2-(6'-этоксикарбонилгексил)цикlopентен-2-ону-1 в присутствии Cu(I)I·PBu₃.



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

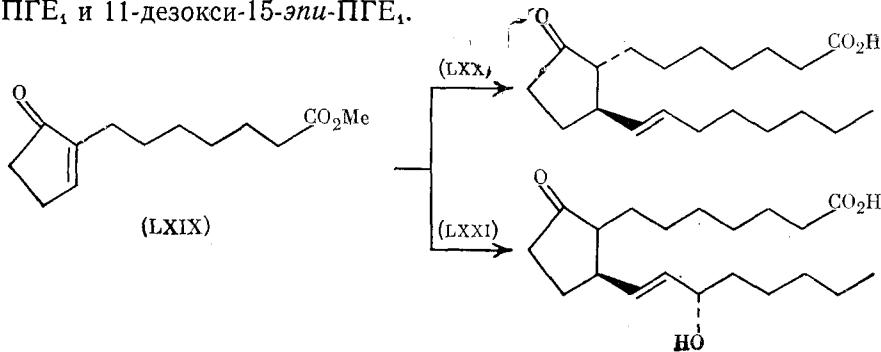
Реакция эпоксида цикlopентадиена с Li-солью пропин-1-ил-триметилсилана приводит к *транс*-2-(пропин-2-ил)-цикlopентен-3-олу (LXI), взаимодействие которого с винилэтиловым эфиrom приводит к α -этоксиэтиловому эфиру (LXII). Литиевую соль последнего алкилируют α -этоксиэтиловым эфиrom 4-бромбутанола с последующим 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), гидрокси-группы которого окисляют реагентом Джонса до (LXVI). Оксидное кольцо в (LXVI) раскрывают последовательно обработкой триэтиламином 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.

Схема 9



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

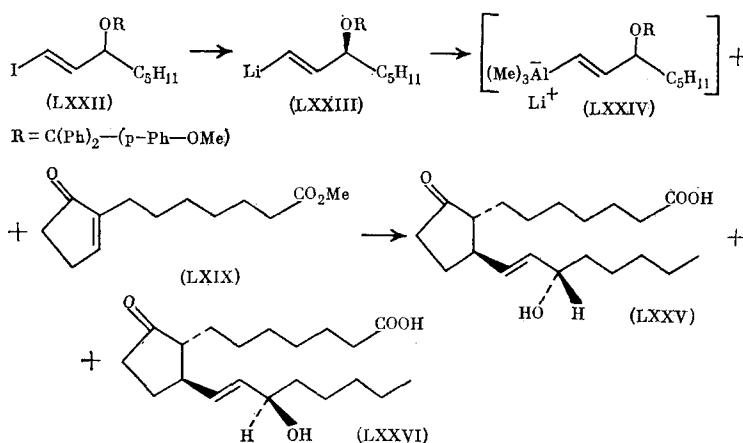
Описан имеющий препаративное значение синтез важного промежуточного вещества при получении ПГ — 2-(ω -метоксикарбонилгексил)цикlopентен-2-она (LXIX) и одностадийный переход к простановому скелету [72]. Октаиден-1,7 гидроборирован по Брауну ($B_2\text{H}_6$ в ТГФ, I_2 , NaOH , HCl в водном ТГФ) до 8-иодоктена-1, из которого приготовлен реагент Гриньяра. Последний реагирует с 2-метоксицикlopентен-2-оном с образованием 2-(октен-7-ил)цикlopентен-2-она. Этот кетон окисляют последовательно посредством $m\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{CO}_3\text{H}$ и далее H_5IO_6 до соответствующего альдегида. Альдегид окисляют реагентом Джонса до кислоты, из которой получают эфир (LXIX). Реакцией (LXIX) с *транс*- $\text{C}_6\text{H}_{13}-\text{CH=CHLi}$ (LXX) в присутствии $n\text{-Bu}_3\text{PCuI}$ с последующим гидролизом приготовлен *dl*-11,15-дидезокси-ПГЕ₁, выход 75% (в расчете на (LXIX)). Если (LXIX) обрабатывать (3*S*)-*транс*- $\text{MeCH(OEt)OCH-C}_5\text{H}_{11}-\text{CH=CHLi}$ (LXXI), образуются равные количества 11-дезокси-ПГЕ₁ и 11-дезокси-15-эпии-ПГЕ₁.



Аланаты и аланы, как и другие органометаллические реагенты, также способны к 1,4-присоединению к 4-алкоксицикlopентенонам [73—76]. Li-Аланаты получают из аланов, восстановлением 3-алкоксацетиленов, реакция обычно протекает с 40%-ным выходом и приводит к олефину *цис*-конфигурации. Однако если защитная спиртовая группа при C(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-дезокси-ПГЕ₁, -E₂ и -F_{1α}, 11-дезокси-ПГЕ₁ и ПГЕ₁, стереоспецифическим сопряженным присоединением Li-*транс*-1-алкенилаланата к α -алкилированному циклопентеноновому кольцу (схема 10).

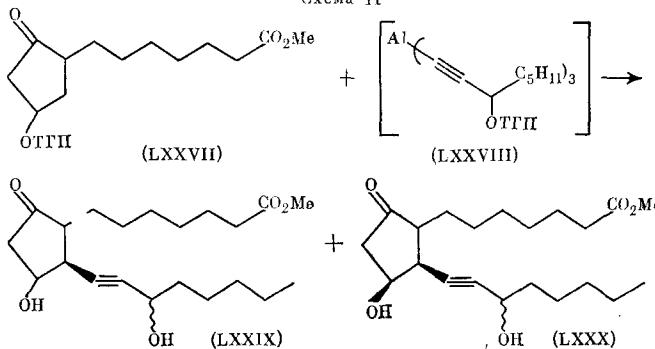
Схема 10



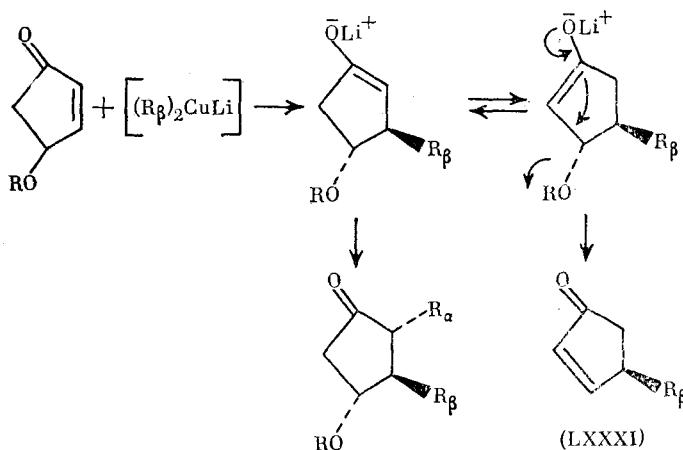
Защищенный 1-иод-*E*-2-октен-3-ол (LXXII), полученный из соответствующего ацетиленового производного, металлируют n -BuLi до (LXXIII), обработка которого триметилалюминием ведет к литийаланат-реагенту (LXXIV). Сопряженное присоединение аланата (LXXIV) к циклопентенону (LXIX) приводит после хроматографического разделения, снятия защиты и гидролиза к *dl*-11-дезокси-ПГЕ₁ и его C(15)-эпимеру (LXXVI) в соотношении 44 : 56 соответственно.

Аланы также присоединяются к 4-алкоксицикlopентенонам [77, 78] с образованием ПГ. Реакция ключевого соединения (LXXVII) с три(3-тетрагидропиранилгидрокси-1-октинилалюминием) (LXXVIII) дает после гидролиза и хроматографии на силикагеле метиловый эфир (\pm)-11 β -(15 RS)-дигидрокси-9-оксо-прост-13-иновой кислоты (LXXIX) и метиловый эфир (\pm)-11 β -(15-*RS*)-дигидрокси-9-оксо-8-изопрост-13-иновой кислоты (LXXX) (схема 11).

Схема 11



Одним из самых простых и малоствадийных подходов к синтезу ПГ можно считать 1,4-присоединение β -цепи к 4-алкоксицикlopентен-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 цикlopентановом кольце. Основным критерием успешного применения такого пути синтеза ПГ является выбор подходящего улавливающего реагента. Низкая скорость улавливания енолята 4-алкоксицикlopентен-2-оном ведет к равновесию енолятов, которое приводит к элиминированию алкоксигруппы с образованием цикlopентенона (LXXXI). Например, алкилирование даже такими активными электрофилами, как аллилгалогенами, 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-цикlopентенон (LXXXIII) [79–82]. Синтез ПГ $F_{2\alpha}$ осуществлен в 8 стадий с общим выходом 17% (схема 12).

К цикlopентадиену, перекиси кумола и Cu(OAc)₂ в AcOH добавляют водный раствор Fe₂(SO₄)₃ и получают ацетат 4-кумилгидрокси-2-цикlopентенола (LXXXII), щелочной гидролиз которого и последующее окисление по Джонсу превращают его в (LXXXIII). Присоединение купратного реагента (LXXXIV) к (LXXXIII) в присутствии Bu₃P/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 $F_{2\alpha}$ ($[\alpha]_D + 22,7$) и 15-эпи-ПГ $F_{2\alpha}$.

Разработан трехстадийный синтез 11-дезокси-ПГ E_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 -цикlopентенонону [83] (схема 13):

Схема 12

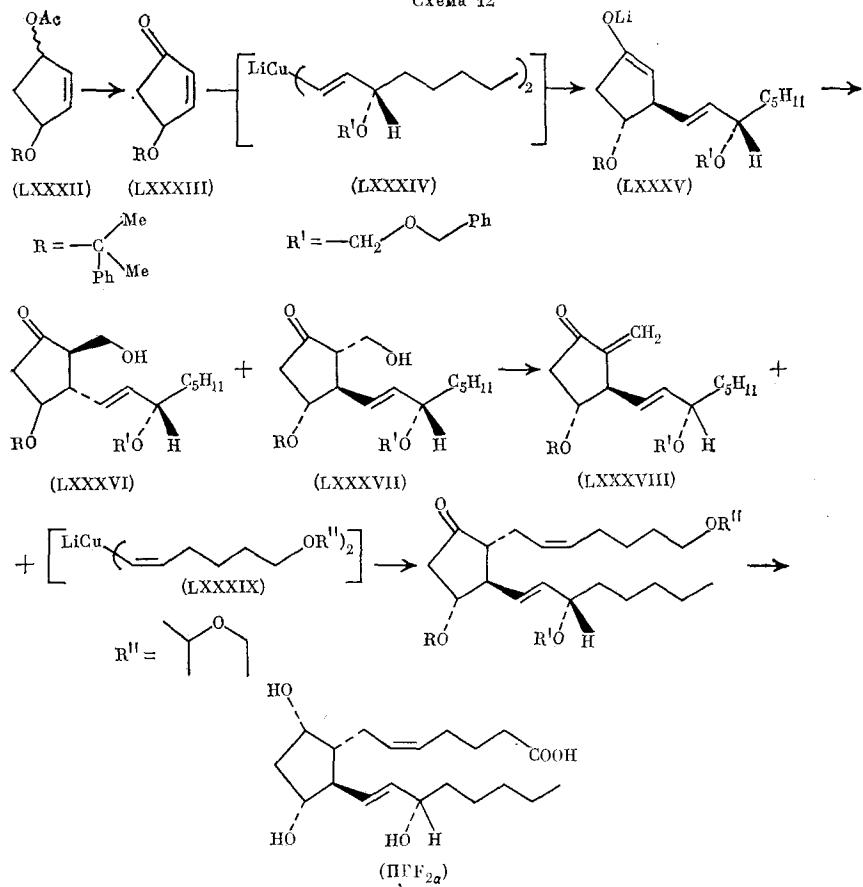
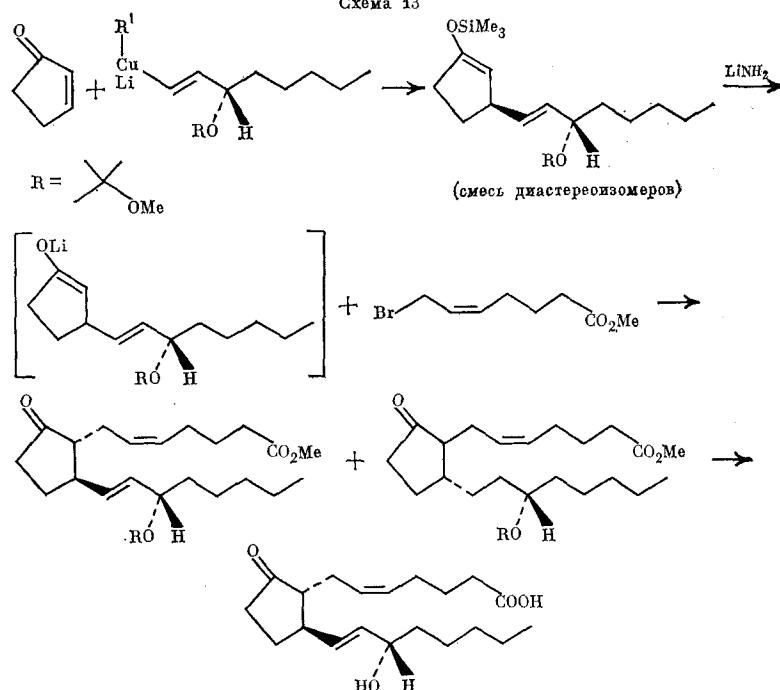
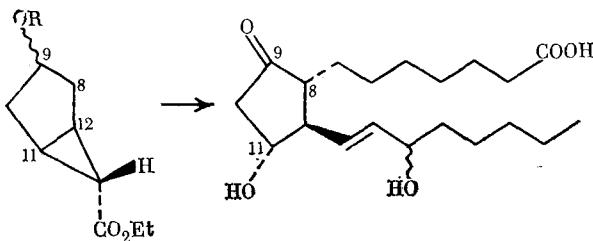


Схема 13



3. Синтез на основе симметричных промежуточных соединений

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



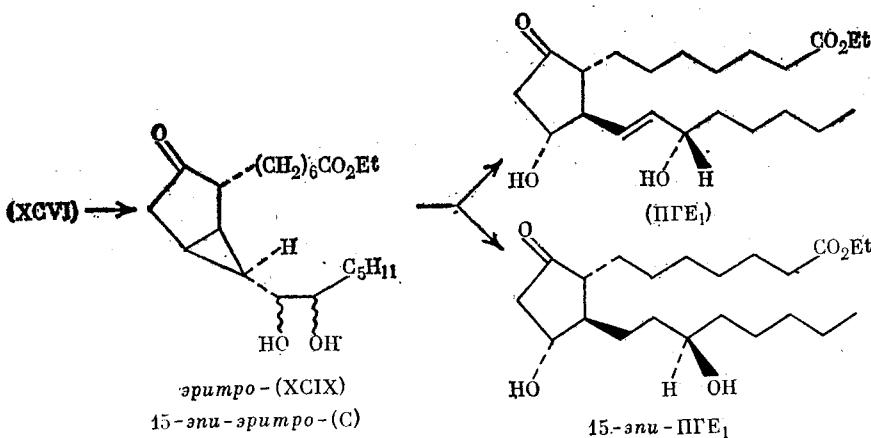
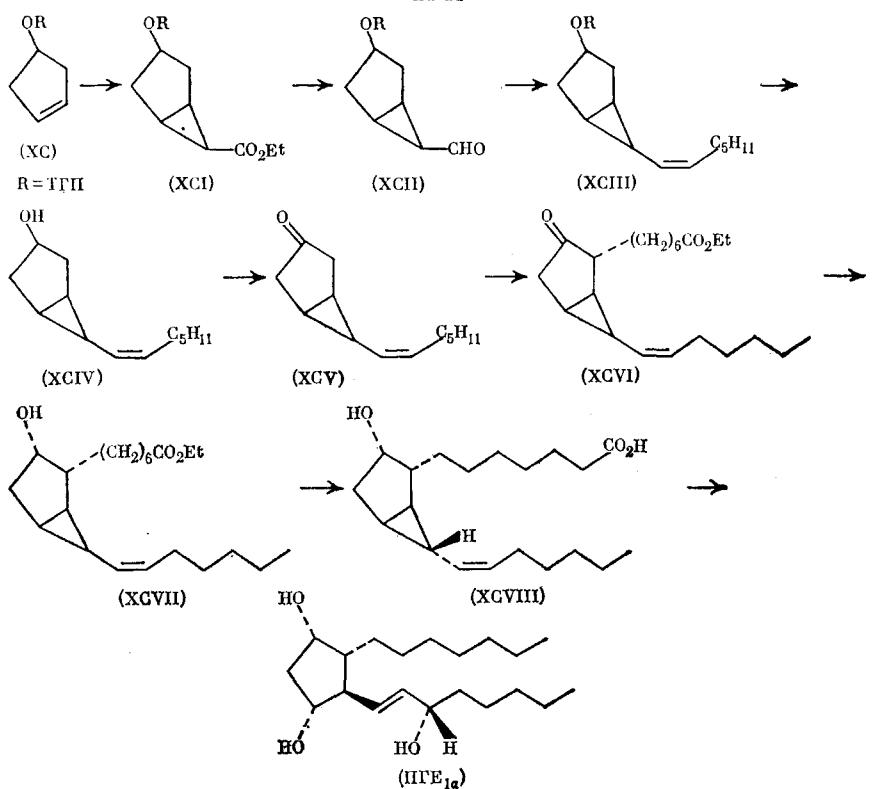
Основным условием является образование системы аллильного спирта в β -цепи при сольволизе соответствующего замещенного производного циклопропилкарбинильного спирта. Дальнейшее развитие и модификацию этот путь получил в других работах [85, 86].

На схеме 14 представлен общий метод синтеза *dl*-ПГF_{1 α} [84]. При обработке циклопентенола дигидропираном в присутствии POCl₃ с количественным выходом получают ТГП-эфир (ХС), 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 (ХСI) (смесь *син* — *анти*). Сложноэфирную группу *экзо*- (ХСI) восстанавливают литийалюминийгидридом в спиртовую (смесь *син* — *анти*), которую окисляют разбавленным реагентом Джонса до альдегида (ХСII). Конденсация последнего с фосфораном (C₆H₅)₃P=CHC₅H₁₁ приводит к четырем изомерам, разделенным хроматографией на Al₂O₃ с выделением нужного олефина (ХСIII), кислотный гидролиз последнего дает спирт (ХСIV) в виде смеси четырех изомеров, которую также можно разделить с помощью ТСХ. Смесь (ХСIV) окисляют разбавленным раствором реагента Джонса и образовавшуюся смесь кетонов (ХСV) также разделяют методом ТСХ. Кетон (ХСV) взаимодействует с метиловым эфиром 7-иодгептановой кислоты в диметилцеллозольве в присутствии трет-БиOK с образованием (ХСVI), которое без очистки восстанавливают NaBH₄ до (ХСVII). Щелочной гидролиз (ХСVII) приводит к кислоте (ХСVIII), 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 (ХСVI) 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 (ХСVI) к ПГ. Так, гидроксилирование (ХСVI) OsO₄ приводит к двум гликолям (ХСIX) и (С) в приблизительно равных количествах [87]. Превращение менее полярного гликоля (ХСIX) в бис-мезилат с последующим сольволизом ацетон — вода (2 : 1) приводит к этиловому эфиру (\pm)-ПГЕ₁ (17—18% в расчете на гликоль (ХСIX)) и 19% этилового эфира (\pm)-15-*эпи*-ПГЕ₁. Более полярный гликоль (С) образует с 19%-ным выходом этиловый эфир (\pm)-ПГЕ₁ и 16—17% — этиловый эфир 15-*эпи*-ПГЕ₁.

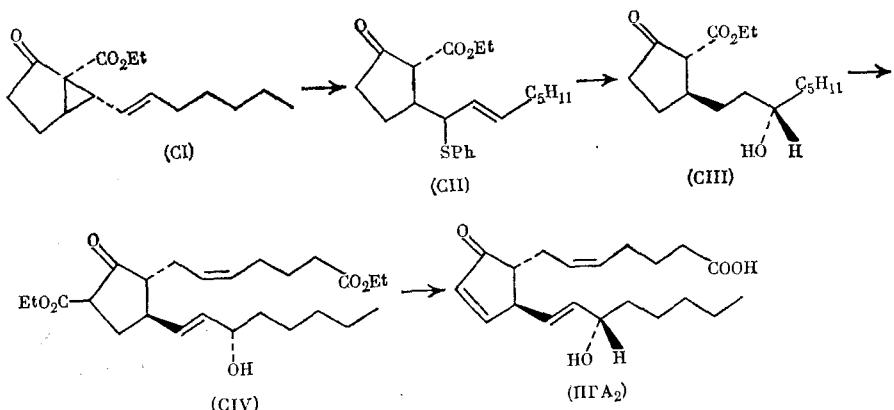
Схема 14



В этих же условиях получены ПГЕ₃, (\pm) ПГЕ₂, ПГФ_{2 α} и ПГФ_{2 β} [88—90].

Интересный метод раскрытия циклопропанового кольца предложен группой исследователей [91—94]. В стереоселективном синтезе ПГА₂ [88] ключевое соединение (CI) легко раскрывает циклопропановое кольцо под действием тиофенола в присутствии *трет*-ВиOK до (CII). Последовательное окисление *m*-ClC₆H₄CO₃H/CH₂Cl₂ и восстановительная перегруппировка сульфида (CII) под действием триметилфосфита в метаноле приводит к гидроксияфиру (CIII). Алкилирование (CIII) с последующей *ретро*-дикмановской циклизацией образует кетоэфир (CIV), который после гидролиза и окисления дает ПГА₂ (схема 15).

Схема 15



Предложен синтез ПГЕ₁, 11-дезокси-ПГЕ₂ и 11 α -гидроксиметил-ПГЕ₂ [95—97] исходя из симметричного ключевого соединения этилен-кетала 3,4-диметоксикарбонилцикlopентанона (CV), полученного димеризацией диметилового эфира малеиновой 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-БuOK дает лактон (CVII). Алкилирование последнего метиловым эфиром 7-иодгептановой кислоты в присутствии трет-БuOK 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) приводят 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 гидрокси- 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-дезокси-ПГЕ₁, ПГЕ₂ и их C(15)-эпимеров по схеме 17.

Циклогександион-1,3 взаимодействует с метиловым эфиром 7-бромогептин-5-овой кислоты в присутствии гидрида натрия в ДМФА, образуя (CXIV). При действии на (CXIV) трет-БuOCl 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-дезокси-ПГЕ₂.

Схема 16

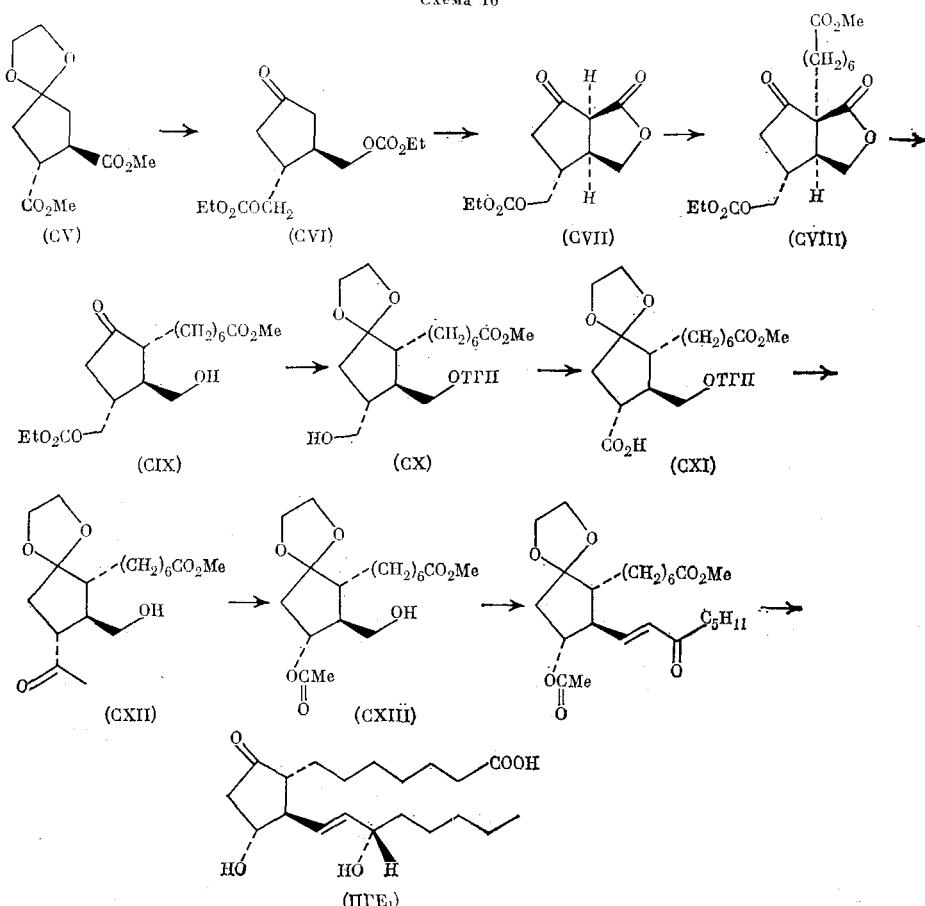
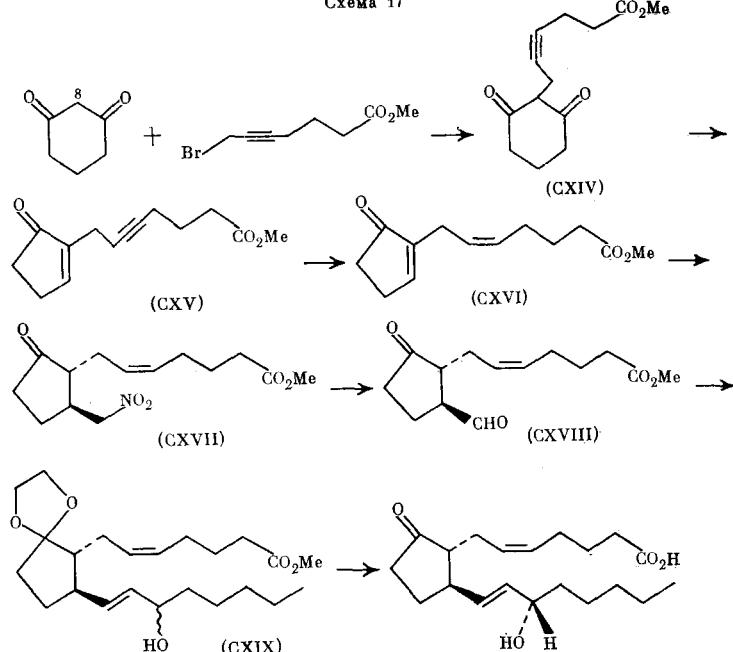


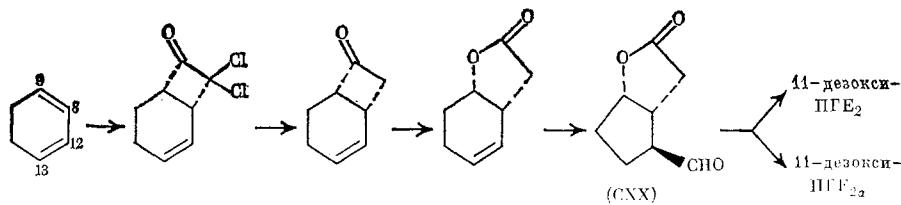
Схема 17



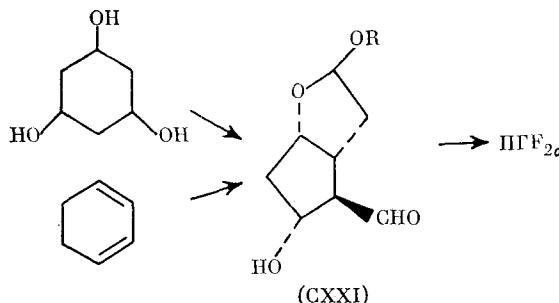
Похожий метод сужения кольца позднее был использован для синтеза ПГF_{2α} [99, 100].

Подход Кори [101] к синтезу 11-дезокси-ПГE₂ и ПГF_{2α} включает сужение кольца циклогексадиена-1,3 и содержит следующие стадии:

1) обработку дихлоруксусной кислотой в присутствии $(C_2H_5)_3N$; 2) восстановление $Zn/AcOH$; 3) окисление $H_2O_2/H_2O-AcOH$; 4) перегруппировка под действием $Tl(NO_3)_3$ и окисление $H_2O-HClO_4$, $NaClO_4$ до альдегида (CXX), который далее известными методами превращают в 11-дезокси-ПГЕ₂ и 11-дезокси-ПГF_{2 α} .

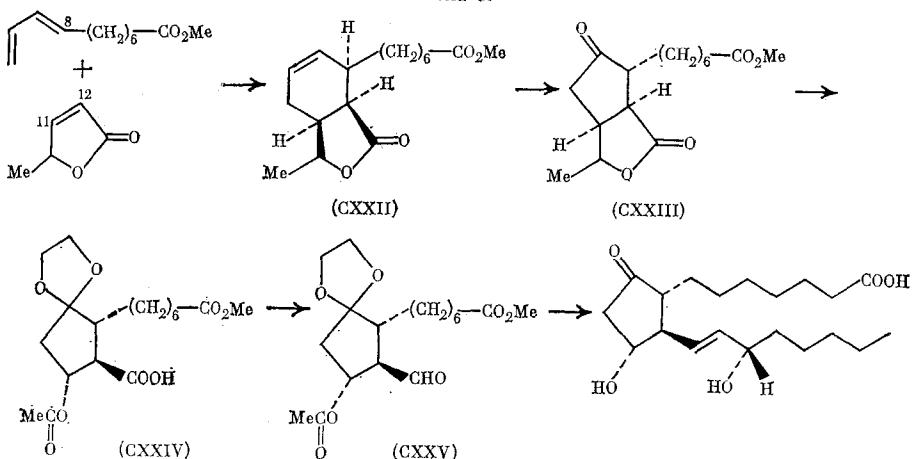


Описаны синтезы, когда в качестве исходных для синтеза ключевого альдегида (CXXI), легко превращающегося в ПГF_{2 α} , используют *цикло*гексан-1,3,5-триол [102] и циклогексадиен-1,3 [103].



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 *цикло*лактону (CXXII), который окисляют O_3 в CH_2Cl_2 и далее H_2O_2 в $AcOH$ до лактона циклопентанона (CXXIII), ацетализация последнего и щелочной гидролиз приводит к лактонокислоте, лактоновое кольцо которой раскрывают серийой реакций до кислоты (CXXIV). Оказалось, что превращение карбоксильной группы в альдегидную без затрагивания метокси-карбонильной группы при C(1) (схема 18) невозможно, поэтому кислота (CXXIV) была восстановлена в виде ацилимида (CXXV), который далее известными методами переведен в ПГЕ₁ с выходом более 50%.

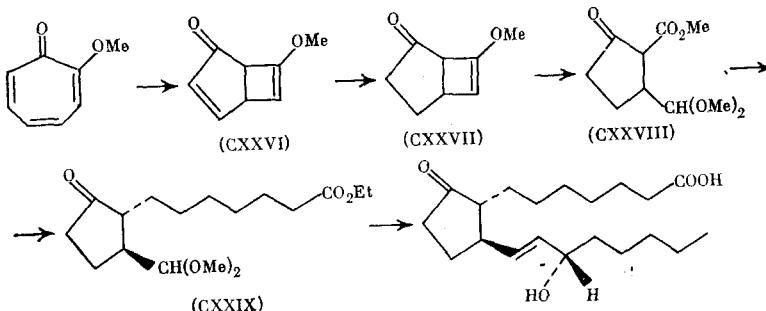
Схема 18



Способность метилового эфира α -трополона к сужению кольца при фотохимической валентной таутомеризации была успешно применена в синтезе *dl*-11-дезокси-ПГЕ₁ [105].

Метиловый эфир α -трополона облучают ртутной лампой высокого давления, получают 7-метоксицикло-[3.2.0]-гептадиен-3,6-он-2 (CXXVI), его гидрируют над Pt до (CXXVII), который подвергают озонолизу в смеси CH_2Cl_2 и MeOH , продукт обрабатывают жидким SO_2 , получают ацеталь циклопентанона (CXXVIII). Последний алкилируют этиловым эфиром 7-иодгептановой кислоты в присутствии KHN/DMCO с последующим декарбоксилированием до транс-циклопентанона (CXXIX). Снимают ацетальную защиту и конденсируют (CXXIX) с соответствующим фосфонатом. После серии несложных операций выделяют *dl*-11-дезокси-ПГЕ₁ (схема 19).

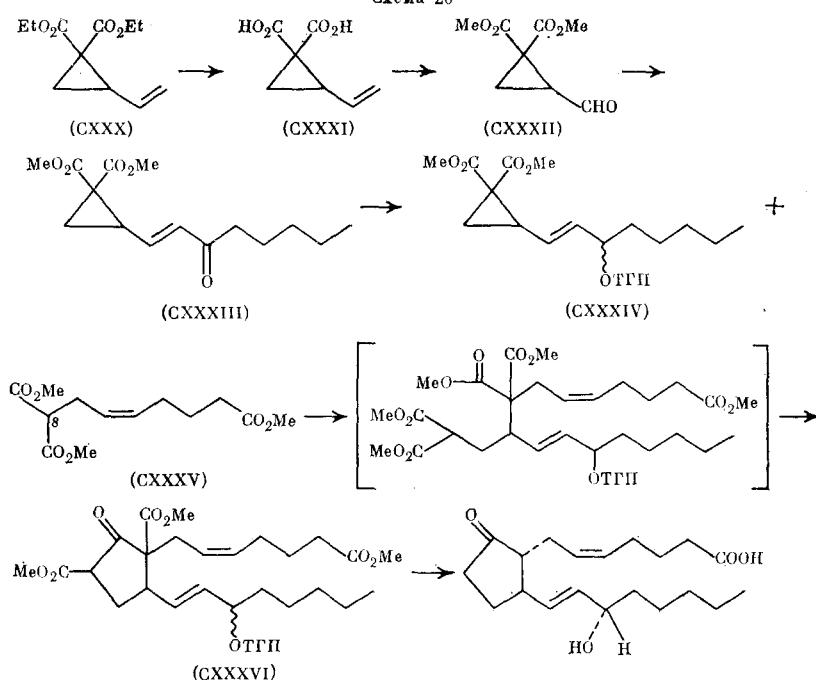
Схема 19



Ряд синтезов ПГ включает в качестве ключевой стадии реакцию расширения кольца производных циклопропана. Так, эффективный синтез *dl*-11-дезокси-ПГЕ₂ и С(15)-эпимера, основанный на известной реакции превращения диэтилового эфира 1-винилциклопропандикарбоновой-2,2 кислоты (CXXX) при действии натрмалонового эфира в 3-винил-2,3-диэтоксикарбонилцикlopентанон-1 [106, 107].

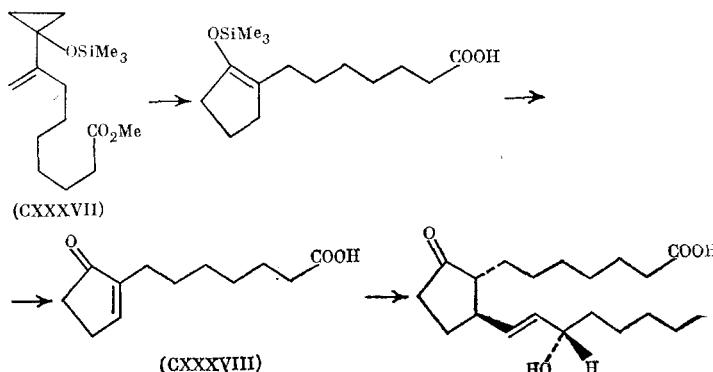
(\pm)-2-Винилциклопропандикарбоновая-1,1 кислота (CXXXI), полученная щелочным гидролизом из (CXXX), разделена с помощью бруцина на антиподы; (—)-CXXXI) этерифицирована посредством CH_2N_2 до диметилового эфира, который озонолизом и последующим разложением образовавшегося озона ида Me_2S превращен в альдегид (CXXXII).

Схема 20



Конденсация (CXXXII) с $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}-\text{C}_5\text{H}_{11}-\text{n}$ приводит к (CXXXIII), восстановленному NaBH_4 до смеси эпимерных спиртов (CXXXIV). ОТГП-эфир (CXXXIV) вводят в реакцию с метиловым эфиром гептен-3-цис-трикарбоновой-1,1,7 кислоты (CXXXV) в присутствии MeONa с образованием (CXXXVI). Последующее удаление защитной группы, омыление щелочью и разделение эпимеров хроматографически приводит к 11-дезокси-ПГЕ₂ с выходом до 68% (схема 20).

Описана перегруппировка триметилсilyльного производного циклопропанола (CXXXVII) в циклопентанон (CXXXVIII) — ключевой продукт в синтезе 11-дезокси-ПГЕ₁ [108].



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

Осуществлен малоствадийный синтез ПГF_{2 α} 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., Schaaf T. K., Huber W. *J. Am. Chem. Soc.*, 1969, v. 91, p. 5675.
10. Corey E. J., Schaaf 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., Schaaf 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., Venkateswarlu A., Schaaf 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., Schaaf 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., Шейшина Л. Г., Григорьев А. Е., Пивницкий К. К. *Там же*, 1978, т. 48, с. 667.
25. Corey E. J., Hayashi 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., Leeney T. J., Robinson G. E. *Ibid.*, 1974, p. 642.
29. Brown E. D., Clarkson R., Leeney 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., Ottoer P., Smith A. C. B., Shinner M. E., Terner S. *Ibid.*, 1973, p. 2796.
42. Brewster D., Myers M., Ormerod J., Otter P., Smith A. C. B., Shinner M. E., Terner 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., Vandewalle M. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 1975, v. 84, p. 203.
48. Braake P. P., Verzele F., Wyffels 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., Gasiecki A., Pappo R. *Ibid.*, 1978, p. 3187.
54. Лонн М., Лиме 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. L. *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. *J. Chem. Commun.*, 1978, p. 436.
60. Lee T. V., Roberts S. M., Dimsdale M. J., Newton R. F., Rainey K., Webb C. F., Pro-jests 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. *Sith 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., Partridje 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. *Brawner 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., Weis M. J.* *Ibid.*, 1972, p. 4083.
74. *Bernady K. F., Poletto J. F., Weiss M. J.* *Ibid.*, 1975, p. 765.
75. *Brawner 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., Yoshioka 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. *Kilnzie F., Holland G. W., Jernow J. L., Kwok 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.* *Anal. 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., Ghozer L., Germain G., Declercq J. P., Van Meerssche M., Arrieta J. M.* *J. Amer. Chem. Soc.*, 1981, v. 103, p. 6, 4616.

121. Чернок К. Ю., Мельникова В. И., Пивницкий К. К. Биоорганическая 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., Ciabattoni 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. Nokami I., 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 технологии кровезаменителей и гормональных
препаратов, Москва