

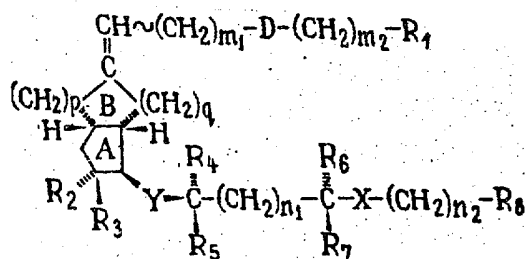


ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

- (21) 2930648/23-04
(62) 2719752/23-04
(22) 05.06.80
(23) 25.01.79
(31) 19616 A/78
(32) 26.01.78
(33) IT
(46) 15.12.87.Бюл. № 46
(71) Фармиталя Карло Эрба С.п.А.
(ИТ)
(72) Кармело Гандольфи, Карло Пассаротти, Вильям Фава, Анджело Фумагалли, Франкс Фаустини и Роберто Чесерани (ИТ)
(53) 547.714.71.07(088.8)
(56) Greenwald R., Chaykovsky M., Corey E. I. The Wittig Reaction Using Methylsulfinil Carbanion-Dimethyl Sulfoxide. - I. Org. Chem., 1963, 28, 1128.
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 9-ДЕОКСИ-9А-МЕТИЛЕН-ИЗОСТЕРОВ PGI_2 ИЛИ ИХ ЛАКТОНОВ
(57) Изобретение относится к синтетическим производным простаглицина (PGI_2), в частности к 9-деокси-9а-метилден-изостерам PGI_2 общей формулы (I)



где R_1 - свободная или C_1 - C_4 -алкил-этерифицированная COOH группа; D - $> \text{CH}_2$ или $> \text{CH}-\text{OH}$; один из R_2 и R_3 -

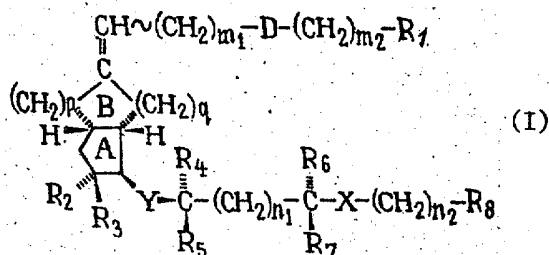
H , а другой - H или OH ; один из R_4 и R_5 - H или C_1 - C_4 -алкил, а другой - OH ; каждый из R_6 и R_7 независимо - H , C_1 - C_4 -алкил или F ; X - группа - $(\text{CH}_2)_m$ (при $m = 0$ или 1), - $\text{CH}=\text{CH}$ или 0 ; Y - $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $\text{CH}=\text{CH}$ (транс) или $\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$; m_1 и $m_2 = 0$; 1 или 2 ; $n_1 = 0$; 1 или 2 ; $n_2 = 0$; 1 ; 2 или 3 ; $p_1 = 0, 1$ и $q = 1$ или 2 , причем сумма $p+q = 1$; 2 или 3 ; R_8 - H , C_1 - C_4 -алкил, C_6H_{11} , C_6H_5 , тетрагидрофурил или 2-фурил, или к их лактонам, обладающим лучшей антиагрегационной и противовоспалительной активностью. Цель - получение более активных производных простаглицина. Получение новых производных простаглицина ведут из соответствующего 6-кетопроизводного с защищенными свободными гидроксильными группами в виде простых эфирных групп, в котором $\text{Y} - \text{CH}=\text{CZ}-$, где Z - галоген, и соединения общей формулы $\text{E}-\text{CH}-(\text{CH}_2)_{m_1}-\text{D}-(\text{CH}_2)_{m_2}-\text{R}_1$, где D , m_1 , m_2 имеют указанные значения, $\text{E} - (\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}^+$ или $(\text{R}_2\text{O})_2\text{P} \rightarrow \text{O}$, где R_2 - C_2 - C_4 -алкил, C_6H_5 ; R_1 - свободная или C_1 - C_6 -алкилэтерифицированная COOH -группа или ее соль, или $\text{R}_1 - \text{CH}_2-\text{R}_9$, где R_9 - защитная группа, присоединенная через простую эфирную связь. Происходит превращение группы $\text{Y} - \text{CH}=\text{CZ}$ в группу $-\text{C}\equiv\text{C}-$. Далее процесс включает следующие стадии: окисление соединения (I), где один из R_4 и R_5 - H , а другой OH , с предварительной защитой других функциональных групп; нуклеофильное присоединение к свободному карбонилу на ω -цепи; этерифицирование COOH -группы; омыление сложных

эфиров; превращение соединения (I) в лактон и разделение смеси изомеров. Испытания соединений формулы (I) показывают, что они по противоязвенной

активности превосходят известные, т.е. эффективная доза составляет 55-664 против 200 мкг/кг. 3 табл.

1

Изобретение относится к способам получения новых производных проста-циклина, в частности 9-деокси-9а-ме-тилен-изостеров ПГІ₂ общей формулы



где R₁ -- свободная или C₁-C₄-ал-килэтерифицированная кар-боксовая группа;

D -- группа -CH₂-, -CH-OH;

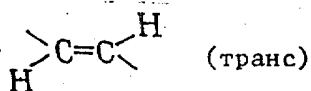
один из R₂ и R₃ -- водород, а другой -- водо-род или гидроксил;

один из R₄ и R₅ -- водород или C₁-C₄-алкил, а другой -- оксигруппа;

каждый из R₆ и R₇ -- независимо водород, C₁-C₄-алкил или фтор;

X -- группа (CH₂)_m (где m=0 или 1), -CH=CH- или -O-;

Y -- группа -CH₂-CH₂-, -C≡C-;



или -NH-CO-;

m₁ и m₂ каждый равен 0; 1 или 2;

n₁ = 0; 1 или 2;

n₂ = 0; 1; 2 или 3;

p = 0 или 1; и q = 1 или 2,

причем сумма p + q является целым числом от 1 до 3;

R₈ -- водород, C₁-C₄-алкил, циклогексил, фенил, тетра-гидрофурил или 2-фурил

или их лактонов, обладающих ценными фармакологическими свойствами.

2

Цель изобретения -- получение но-вых производных проста-циклинов, об-ладающих улучшенной противоязвенной и антиагрегационной активностью.

Пример 1.

Стадия А. 1,1 г (0,029 моль) бор-гидрата натрия добавляют при переме-шивании в раствор 11,6 г (8,4 x 10⁻² моль) бицикло[3.3.0]окт-3,7-диона в 100 мл хлористого метилена и 100 мл этанола. Через 45 мин из-быток реагента разлагают медленным добавлением 20 мл ацетона. Смесь ней-трализуют 1,4 мл уксусной кислоты и упаривают в вакууме до получения ос-татка, который затем помещают в во-ду и хлористый метилен. Органическую фазу упаривают досуха и фильтруют на силикагеле (элюент: смесь гексана и этилового эфира 70:30), в результате чего получают 9,1 г 7-оксибицикло[3.3.0]октан-3-она.

ИК-спектр (пленка), см⁻¹: 3400; 1740.

Раствор этого соединения (0,065 моль) в 27 мл безводного ди-метилформамида обрабатывают 12,8 г хлористого диметил-трет-бутилсилила (ДМТБ-силил или ДМБ-силил) и 8,85 г имидазола. Полученную смесь нагрева-ют до 60°C в течение 5 ч, охлаждают, разбавляют двумя объемами воды и эк-страгируют этиловым эфиром (3x40 мл и 2x20 мл). Объединенные органичес-кие экстракты промывают 5%-ным NaHCO₃, а затем водой до полной нейтрализа-ции и упаривают досуха, получая 15,8 г сырого продукта (выход 95%).

После очистки на силикагеле полу-чают 2,85 г 7-экзооксибицикло[3.3.0]октан-3-он-7-ДМТБ-силилового просто-го эфира с т. пл. 40-42°C и 11,8 г 7-эндооксибицикло[3.3.0]октан-3-он-7-ДМТБ-силилового простого эфира с т. пл. 51-52°C. Раствор последнего (11,8 г 4,63x10⁻² моль) в 295 мл ме-

тилкарбоната (Me_2CO_3) перемешивают с исключением воды в инертной атмосфере и осторожно обрабатывают 6,95 г 80%-ного гидрата натрия. Когда выделение водорода прекращается, реакционную смесь нагревают при 75–80°C в течение 40 мин. После охлаждения смесь разбавляют двумя объемами этилового эфира и осторожно обрабатывают 13 г ледяной уксусной кислоты. Затем отделяют органическую фазу буфером с pH 5,2–5,5 и водный слой экстрагируют этиловым эфиром. Объединенные органические экстракты сушат над Na_2SO_4 и упаривают досуха, получая 12,82 г: d,1-2-экзокарбоксиметил-7-эндооксибицикло[3.3.0]октан-3-он-7-ДМТБ-силилового эфира и 14,49 г (85 от теоретического) его 7-экзоизомера (карбоксиметил $\text{CH}_3\text{O}-\text{CO}-$, часто называемый как метаксикарбонил).

После очистки на силикагеле (45 г/г, элюент: гексан – этиловый эфир 97:3) получают 10,81 г чистого продукта; $\lambda_{\text{макс}} = 254$ мкм, $\varepsilon = 7000$.

Исходя из 7-экзоизомера в соответствии с этой же методикой получают d,1-2-экзокарбоксиметил-7-эндооксибицикло 3.3.0 октан-3-он-7-ДМТБ-силиловый простой эфир; $\lambda_{\text{макс}} = 254$ мкм, $\varepsilon = 6500$.

Стадия Б. Раствор (7,5 г) d,1-2-экзокарбоксиметил-7-эндооксибицикло[3.3.0]октан-3-он-7-ДМТБ-силилового эфира в 75 мл дихлорметана и 75 мл этанола охлаждают до -20°C и обрабатывают при перемешивании 0,9 г боргидрида натрия. После перемешивания в течение 15 мин избыток реагента разлагают, добавляя 12 мл ацетона. Температуру смеси доводят до 0°C, добавляют 20 мл 20%-ного KH_2PO_4 , растворитель выпаривают в вакууме и остаток несколько раз экстрагируют этиловым эфиром. Объединенные органические экстракты промывают 5 мл воды и упаривают досуха, получая остаток, который кристаллизуют из н-гексана и получают 4,8 г d,1-2-экзо-(карбоксиметил)-3,7-эндодиоксибицикло[3.3.0]октан-7-ДМТБ-силилового эфира, т. пл. 68–70°C. Маточный раствор адсорбируют на 25 г силикагеля, элюируют смесью н-гептан – этиловый эфир 90:10.

Получают еще 2 г продукта, достаточно чистого, чтобы использовать его без дополнительной очистки.

Раствор (6 г) d,1-2-экзокарбоксиметил-3,7-эндодиоксибицикло[3.3.0]октан-7-ДМТБ-силилового эфира в 100 мл смеси метанол – вода 80:20 обрабатывают 2 г гидроокиси калия и нагревают до температуры кипения с обратным холодильником в течение 30 мин. После концентрирования в вакууме смесь подкисляют до pH 5,1 и экстрагируют этилацетатом. Упаривание органического слоя дает 5,1 г d,1-2-экзокарбокси-3,7-эндодиоксибицикло[3.3.0]октан-7-ДМТБ-силилового эфира. Раствор этого соединения в 150 мл ацетонитрила обрабатывают затем 2,81 г d-(+)-эфедрина. Через 4 ч при комнатной температуре получают 2,9 г соли, которую кристаллизуют дважды из ацетонитрила, получая 1,85 г d-(+)-эфедриновой соли, (+)-2-экзокарбокси-3,7-эндодиоксибицикло[3.3.0]октан-7-ДМТБ-силилового эфира, $[\alpha]_D^{25} = 52^\circ$. Все маточные растворы собирают и упаривают досуха, получая остаток, который растворяют в воде и обрабатывают 0,68 г гидроокиси натрия в воде. d-(+)-Эфедрин выделяют экстракцией бензолом, а раствор натриевой соли подкисляют до pH 5 и экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу упаривают досуха, получая остаток, который обрабатывают 2,2 г l-эфедрина и после нескольких перекристаллизаций получают 2,3 г l-эфедриновой соли (-)-2-экзокарбокси-3,7-эндодиоксибицикло[3.3.0]октан-7-ДМТБ-силилового эфира, $[\alpha]_D^{25} = -49^\circ$.

Стадия В. Раствор (6,28 г) d,1-3,7-эндодиоксибицикло[3.3.0]октан-7-ДМТБ-силиловый эфир-2-экзокарбоксиметилового сложного эфира в 30 мл безводного хлористого метилена обрабатывают 2,19 г 2,3-дигидропирана и 39 мг пара-толуолсульфокислоты и получают 3-тетрагидропираниловый (ТПП) эфир исходного 3-спирта. Спустя 3 ч при комнатной температуре реакционную смесь промывают 5%-ным NaHCO_3 (2x5 мл). Упаривая органическую фазу досуха, получают 8 г d,1-2-экзокарбоксиметил-3,7-эндодиоксибицикло[3.3.0]октан-7-ДМТБ-силиловый эфир-3-ТПП-простой эфир, который затем сушат, помещая в безводный бензол (2x15 мл), и упаривают досуха. Этот продукт в 30 мл безводного этилового эфира по каплям добавляют через 15 мин к перемешиваемой суспен-

зии 0,6 г LiAlH_4 в 40 мл безводного этилового эфира. Перемешивание продолжается в течение 30 мин до разрушения избытка реагента осторожным добавлением 5 мл ацетона, а затем водного насыщенного раствора этилового эфира, затем добавляют 10 г безводного сульфата натрия. Фильтрование органического раствора и упаривания его досуха дает 7,2 г 3-ТПП-простого эфира d,1-3,7-эндодидокси-2-экзо-оксиметилбицикло[3.3.0]октан-7-ДМТБ-силилового эфира, $M^+ = 370$.

Аналогично получают из оптически активных исходных веществ следующие соединения:

Нат-3,7-эндодидокси-2-экзооксиметилбицикло[3.3.0]октан-7-ДМТБ-силиловый эфир-3-ТПП-простой эфир.

Энт-3,7-эндодидокси-2-экзодидоксиметилбицикло[3.3.0]октан-7-ДМТБ-силиловый эфир-3-ТПП-простой эфир.

Если вместо 2,3-дигидропирана используют 1,4-диокси-2-ен-, то получают соответствующие 3/2'-диоксанил (ДИОКС)-простые эфиры.

Стадия Г. Раствор (3,8 г) d,1-3,7-эндодидоксибицикло[3.3.0]октан-2-экзо-карбоксиметил-3-экзо-7-эндодидокси-ДМТБ-силильный простой эфир в 40 мл бензола обрабатывают сначала 3,66 г бензойной кислоты и 7,9 г трифенилфосфина, а затем при перемешивании 5,30 г этил-азо-бис-карбоксилата в 15 мл бензола. После перемешивания в течение 40 мин органическую фазу промывают 2 н. серной кислотой (2x20 мл), а затем карбонатом натрия (3x15 мл) и водой до нейтральности. Упариванием досуха получают смесь d,1-2-экзо-карбоксиметил-3-экзо-7-эндодидоксибицикло[3.3.0]октан-7-ДМТБ-силиловый эфир-3-бензоата, ЯМР, δ , ррт: 5,8 (Н, м., 3-эндо); 3,32 (Н, д.д., 2-эндо); 3,64 (3Н, с., CO_2CH_3); 4,4 (Н, м., 7-эндо) и d,1-2-экзо-(карбоксиметил)-7-эндодидоксибицикло[3.3.0]октан-3-ен-7-ДМТБ-силилового эфира, $M^+ = 296$.

Неочищенный реакционный продукт растворяют в безводном метаноле, перемешивают в течение 3 ч и обрабатывают 0,5 г безводного карбоната калия. Упариванием досуха получают остаток, который помещают в этилацетат и насыщенный KH_2PO_4 . Органическую фазу промывают до нейтральности и упаривают досуха. Остаток адсорбируют

на силикагеле и элюируют гексаном и смесью гексан - этиловый эфир.

Получают 1,01d,1-2-карбоксиметил-7-эндодидоксибицикло[3.3.0]октан-3-ен-7-ДМТБ-силилового эфира, который растворяют в метаноле, обрабатывают 0,3 г 50%-ного Pd на CaCO_3 и гидрируют при комнатной температуре и нормальном давлении, получая d,1-2-(карбоксиметил)-7-эндодидоксибицикло[3.3.0]октан-7-ДМТБ-силиловый эфир, $M^+ = 298$.

2,01 г d,1-2-(карбоксиметил)-3-экзо-7-эндодидоксибицикло[3.3.0]октан-2-7-ДМТБ-силилового эфира, который омыляют аналогично стадии В 5%-ным карбонатом калия в смеси метанол - вода 80:20, получая d,1-2-экзокарбокси-3-экзо-7-эндодидоксибицикло[3.3.0]октан-7-ДМТБ-силиловый эфир, $M^+ = 300$.

Продукт затем разделяют на индивидуальные оптические антиподы (+) и (-) амфетамин.

Взаимодействием с эфирным диазотметаном превращают (+)-изомер 2-экзокарбокси-3-экзо-7-эндодидоксибицикло[3.3.0]октан-7-ДМТБ-силилового эфира в его метиловое сложное эфирное производное. Взаимодействием с 2,3-дигидропираном с последующим восстановлением LiAlH_4 в этиловом эфире получают (+)-3-экзо-7-эндодидокси-2-экзо-оксиметилбицикло[3.3.0]октан-3-ТПП-эфир-7-ДМТБ-силиловый эфир, $M^+ = 370$. Аналогично получают (-)-энантиомеры и рацемические смеси.

Стадия Д. Раствор (0,74) d,1-2-экзооксиметил-3-экзо-ТПП-окси-7-эндо-ДМТБ-силилоксибицикло[3.3.0]октана в 15 мл безводного хлористого метилена добавили к раствору 3,1 г реагент Коллинза в 40 мл безводного хлористого метилена при перемешивании и охлаждении до 0-5°C. После перемешивания в течение 15 мин полученную смесь фильтруют, получая прозрачный раствор соответствующего d,1-2-экзоформильного производного. Затем органическую фазу нейтрализуют избытком 25%-ного водного раствора NaH_2PO_4 и выделяют. После сушки ее упаривают досуха, остаток очищают на силикагеле (элюент: смесь циклогексана и этилового эфира) и получают 0,81 г d,1-2-экзо[3'-оксо-нон-1'-транс-1'-енил]-3-экзо-ТПП-окси-7-эндо-ДМТБ-силилоксибицикло[3.3.0]ок-

тана, масло, $\lambda_{\text{медн}} = 228$ мкм, $\varepsilon = 8940$.

Стадия Е. Раствор (1,05 г) d,1-2-экзооксиметил-3-эндо-ТГП-окси-7-эндо-ДМТБ-силилоксибицикло[3.3.0]октана из стадии В в 8 мл смеси бензол - метилсульфоксид (ДМСО) 75:25 обрабатывают 0,89 г дициклогексилкарбодиимида, а затем при перемешивании 1,42 мл раствора пиридинийтрифторацетата. После перемешивания в течение 3 ч добавляют 20 мл бензола и избыток карбодиимида гасят 0,13 г щавелевой кислоты в 3,8 мл воды. Бензольную фазу отделяют, промывают до нейтральности и концентрируют в вакууме, получая раствор 2-экзо-формил-3-эндо-ТГП-окси-7-эндо-ДМТБ-силилоксибицикло[3.3.0]октана (не выделялся). Аналогично получают d,1-нат- и энантиоформильные производные.

Если по примерам 1 - 3 используют 7-экзооксибицикло[3.3.0]октан-3-он-7-ДМТБ-силиловый эфир, получают 2-экзоформил-3-эндо-ТГП-окси-7-экзо-ДМТБ-силилоксибицикло[3.3.0]октан.

Стадия Ж. 322 мг раствора (2-оксо-гептил)-диметилфосфоната в 5 мл бензола добавляют к суспензии 43,5 мг 80%-ного NaN в 10 мл бензола. Полученную смесь перемешивают до прекращения выделения водорода. В темноте добавляют 258 мг тонко измельченного N-бромсукцинимиды, и перемешивание продолжают еще в течение 5 мин. Затем добавляют 0,37 г 2-экзоформил-3-эндо-ТГП-окси-7-ДМТБ-силилоксибицикло[3.3.0]октана из стадии Е в 5 мл бензола. Полученную смесь перемешивают еще в течение 15 мин, после чего реакционную смесь распределяют между бензолом и 15%-ным NaH_2PO_4 . Органическую фазу сушат, концентрируют до небольшого объема, адсорбируют на силикагеле и элюируют смесью циклогексан - этиловый эфир 80:20, получая 0,42 г 2-экзо-2'-бром-3'-оксо-окт-1'-транс-енил-3-эндо-ТГП-окси-7-эндо-ДМТБ-силилоксибицикло[3.3.0]октана, $\lambda_{\text{макс}} = 251$ мкм, $\varepsilon = 9250$.

Если используют (2-оксо-3R-фторгептил)-диметилфосфонат, то получают соответствующее 2-экзо-(2'-бром-3'-оксо-4' R-фтор-окт-1'-транс-енил)-производное, $\lambda_{\text{макс}}^{\text{медн}} = 252$ мкм, $\varepsilon = 8940$.

Стадия З. 0,3 г раствора [(2-оксо-4-2')тетрагидрофурилбутил]-диметилфосфоната по каплям добавляют к перемешиваемой суспензии 36 мг 80%-ного гидрида натрия в 5 мл бензола. Перемешивание продолжают до прекращения выделения водорода, а затем добавляют раствор 0,37 г 2-экзоформил-3-эндо-ТГП-окси-7-экзо-ДМТБ-силилоксибицикло[3.3.0]октана из стадии Е. После перемешивания еще в течение 20 мин смесь помещают в бензол и 20%-ный водный моносодийфосфат. Органическую фазу отделяют, концентрируют до небольшого объема, адсорбируют на силикагеле и элюируют смесью бензол - этиловый эфир, получая 0,35 г 2-экзо-[3'-оксо-5' (2'')-тетрагидрофурилпент-1'-транс-енил]-3-эндо-ТГП-окси-7-экзо-ДМТБ-силилоксибицикло[3.3.0]октана, $\lambda_{\text{макс}} = 229$ мкм, $\varepsilon = 8800$.

Стадия И. При применении 2-экзо-формил-3-эндо-ТГП-окси-7-эндо-ДМТБ-силилоксибицикло[3.3.0]октан в качестве 2-экзоформил-7-бициклопропильного, использованного на стадии З и следующих фосфонатов: (2-оксо-гептил)-диметилфосфонат; (2-оксо-октил)-диметилфосфонат; (2-оксо-3S-метилгептил)-диметилфосфонат; (2-оксо-4-циклогексилбутил)-диметилфосфонат; (2-оксо-4-фенилбутил)-диметилфосфонат; (2-оксо-3-м-трифторметилфеноксипропил)-диметилфосфонат; (2-оксо-3-метил-3-бутоксипропил)-диметилфосфонат, получают следующие соединения:

3-Эндо-ТГП-окси-7-экзо-ДМТБ-силилокси-2-экзо-(3'-оксо-октан-1'-транс-1'-енил)-бицикло[3.3.0]октан, $\lambda_{\text{макс}} = 228$ мкм, $\varepsilon = 8700$.

3-Эндо-ТГП-окси-7-экзо-ДМТБ-силилокси-2-экзо-3'-оксо-нон-1'-транс-1'-енил)-бицикло[3.3.0]октан, $\lambda_{\text{макс}} = 228$ мкм, $\varepsilon = 8950$.

3-Эндо-ТГП-окси-7-экзо-ДМТБ-силилокси-2-экзо-(3'-оксо-4' S-метил-октан-1'-транс-1'-енил)бицикло[3.3.0]октан, $\lambda_{\text{макс}} = 228$, $\varepsilon = 8400$.

3-Эндо-ТГП-окси-7-экзо-ДМТБ-силилокси-2-экзо-(3'-оксо-5'-циклогексилпент-1'-транс-1'-енил)-бицикло[3.3.0]октан, $\lambda_{\text{макс}} = 228$ мкм, $\varepsilon = 9100$.

3-Эндо-ТГП-окси-7-экзо-ДМТБ-силилокси-2-экзо-(3'-оксо-5'-фенилпент-1'-транс-1'-енил)-бицикло[3.3.0]октан, $\lambda_{\text{макс}} = 227$ мкм, $\varepsilon = 14250$.

2-Эндо-ТГП-окси-7-экзо-ДМТБ-силилокси-2-экзо-(3'-оксо-4'-м-трифторме-

тилфенокси-бут-1'-транс-1'-енил)-бицикло[3.3.0]октан.

3-Эндо-ТПП-окси-7-экзо-ДМТБ-силил-окси-2-экзо-(3'-оксо-4'-метил-4'-бутокси-пент-1'-енил)-бицикло[3.3.0]октан.

Стадия К. Раствор (0,3 г) d,1-2-экзо-(2'-бром-3'-оксо-4' R-фтор-окт-1'-транс-1'-енил)-3-эндо-ТПП-окси-7-эндо-ДМТБ-силилоксибицикло[3.3.0]октана из стадии Ж в 10 мл безводного эфира добавляют по каплям через 15 мин к 0,1 М раствору боргидрида цинка в этиловом эфире (10 мл). После перемешивания в течение 2 ч реакционную смесь гасят насыщенным раствором хлористого натрия и 2 н. серной кислотой. Эфирный слой отделяют и промывают водой, 5%-ным NaHCO_3 , а затем снова водой. После упаривания досуха получают смесь 3' S- и 3' R-оксиспиртов, которую разделяют жидкостно-жидкостной хроматографией, используя в качестве растворителя изопропиловый эфир. Получают 0,11 г d,1-экзо-(2'-бром-3' S-окси-4' R-фтор-окт-1'-транс-1'-енил)-3-эндо-ТПП-окси-7-эндо-ДМТБ-силилокси-бицикло

[3.3.0]октана $\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_9\text{O}_2=\text{OH}(\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2)=$
 $= 442,444 \text{ м/е, и } 0,1 \text{ г } 3 \text{ R-эпимера.}$

Стадия Л. Раствор (0,3 г) 2-экзо-(3'-оксо-5' (2'')-тетрагидрофурил-пент-1'-транс-1'-енил)-3-эндо-ТПП-окси-7-экзо-ДМТБ-силилоксибицикло[3.3.0]октана из стадии З в 3 мл хлористого метилена и 3 мл этанола охлаждают до $(-10) - (-15)^\circ\text{C}$, а затем обрабатывают 25 мг NaNH_4 . После перемешивания в течение 30 мин реакционную смесь гасят 1,5 мл ацетона и 3 мл насыщенного NaN_2PO_4 , упаривают в вакууме, а затем экстрагируют хлористым метиленом. Органическую фазу сушат над Na_2SO_4 и упаривают досуха, получая остаток, который очищают на силикагеле элюэнт: гексан - этиловый эфир.

Получают 0,1 г 2-экзо-(3' S-окси-5' (2'')-тетрагидрофурил-пент-1'-транс-1'-енил)-3-эндо-ТПП-окси-7-экзо-ДМТБ-силилоксибицикло[3.3.0]октана и 0,11 г 3' R-изомера,

$[\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_9\text{O}_2=\text{OH}]= 374 \text{ м/е.}$

Стадия М. Аналогично стадиям К и Л, используя один из α - или β -ненасыщенных кетонов, полученных на стадиях Ж, З и И, получают следующие соединения:

3-Эндо-ТПП-окси-7-эндо-ДМТБ-силил-окси-2-экзо-(2'-бром-3' S-окси-окт-1'-транс-1'-енил)-бицикло[3.3.0]октан, $[\text{M}^+-\text{H}_2\text{O} - 102] = 424,426 \text{ м/е}$

3-Эндо-ТПП-окси-7-эндо-ДМТБ-силил-окси-2-экзо-(3' S-окси-окт-1'-транс-1'-енил)-бицикло[3.3.0]октан, $[\text{M}^+-\text{H}_2\text{O} - 102] = 346 \text{ м/е}$

3-Эндо-ТПП-окси-7-эндо-ДМТБ-силилокси-2-экзо-(3' S-окси-4'-метил-окт-1'-транс-1'-енил)-бицикло[3.3.0]октан, $[\text{M}^+-\text{H}_2\text{O} - 102] = 360 \text{ м/е}$

3-Эндо-ТПП-окси-7-эндо-ДМТБ-силил-окси-2-экзо-(3'-окси-нон-1'-транс-1'-енил)-бицикло[3.3.0]октан, $[\text{M}^+-\text{H}_2\text{O} - 102] = 360 \text{ м/е}$

3-Эндо-ТПП-7-эндо-ДМТБ-силилокси-2-экзо-(3' S-оксициклогексил-пент-1'-транс-1'-енил)-бицикло[3.3.0]октан, $[\text{M}^+-\text{H}_2\text{O} - 102] = 386 \text{ м/е}$

3-Эндо-ТПП-окси-7-эндо-ДМТБ-силил-окси-2-экзо-(3' S-окси-5'-фенил-пент-1'-транс-енил)-бицикло[3.3.0]октан, $[\text{M}^+-\text{H}_2\text{O} - 102] = 380 \text{ м/е}$

3-Эндо-ТПП-окси-7-эндо-ДМТБ-силил-окси-2-экзо-(3' S-окси-4'-м-трифторметилфенокси-бут-1'-енил)-бицикло[3.3.0]октан, $[\text{M}^+-\text{H}_2\text{O} - 102] = 450 \text{ м/е}$

3-Эндо-ТПП-окси-7-эндо-ДМТБ-силилокси-2-экзо-(3' S-окси-4'-метил-4'-бутокси-пент-1'-транс-1'-енил)-бицикло[3.3.0]октан, $[\text{M}^+ - 102] = 396 \text{ м/е}$

3-Эндо-ТПП-окси-7-эндо-ДМТБ-силил-окси-2-экзо-(2'-бром-3' R-окси-окт-1'-транс-1'-енил)-бицикло[3.3.0]октан, $[\text{M}^+-\text{H}_2\text{O} - 102] = 424,426 \text{ м/е}$

3-Эндо-ТПП-окси-7-эндо-ДМТБ-силил-окси-2-экзо-(3' R-окси-окт-1'-транс-1'-енил)-бицикло[3.3.0]октан, $[\text{M}^+-\text{H}_2\text{O} - 102] = 346 \text{ м/е}$

3-Эндо-ТПП-окси-7-эндо-ДМТБ-силил-окси-2-экзо-(3' R-окси-4' S-метил-окт-1'-транс-1'-енил)-бицикло[3.3.0]октан, $[\text{M}^+-\text{H}_2\text{O} - 102] = 360 \text{ м/е}$

3-Эндо-ТПП-окси-7-эндо-ДМТБ-силил-окси-2-экзо-(3' R-окси-нон-1'-транс-1'-енил)-бицикло[3.3.0]октан, $[\text{M}^+-\text{H}_2\text{O} - 102] = 360 \text{ м/е}$

3-Эндо-ТПП-окси-7-эндо-ДМТБ-силил-окси-2-экзо-(3' R-окси-5'-циклогексил-пент-1'-транс-1'-енил)-бицикло[3.3.0]октан, $[\text{M}^+-\text{H}_2\text{O} - 102] = 386 \text{ м/е}$

3-Эндо-ТПП-окси-7-эндо-ДМТБ-силил-окси-2-экзо-(3' R-окси-5' -фенил-пент-1'-транс-1' -енил)-бицикло [3.3.0]октан, $[M^+ - H_2O - 102] = 380$ м/е

3-Эндо-ТПП-окси-7-эндо-ДМТБ-силил-окси-2-экзо-(3' R-окси-4' м-трифторметилфенокси-бут-1'-транс-1' -енил)-бицикло [3.3.0]октан, $[M^+ - H_2O - 102] = 450$ м/е

3-Эндо-ТПП-окси-7-эндо-ДМТБ-силил-окси-2-экзо-3' 4-окси-4' -метил-4' -бутокси-пент-1' -транс-1' -енил)-бицикло [3.3.0]октан, $[M^+ - H_2O - 102] = 396$.

Стадия Н. Раствор (1,17 г) 2-экзо-(3' S-окси-окт-1' -транс-1' -енил)-3-эндо-ТПП-окси-7-эндо-ДМТБ-силил-оксибицикло [3.3.0]октана из стадии М в 12 мл безводного хлористого метилена обрабатывают 120 мл 2,3-дигидропирана и 5 мг пара-толуолсульфокислоты. После выдержки в течение 4 ч при комнатной температуре органическую фазу промывают последовательно 5%-ным $NaHCO_3$ и водой, а затем упаривают досуха, получая 1,45 г сырого 2-экзо-(3' S-ТПП-окси-окт-1' -транс-1' -енил)-эндо-ТПП-окси-7-эндо-ДМТБ-силилоксибицикло [3.3.0]октана. Этот продукт растворяют в 12 мл ТПП и обрабатывают 2 г тетрабутиламмонийфторида. Полученную смесь перемешивают в течение 12 ч при комнатной температуре и концентрируют до маленького объема, получая остаток, который очищают на силикагеле (элюент: этиловый эфир), что дает 920 мг 2-экзо-(3' S-окси-окт-1' -транс-1' -енил)-3-эндо-7-эндо-диоксибицикло [3.3.0]октан-3,3' -бис-ТПП-эфира, ИК (пленка) 3400 см^{-1} .

Стадия О. Аналогично стадии Н с соединениями, полученными на стадиях К, Л, М получают следующие производные бицикло [3.3.0]октан-3,3' -бис-ТПП-эфира:

2-Экзо-(2' -бром-3' S-окси-4' -фтор-окт-1' -транс-1' -енил)-3-эндо-7-эндодидокси, ИК (пленка) 3400 см^{-1}

2-Экзо-(2' -бром-3' R-окси-4' R-фтор-окт-1' -транс-1' -енил)-3-эндо-7-эндодидокси, ИК (пленка) 3400 см^{-1}

2-Экзо-(3' S-окси-5' (2'')-тетрагидрофурил-пент-1' -транс-1' -енил)-3-эндо-7-экзодидокси, ИК (пленка) 3400 см^{-1} .

2-Экзо-(3' R-окси-5' (2'')-тетрагидрофурил-пент-1' -транс-1' -енил)-3-эндо-

до-7-экзодидокси, ИК (пленка), см^{-1} : 3400; 1250

2-Экзо-(2' -бром-3' S-окси-окт-1' -транс-1' -енил)-3-эндо-7-эндодидокси, ИК (пленка), см^{-1} : 3400; 1250

2-Экзо-(2' -бром-3' R-окси-окт-1' -транс-1' -енил)-3-эндо-7-диокси, ИК (пленка), см^{-1} : 3400; 1250

2-Экзо-(3' S-окси-окт-1' -транс-1' -енил)-3-эндо-7-диокси, ИК (пленка), см^{-1} : 3400; 1250

2-Экзо-(3' R-окси-окт-1' -транс-1' -енил)-3-эндо-7-эндодидокси, ИК (пленка), см^{-1} : 3400; 1250

2-Экзо-(3' S-окси-4' S-метил-окт-1' -транс-1' -енил)-3-эндо-7-эндодидокси, ИК (пленка), см^{-1} : 3400; 1250

2-Экзо-(3' R-окси-4' S-метил-окт-1' -транс-1' -енил)-3-эндо-7-эндодидокси, ИК (пленка), см^{-1} : 3400; 1250

2-Экзо-(3' S-окси-нон-1' -транс-1' -енил)-3-эндо-7-эндодидокси, ИК (пленка), см^{-1} : 3400; 1250

2-Экзо-(3' R-окси-нон-1' -транс-1' -енил)-3-эндодидокси, ИК (пленка), см^{-1} : 3400; 1250

2-Экзо-(3' S-окси-5' -циклогексил-пент-1' -транс-1' -енил)-3-эндо-7-эндодидокси, ИК (пленка), см^{-1} : 3400; 1250

2-Экзо-(3' S-окси-5' -фенил-пент-1' -транс-1' -енил)-3-эндо-7-эндодидокси, ИК (пленка), см^{-1} : 3400, 1250

2-Экзо-(3' R-окси-5' -фенил-пент-1' -транс-1' -енил)-3-эндо-7-эндодидокси, ИК (пленка), см^{-1} : 3400; 1250

2-Экзо-(3' S-окси-4' -мета-трифторметилфенокси-бут-1' -транс-1' -енил)-3-эндо-7-эндодидокси, ИК (пленка), см^{-1} : 3400; 1250

2-Экзо-(3' R-окси-4' -трифторметилфенокси-бут-1' -транс-1' -енил)-3-эндо-7-эндодидокси, ИК (пленка), см^{-1} : 3400, 1250

2-Экзо-(3' S-окси-4' -метил-4-бутокси-пент-1' -транс-1' -енил)-3-эндо-7-эндодидокси, ИК (пленка), см^{-1} : 3400; 1250

2-Экзо-(3' R-окси-4' -метил-4' -бутокси-пент-1' -транс-1' -енил)-3-эндо-7-эндодидокси.

Стадия П.

Раствор (0,4 г) хромового ангидрида добавляют при перемешивании к 4 мл пиридина. Когда образуется комплекс, смесь обрабатывают 0,36 г 2-экзо-(3' S-окси-5' (2'')-тетрагидрофурил-пент-1' -транс-1' -енил)-3-эндо-7-эн-

додиоксибицикло[3.3.0]октан-3,3'-бис-ТГП-простого эфира из части в 4 мл пиридина. Реакционную смесь оставляют на ночь при комнатной температуре, разбавляют 3 объемами бензола и фильтруют. Затем фильтрат упаривают до получения остатка, который распределяют между бензолом и 2 н. серной кислотой. Водную фазу повторно экстрагируют бензолом, промывают последовательно водой, NaHCO_3 и водой и упаривают досуха, получая 0,31 г 2-экзо-(3'-окси-5'(2''))-тетрагидрофурил-пент-1'-транс-1'-енил)-3-эндооксибицикло[3.3.0]октан-7-он-3,3'-бис-ТГП-простого эфира формулы (II), ИК (пленка), cm^{-1} : 1740; 1220

Пример 2. Перемешиваемый и охлаждаемый (-10) - (6)°C раствор (0,8 г) 2-экзо-(3'S-окси-окт-1'-транс-1'-енил)-3-эндо-7-эндооксибицикло[3.3.0]октан-3,3'-бис-ТГП-простого эфира по примеру 1, стадия Н, в 20 мл ацетона обрабатывают 1,6 мл реагента Джонса в течение 15 мин. После перемешивания в течение еще 15 мин добавляют 80 мл бензола. Органическую фазу отделяют, промывают 15%-ным водным $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ до нейтральности, сушат и упаривают досуха, получая 0,71 г 2-экзо-(3'S-окси-окт-1'-енил)-эндооксибицикло[3.3.0]октан-7-он-3,3'-бис-тетрагидропиранилового эфира, ИК (пленка) 1741 cm^{-1} .

Пример 3. Используя любой из способов окисления, описанных в примере 1, стадия П, и примере 2, к триолам по примеру 1, стадия Н, получают следующие 3-эндо-3'-диоксибицикло[3.3.0]октан-7-он-3,3'-бис-ТГП-эфиры:

2-Экзо-(2'-бром-3'S-окси-4'R-фтор-окт-1'-транс-1'-енил), ИК (пленка) 1740 cm^{-1}

2-Экзо-(2'-бром-3'R-окси-4'R-фтор-окт-1'-транс-1'-енил), ИК (пленка) 1740 cm^{-1}

2-Экзо-(3'S-окси-5'(2''))-тетрагидрофурил-пент-1'-транс-1'-енил), ИК (пленка) 1740 cm^{-1}

2-Экзо-(3'R-окси-5'(2''))-тетрагидрофурил-пент-1'-енил), ИК (пленка) 1740 cm^{-1}

2-Экзо-(2'-бром-3'S-окси-окт-1'-транс-1'-енил), ИК (пленка) 1740 cm^{-1}

2-Экзо-(2'-бром-3'R-окси-окт-1'-транс-1'-енил), ИК (пленка) 1740 cm^{-1}

2-Экзо-(3'S-окси-окт-1'-транс-1'-енил), ИК (пленка) 1740 cm^{-1}

2-Экзо-(3'R-окси-окт-1'-транс-1'-енил), ИК (пленка) 1740 cm^{-1}

2-Экзо-(3'S-окси-4'S-метил-окт-1'-транс-1'-енил), ИК (пленка) 1740 cm^{-1}

2-Экзо-(3'R-окси-4'S-метил-окт-1'-транс-1'-енил), ИК (пленка) 1740 cm^{-1}

2-Экзо-(3'S-окси-нон-1'-транс-1'-енил), ИК (пленка) 1740 cm^{-1}

2-Экзо-(3'R-окси-нон-1'-транс-1'-енил), ИК (пленка) 1740 cm^{-1}

2-Экзо-(3'S-окси-5'-циклогексил-пент-1'-транс-1'-енил), ИК (пленка) 1740 cm^{-1}

2-Экзо-(3'R-окси-5'-циклогексил-пент-1'-транс-1'-енил), ИК (пленка) 1740 cm^{-1}

2-Экзо-(3'S-окси-5'-фенил-пент-1'-транс-1'-енил), ИК (пленка) 1740 cm^{-1}

2-Экзо-(3'R-окси-5'-фенил-пент-1'-транс-1'-енил), ИК (пленка) 1740 cm^{-1}

2-Экзо-(3'S-окси-4'-м-трифторметилфенокси-бут-1'-транс-1'-енил), ИК (пленка) 1740 cm^{-1}

2-Экзо-(3'R-окси-4'-трифторметилфенокси-бут-1'-транс-1'-енил), ИК (пленка) 1740 cm^{-1}

2-Экзо-(3'S-окси-4'-метил-4'-бутоксипент-1'-транс-1'-енил), ИК (пленка) 1740 cm^{-1}

2-Экзо-(3'R-окси-4'-метил-4'-бутоксипент-1'-транс-1'-енил), ИК (пленка) 1740 cm^{-1}

Пример 4. Раствор (2,1 г) d,1-2-экзо-(3'-оксо-нон-1'-транс-1'-енил)-3-экзо-ТГП-окси-7-эндо-ДМТБ-силилоксибицикло[3.3.0]октана пример 1, стадия Д, восстанавливают при -15°C в смеси хлористый метилен - этанол 0,17 г NaBH_4 по примеру 1, стадия Л, и получают 2,01 г d,1-экзо-[3'(S,R)-окси-нон-1'-транс-1'-енил]-3-экзо-ТГП-окси-7-эндо-ДМТБ-силилоксибицикло[3.3.0]октана. Без разделения 3'S- и 3'R-спиртов этот продукт подвергают взаимодействию в 30 мл хлористого метилена с 0,4 г 2,3-дигидропирана в присутствии 25 мг пара-толуолсульфокислоты, получая соответствующий d,1-экзо-[3'(S,R)-окси-нон-1'-транс-1'-енил]-3-экзо-окси-7-эндо-ДМТБ-силилоксибицикло[3.3.0]октан-3,3'-бис-ТГП-эфир. Без

дальнейшей очистки этот продукт обрабатывают 2,5 М тетрабутиламонийфторидом в ТГФ для удаления силилового эфира.

Полученный d,1-2-экзо-(3' (S,R)-окси-нон-1'-транс-1'-енил)-3-экзо-7-эндодоксибицикло[3.3.0]октан-3,3'-бис-ТПЭ-эфир (1,660 г) затем окисляют смесью пиридинхромовый ангидрид, получая 1,25 г d,1-экзо-[3' (S,R)-окси-нон-1'-транс-1'-енил]-3-экзо-оксибицикло[3.3.0]октан-7-он-3,3'-бис-ТПЭ-простого эфира, ИК (пленка) 1740 см⁻¹.

Пример 5.

Стадия А. Раствор (2,2 г) 3-эндоксибицикло[3.3.0]октан-7-она в 100 мл безводного бензола обрабатывают 4 мл этиленгликоля и 0,2 г моногидрата пара-толуолсульфокислоты и кипятят с обратным холодильником в течение 12 ч, отбирая воду, образующуюся в процессе реакции. Затем добавляют 0,25 мл пиридина и полученную смесь охлаждают. Органическую фазу промывают водой, NaHCO₃ и затем снова водой и упаривают досуха, получая 2,32 г 3-эндоксибицикло[3.3.0]октан-7-он-7,7-этилендиоксида, ИК (пленка) 3450 см⁻¹, отсутствует абсорбция при 1745 см⁻¹.

Раствор этого продукта в 40 мл ацетона охлаждают до -5°C и обрабатывают при этой температуре 4,1 мл реагента Джона. Спустя 20 мин при температуре -5°C избыток окислителя гасят 4 мл изопропилового спирта. Добавляют 150 мл бензола и бензольную фазу последовательно промывают 20%-ным (NH₄)₂SO₄ водой, 5%-ным NaHCO₃ и водой. Упаривание досуха дает 2,1 г d,1-бицикло[3.3.0]октан-3,7-дион-7,7-этилендиоксида, т. пл. 40-42°C.

Аналогично примеру 1, стадия А, это соединение подвергают реакции с метилкарбонатом и получают d,1-2-экзокарбоксиметилбицикло[3.3.0]октан-3,7-дион-2-карбоксиметилэфир-7,7-этилендиоксид, λ_{макс} = 254 мкм, ε = 7000.

По способу примера 1, стадия Б, раствор этого продукта в 20 мл CH₂Cl₂ и 20 мл этанола восстанавливают NaBH₄ при -20°C, получая 1,72 г d,1-2-экзокарбоксиметил-3-эндоксибицикло[3.3.0]октан-7-он-7,7-этилендиоксида, ИК (пленка), см⁻¹: 3400; 1720

Раствор (1,57 г) этого соединения в 3 мл диметилформамида обрабатывают 1,3 г ДМТБ-силилхлорида и 0,885 г имидазола, а затем выдерживают при 0°C в течение 5 ч. После охлаждения добавляют воду, в результате обычной обработки получают 2,3 г d,1-2-экзокарбоксиметил-3-эндоксибицикло[3.3.0]октан-7-он-7,7-этилендиоксид-3-ДМТБ-силилового эфира, ИК (пленка) 1710 см⁻¹. Последующим восстановлением LiAlH₄ в безводном этиловом эфире по примеру 1, (стадия В) получают d,1-3-эндокси-2-экзокарбоксиметилбицикло[3.3.0]октан-7-он-7,7-этилендиоксид-3-ДМТБ-силиловый эфир, ИК (пленка) 3400 см⁻¹.

Стадия Б. Аналогично стадии А, используя дитиоэтиленгликоль вместо этиленгликоля получают соответствующие 7,7-этилендитиоаналоги.

Стадия В. 1,8 г d,1-эндокси-2-экзокарбоксиметил-7,7-этилендиоксибицикло[3.3.0]октан-7-он-3-ДМТБ-силилового эфира окисляют по примеру 1 (стадия Ж), в результате чего получают соответствующее 2-формильное производное. Затем его подвергают взаимодействию с (2-оксо-гептил)-диметилфосфатом по примеру 1 (стадия З), в результате чего получают 1,23 г d,1-3-эндокси-2-экзо-(3'-оксо-окт-1'-транс-1'-енил)-7,7-этилендиоксибицикло[3.3.0]октан-7-он-3-ДМТБ-силилового эфира λ_{макс} = 228 мкм, ε = 8980. По примеру 1, стадия И, его восстанавливают боргидридом цинка в эфире, получая 1,22 г d,1-3-эндокси-2-экзо-[3' (S,R)-окси-окт-1'-транс-1'-енил]-7,7-этилендиоксибицикло[3.3.0]октан-7-он-3-ДМТБ-силилового эфира.

Раствор этого соединения в 25 мл метанола обрабатывают 10 мл 1 н. H₂SO₄ при кипении с обратным холодильником в течение 50 мин. Метанол упаривают в вакууме, остаток экстрагируют этиловым эфиром, и органическую фазу упаривают досуха, получая 0,72 г неочищенного d,1-3-эндокси-2-экзо-[3' (S,R)-окси-окт-1'-транс-1'-енил]-бицикло[3.3.0]октан-7-она. Индивидуальные изомеры выделяют хроматографически на силикагеле, используя в качестве элюента смесь гексан - этиловый эфир, и затем превращают в тетрагидропирановые эфиры, обрабатывая 2,3-дигидропираном в хло-

ристом метилена по примеру 1, стадия Н. Таким же образом из 3'-S-окси-изомера получают соединение, идентичное 2-экзо-(3'-S-окси-окт-1'-транс-1'-енил)-3-эндооксибицикло[3.3.0]октан-7-он-3,3'-бис-тетрагидропропираниловому эфиру, полученному по примеру 1, стадия П.

Аналогично получают все соединения формулы (I).

Пример 6. Омылением 4,8 г d,1-эндоокси-2-экзокарбоксиметилловый сложный эфир 7,7-этилендиоксибицикло[3.3.0]октан-7-она по примеру 5, стадия А, 100 мл 2,5-ного карбоната калия в смеси метанол - вода 80:20 при кипячении с обратным холодильником в течение 40 мин и последующей обработкой по примеру 2, получают 4,02 г d,1-3-эндоокси-2-экзокарбоксибицикло[3.3.0]октан-7-он-7,7-этилендиоксида. Это соединение растворяют в 80 мл безводного тетрагидрофурана, охлаждают до -10°C и обрабатывают, добавляя по каплям 2,1 г триэтиламина в 12 мл безводного тетрагидрофурана, поддерживая при этом температуру -10°C. После перемешивания в течение 1 ч при -10°C медленно добавляют 1,4 г азидата натрия в 12 мл воды. Перемешивание продолжают еще в течение 25 мин. Затем реакционную смесь концентрируют в вакууме и разбавляют водой. Быстро выделяют фильтрованием 2-экзоазид и сушат его в вакууме.

Раствор 4,01 г этого соединения в 8 мл пиридина обрабатывают 4 мл уксусного ангидрида и выдерживают при 5-8°C в течение 24 ч. Затем реакционную смесь распределяют между ледяной водой, этиловым эфиром и 2 н. серной кислотой. Отделяют органический слой, промывают до нейтральности, сушат и упаривают досуха, получая 4,1 г 3-эндоокси-2-экзоазидо (N₃-CO)бицикло[3.3.0]октан-7-он-3-ацетат-7,7-этилендиоксида, ИК 2215 см⁻¹.

Этот продукт суспендируют в уксусной кислоте (50 мл) и воде (8 мл) и полученную смесь нагревают при 40°C. Когда замечают выделение водорода, смесь нагревают до 60-70°C в течение 2 ч, после чего избыток уксусной кислоты удаляют перегонкой с водяным паром. После охлаждения смесь экстрагируют смесью этиловый эфир - этилаце-

тат и водную фазу доводят до pH 9 гидроокисью натрия. Щелочную фазу промывают насыщенным соевым раствором и упаривают досуха, получая 1,92 г 3-эндоокси-2-экзоаминобицикло[3.3.0]октан-7-он-3-ацетата (т. пл. хлористоводородной соли 111-113°C).

Реакция данного амина со смешанным ангидридом, полученным из хлористого этоксикарбонила и 2S-окси-(гептановая кислота)-2-ацетата дает 3-эндоокси-2-экзо-(2'S-ацетоксигептанамид)-бицикло[3.3.0]октан-7-он-3-ацетат, M⁺-367.

Аналогично из 2-ацетат 2'R-оксигептановой кислоты получают соответствующее 2'R-ацетоксисоединение.

Пример 7.

Стадия А. Перемешиваемый раствор бицикло[4.3.0]нон-7-ен-3-она (90 г в диметилкарбонате (350 мл) добавляют к суспензии гидрида натрия (80%-ная дисперсия в минеральном масле, 42 г) в диметилкарбонате (550 мл). После прекращения выделения водорода смесь нагревают в течение 4,5 ч при 75-80°C, охлаждают при комнатной температуре, разбавляют бензолом (2,7 л) и промывают 25%-ным водным раствором NaH₂PO₄, упаривают досуха, получая 2-карбоксиметил (CH₃-O-CO)бицикло[4.3.0]нонан-7-ен-3-он (91 г), λ_{макс} = 252 мкм, ε = 8200.

Раствор этого соединения в хлористом метилена (1,2 л) и этаноле (1,2 л) охлаждают при -20°C и при перемешивании обрабатывают NaBH₄ (14,4 г).

Смесь перемешивают в течение 30 мин снова при -20°C, затем ее обрабатывают уксусной кислотой (23 мл), нагревают при комнатной температуре. Растворители упаривают в вакууме.

Остаток распределяют между этилацетатом и водой, органическую фазу сушат и упаривают в вакууме, получая d,1-2-экзокарбоксиметил-3-эндооксибицикло[4.3.0]нонан-7-ен, M⁺-268, в виде триметилсилилового эфира (64 г), который растворяют в сухом тетрагидрофуране (ТГФ) и обрабатывают 2,3-дигидропираном (33 г) и паратолуолсульфокислотой (0,63 г) в течение 3 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляют 0,4 г пиридина, а затем после охлаждения при 0°C при перемешивании добавляют в течение 45 мин раствор 1,2 М ВН₃ в ТГФ. Перемешивание продолжают в

течение 1 ч при 0°C, затем добавляют воду для разложения оставшегося гидроксида. При интенсивном перемешивании и при внешнем охлаждении при -5 - 0°C образовавшийся боран окисляют медленным совместным добавлением 110 мл 0,3 М гидроокиси натрия и 110 мл 30%-ной перекиси водорода, поддерживая внутреннюю температуру при 20-25°C. Смесь реакции окисления разбавляют бензолом (2 л) и слои разделяют. Водный слой экстрагируют бензолом (2x50 мл). Органические слои объединяют, последовательно промывают 1%-ным карбонатом натрия, насыщенным сульфитом натрия и насыщенным хлористым натрием, а затем сушат над $MgSO_4$. Упаривание растворителей дает неочищенную смесь 7- и 8-оксисоединений, которые разделяют с помощью хроматографии на колонке SiO_2 (300 г), используя в качестве элюента этиловый эфир и получают соответственно d,1-2-экзо-токсикарбонил-3-эндо-7-диоксибицикло[4.3.0]нонан-3-ТГП-эфир (24 г) M^+-370 , в виде триметилсилилового эфира, и соответствующее 3-эндо-8-диокси соединение (27 г) M^+-370 , в виде триметилсилилового эфира.

Раствор 7-спирта (24 г) в сухом ДМФ (30 мл) обрабатывают ДМТБ-силилхлоридом (15,8 г) и имидазолом (8,85 г) и затем нагревают в течение 5 ч при 60°C, охлаждают при комнатной температуре, разбавляют водой (90 мл), а затем экстрагируют этиловым эфиром.

Органические слои собирают, промывают водой и упаривают досуха, получая d,1-2-экзокарбоксиметил-3-эндо-7-диоксибицикло[4.3.0]нонан-3-ТГП-(простой эфир)-7-ДМТБ-силиловый простой эфир, M^+-412 .

К перемешиваемому раствору этого соединения в сухом толуоле (220 мл), охлажденному при -70°C, на протяжении 45 мин добавляют раствор 1,4 М диизобутилалюминийгидрид (ДИБА) в толуоле, поддерживая температуру (-70)-(-60)°C. Перемешивание продолжают в течение 2 ч, остаток гидроксида разлагают, добавляя 2 М изопропиловый спирт в толуоле.

Реакционную смесь нагревают при комнатной температуре и последовательно добавляют 30%-ный водный NaH_4PO_4 (60 мл) и Na_2SO_4 (50 г).

После фильтрования органическую фазу промывают водой и упаривают в вакууме, получая d,1-3-эндо-7-диокси-2-экзоформилбицикло[4.3.0]-3-ТГП-(простой эфир)-7-ДМБ-силиловый простой эфир ($p=2$, $g=1$), M^+-382 . Используя 8-оксисоединение, получают d,1-бицикло[4.3.0]нонан-3-эндо-8-диокси-2-экзокарбоксиметил-3-ТГП-эфир-8-ДМБ-силиловый эфир, M^+-412 и d,1-бицикло[4.3.0]нонан-3-эндо-8-диокси-2-экзоформил-3-ТГП-эфир-8-ДМБ-силиловый эфир, M^+-382 .

Стадия Б. Раствор (2-оксогептил)-диметилсульфоната (0,33 г) в сухом бензоле (5 мл) добавляют к перемешиваемой суспензии (80%-ная дисперсия в минеральном масле, 43,5 мг) в сухом бензоле (10 мл). Спустя 1 ч добавляют 260 мг N-бромсукцинамида, а затем, через 5 мин, раствор d,1-бицикло[4.3.0]нонан-3-эндо-8-диокси-2-экзоформил-3-ТГП-эфир-8-ДМБ-силилового эфира (0,4 г) в 5 мл толуола.

Перемешивание продолжают в течение 15 мин, затем реакционную смесь промывают водным 15%-ным NaH_2PO_4 , сушат и упаривают в вакууме, получая d,1-2-экзо-(2'-бром-3'-оксо-окт-1'-транс-енил)-3-эндо-ТГП-окси-8-ДМБ-силилоксибицикло[4.3.0]нонан, $\lambda_{\max} = 251$ мкм, $\epsilon = 8900$.

Стадия В. Раствор (3-фенокси-2-оксопропил)-диметилфосфоната (2,85 г) в бензоле (10 мл) добавляют к перемешиваемой суспензии NaN (80%-ная дисперсия в минеральном масле, 0,33 г) в бензоле (50 мл). Перемешивание продолжают в течение 45 мин, затем добавляют раствор d,1-2-экзоформил-3-эндо-ТГП-окси-7-ДМБ-силилоксибицикло[4.3.0]нонана из стадии А (3,82) г в толуоле. Спустя 20 мин органическую фазу промывают водным 20%-ным NaH_2PO_4 и водой, сушат и упаривают досуха, получая после фильтрования на SiO_2 (38 г) с применением смеси бензол - этиловый эфир в качестве элюента 3,97 г 2-экзо-(3'-оксо-4'-фенокси-бут-1'-транс-енил)-3-эндо-ТГП-окси-7-ДМБ-силилоксибицикло[4.3.0]нонана, $[M^+ 102] = 412$ м/е. Используя (5-циклогексил-2-оксобутил)-диметилфосфонат и в качестве исходного материала - альдегиды получают 2-экзо-(3'-оксо-5'-циклогексил-пент-1'-транс-енил)-3-эндо-ТГП-

-окси-7-ДМБ-силилоксибицикло[4.3.0]нонан, $\lambda_{\text{макс}} = 228$, $\epsilon = 9300$, и 2-экзо-(3'-оксо-5'-циклогексил-пент-1'-транс-енил)-3-эндо-ТГП-окси-8-ДМБ-силилоксибицикло[4.3.0]нонан, $\lambda_{\text{макс}} = 228,6$ мкм, $\epsilon = 9450$.

Стадия Г. ДМБ-силил-эфир- α, β -ненасыщенные кетоны, полученные в соответствии со стадиями Б и В, подвергаются реакции следующим образом: восстанавливают их до аллиловых спиртов; новую оксигруппу защищают в виде ТГП-эфира; ДМБ-силилэфирную защитную группу селективно удаляют, получая вторичный спирт, который окисляют до кетона; удаляют все остальные защитные группы; выделяют эпимерные аллиловые спирты с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии на SiO_2 . При работе в 2×10^{-2} молярной шкале осуществляют следующее:

а). Восстановление. 1×10^2 моль (0,32 г) NaBH_4 добавляют к перемешиваемому раствору α, β -(ненасыщенный кетон)-ДМБ-силилового эфира в смеси хлористый метилен - этанол (1:1) (180 мл), охлажденному при $(-10) - (-15)^\circ \text{C}$. Спустя 30 мин оставшийся гидрид разлагают, добавляя ацетон (10 мл) и водный насыщенный NaH_2PO_4 (25 мл). Растворители удаляют в вакууме, а остаток распределяют между водой и хлористым метиленом. Органический слой отделяют, сушат и упаривают досуха, получая смесь силиловых эфиров 3'S-, 3'R-аллиловых спиртов.

б). Защита аллиловых спиртов в виде ТГП-простых эфиров. Сырую смесь силиловых эфиров 3'S-, 3'R-аллиловых спиртов обрабатывают хлористым метиленом (30 мл) и к перемешиваемому раствору добавляют 2,3-дигидропиран (2 г) и паратолуолсульфокислоту (0,038 г). Реакция завершается через 2 ч, причем ее прекращают, добавляя 0,5 мл пиридина, и растворители удаляют упариванием в вакууме, получая сырую смесь 3'S-, 3'R-ТГП-(простой эфир)-силиловых эфиров.

в). Десилилирование. Раствор полученного материала в сухом ТГФ (80 мл) обрабатывают в течение 12 ч при комнатной температуре сухим тетрабутиламмонийфторидом (14 г). После концентрирования в вакууме до небольшого объема, остаток абсорбируют на SiO_2 (40 г), последующим элюированием эти-

ловым эфиром получают (вторичный спирт)-3'S-, 3'R-ТГП-простые эфиры, г). Окисление. Дициклогексилкарбодимид (6,5 г), пиридин (1 мл) и трифторуксусную кислоту (0,5 мл) последовательно добавляют к перемешиваемому раствору (вторичный спирт)-3'S-, 3'R-ТГП-простого эфира в 60 мл смеси бензол - ДМСО 75:25. Спустя 4,5 ч реакционную смесь разбавляют 100 мл бензола и водным раствором щавелевой кислоты (3 г). Образовавшуюся дициклогексилмочевину отфильтровывают, органический слой промывают до нейтральности, сушат и упаривают досуха.

д,е). Деипиранилизация и хроматографическое разделение. Раствор 3'S-, 3'R-ТГП-(простой эфир)-кетон в метаноле (30 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч с пара-толуолсульфокислотой (0,18 г); после добавления 0,5 мл пиридина его упаривают досуха. Остаток растворяют в смеси циклогексан - этилацетат (80:20) и вводят в высокоэффективный жидкостный хроматограф с получением следующих кетоспиртов:

2-Экзо-(2'-бром-3'S-окси-окт-1'-транс-енил)-3-эндооксибицикло[4.3.0]нонан-8-он, $[M^+ - \text{H}_2\text{O}] = 340, 342$ м/е.

2-Экзо-(2'-бром-3'R-окси-окт-1'-транс-енил)-3-эндооксибицикло[4.3.0]нонан-8-он, $[M^+ - \text{H}_2\text{O}] = 340, 342$ м/е

2-Экзо-(3'S-окси-4'-фенокси-бут-1'-транс-енил)-3-эндооксибицикло[4.3.0]нонан-7-он, $M^+ = 460$ м/е, в

виде бис-триметилсилилового эфира 2-Экзо-(3'S-окси-4'-фенокси-бут-1'-транс-енил)-3-эндооксибицикло[4.3.0]нонан-7-он, $M^+ = 460$ м/е, в

виде бис-триметилсилилового эфира 2-Экзо-(3'R-окси-5-циклогексил-пент-1'-транс-енил)-3-эндооксибицикло[4.3.0]нонан-7-он, $[M^+ - \text{H}_2\text{O}] = 302$ м/е

2-Экзо-(3'R-окси-5-циклогексил-пент-1'-транс-енил)-3-эндооксибицикло[4.3.0]нонан-7-он, $[M^+ - \text{H}_2\text{O}] = 302$ м/е

2-Экзо-(3'S-окси-5-циклогексил-пент-1'-транс-енил)-3-эндооксибицикло[4.3.0]нонан-8-он, $[M^+ - \text{H}_2\text{O}] = 302$ м/е

2-Экзо-(3'R-окси-5-циклогексил-пент-1'-транс-енил)-3-эндооксибицикло[4.3.0]нонан-8-он $[M^+ - \text{H}_2\text{O}] = 302$ м/е.

Пример 8.

Стадия А. Этиленгликоль (15 мл) и пара-толуолсульфокислоту (0,9 г) добавляют к раствору 2-экзобром-3-эндооксибицикло[3.3.0]гептан-6-она в бензоле и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 12 ч, удаляя воду, которая образуется в процессе реакции, затем к смеси добавляют пиридин (0,6 мл) и охлаждают до комнатной температуры. Органическую фазу промывают водой, 2,5%-ным водным NaHCO_3 и водой и сушат. Бензол (100 мл) частично удаляют в вакууме, затем смесь обрабатывают трибутиловогогидридом (41 г) в атмосфере азота при 55°C в течение 8 ч. После охлаждения до комнатной температуры органическую фазу промывают насыщенным водным раствором NaH_2PO_4 , сушат и упаривают досуха. Очисткой полученного остатка на SiO_2 (240 г) с элюентом бензол - этиловый эфир получают 14,9 г 3-эндооксибицикло[3.3.0]гептан-6-он-6,6-этилендиоксида, ИК (пленка) 3460 см^{-1} , $M^+ = 242\text{ м/е}$, в виде триметилсилилового эфира.

Стадия В. Перемешиваемый раствор 3-эндооксибицикло[3.2.0]гептан-6-он-6,6-этилендиоксида (12,75 г) из стадии А в бензоле (340 мл) и ДМСО (112 мл) обрабатывают дициклогексилкарбодимидом (46,35 г), пиридином (5,9 г) и трифторуксусной кислотой (5,4 г). Спустя 6 ч полученную смесь разбавляют бензолом (600 мл) и водой (50 мл), фильтруют от дициклогексилмочевины. Органическую фазу промывают водой, сушат над MgSO_4 и упаривают досуха, получая бицикло[3.2.0]гептан-3,6-дион-6,6-диэтилендиоксид, ИК (пленка) 1742 см^{-1} , $M^+ = 168\text{ м/е}$.

Раствор данного сырого продукта в диметилкарбонате (70 мл) добавляют к суспензии гидроксида натрия (80% в минеральном масле, 4 г). Смесь перемешивают до прекращения выделения водорода при комнатной температуре, а затем нагревают в течение 40 мин при $75-80^\circ\text{C}$.

После охлаждения реакционную смесь разбавляют бензолом (359 мл) и уксусной кислотой (8,4 г), промывают водой, сушат и упаривают досуха, получая смесь (1:1) d,1-2-экзо-карбоксиметил ($\text{CH}_3\text{-O-CO-}$)-бицикло[3.2.0]гептан-3,6-дион-6,6-этилендиоксида, $M^+ = 226\text{ м/е}$ ($p = 0$, $q = 1$), и

d,1-4-экзокарбоксиметилбицикло[3.2.0]гептан-3,6-дион-6,6-этилендиоксида, $M^+ = 226\text{ м/е}$ ($p = 1$, $q = 0$), которую разделяют с помощью хроматографии на SiO_2 (Fe^{3+} , Fe^{2+} - свободное), используя в качестве элюента смесь гексана и этилового эфира).

Стадия В. 2,5 г боргидрида натрия порциями добавляют к перемешиваемому раствору бицикло[4.3.0]нон-7-ен-3-она (11,42 г) в 80 мл этанола. После дополнительного перемешивания в течение 2 ч добавляют 5 мл уксусной кислоты и смесь упаривают досуха. Остаток распределяют между водой и CH_2Cl_2 , и органический слой упаривают досуха. Раствор полученного бицикло[4.3.0]нон-7-ен-3-ола (11 г) в сухом ДМФ нагревают последовательно с ДМТБ-силилхлоридом (15,6 г) и имидазолом (10,85 г), нагревают при 60°C в течение 6 ч, охлаждают и разбавляют 66 мл воды. После экстракции (с откачкой) этиловым эфиром и обычной обработки получают бицикло[4.3.0]нон-7-ен-3-окси-ДМБ-силиловый эфир (19,1 г). Его раствор в сухом ТГФ (100 мл), охлажденный до 0°C , обрабатывают (при перемешивании в атмосфере азота) молярным раствором BH_3 в ТГФ (75 мл). Спустя 2 ч, в течение которых поддерживают температуру 25°C , добавляют 1 н. NaOH (25 мл) и 25 мл 30%-ной перекиси водорода. Смесь нагревают при 60°C в течение 2 ч, охлаждают и разбавляют бензолом (400 мл). Органический слой промывают 1%-ным Na_2CO_3 , насыщенным раствором сульфита натрия, насыщенным NaCl , сушат и упаривают досуха, получая смесь неочищенного бицикло[4.3.0]нонан-7,3-диокси-3-ДМБ-силилового эфира и его 3,8-диоксиизомера (20,3 г). Раствор полученного спирта в смеси 75:25 бензол - ДМСО (150 мл) обрабатывают последовательно 16 г дициклогексилкарбодимида, 2 мл пиридина и 1 мл трифторуксусной кислоты при перемешивании. Через 5 ч смесь разбавляют бензолом (400 мл), водой (50 мл) и раствором щавелевой кислоты (6 г) в воде (75 мл) и после дополнительного перемешивания в течение 30 мин фильтруют. Органическую фазу промывают водой до нейтральности, получая смесь 3-оксибицикло 4.3.0 нонан-7-он-ДМБ-силилового эфира и его 8-он-изомера (18,25 г), растворяют в мет-

танол (60 мл) и обрабатывают 1,8 г пара-толуолсульфокислоты. Через 12 ч смесь обрабатывают 1,95 мл пиридина и упаривают досуха. Остаток фильтруют на SiO_2 (элюент: смесь этиловый эфир - этилацетат) и получают смесь соответствующих 3-оксисоединений (10 г).

Раствор этой смеси в бензоле (50 мл) кипятят с обратным холодильником в присутствии сухого этиленгликоля (5,2 г) и пара-толуолсульфокислоты (0,62 г), удаляя воду, образующуюся в процессе реакции. Через 14 ч добавляют 2 мл пиридина и органическую фазу охлаждают, промывают водой, 2%-ным Na_2CO_3 и насыщенным NaCl до нейтральности. Упариванием растворителя получают смесь 3-оксибицикло[4.3.0]нонан-7-он-7,7-этилендиоксида и -8-он-8,8-этилендиоксида, масло, ИК (пленка) 3400 см^{-1} , $M^+ = 198 \text{ м/е}$.

Стадия Г. Аналогично стадии Б из 14,85 г 3-эндооксибицикло[4.3.0]нонан-7-он-7,7-этилендиоксида в результате процесса окисления получают 13,9 г бицикло[4.3.0]нонан-3,7-дион-7,7-этилендиоксида, ИК (пленка) 1740 см^{-1} , $M^+ = 196 \text{ м/е}$, а в процессе карбоксиметилирования получают 4,2 г d,1-2-экзо-карбоксиметилбицикло[4.3.0]нонан-3,7-дион-7,7-этилендиоксида, $M^+ = 254 \text{ м/е}$ ($p = 1$, $q = 2$), и 4,8 г d,1-4-экзокарбоксиметилбицикло[4.3.0]нонан-3,7-дион-7,7-этилендиоксида, называемого также d,1-2-экзокарбоксиметилбицикло[4.3.0]нонан-3,8-дион-8,8-этилендиоксидом ($p = 2$, $q = 1$), $M^+ = 254 \text{ м/е}$.

Стадия Д. Аналогично стадии А 30 г 2-ацетоксипергидроазулен-6-она, также называемого 3-эндооксибицикло[5.3.0]декан-8-он-ацетат превращают в его этилендиоксид (29,1 г). Затем соединение омыляют, обрабатывая 2%-ным K_2CO_3 в водном метаноле, получая 3-эндооксибицикло[5.3.0]декан-8-он-8,8-этилендиоксид, который окисляют аналогично стадии Б и обрабатывают диметилкарбонатом, получая d,1-2-экзокарбоксиметилбицикло[5.3.0]декан-3,8-дион-8,8-этилендиоксид (21,2 г), $\lambda_{\text{макс}} = 254 \text{ нм}$, $\epsilon = 7000$.

Стадия Е. Бицикло- β -кето-(сложный эфир)-этилендиоксиды, полученные на стадиях Б, Г и Д, восстанавливают следующим образом.

К перемешиваемому раствору бицикло- β -кето-(сложный эфир)-этилендиоксида ($2,5 \times 10^{-2}$ моль) в смеси 1:1 хлористый метилен - этанол (50 мл), охлажденному до -20°C , добавляют порциями 0,9 г NaBH_4 . После дополнительного перемешивания в течение 30 мин при -20°C оставшийся гидрид разлагают, добавляя 12 мл ацетона. Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры, обрабатывают водным 20%-ным KH_2PO_4 и, после удаления растворителя и разбавления водой (20 мл) ее экстрагируют хлористым метиленом. Органические фазы объединяют, промывают до нейтральности водой, сушат и упаривают досуха. Остаток уравнивают обработкой абсолютным метанолом (20 мл) и метилатом натрия (0,54 г) в течение 12 ч при комнатной температуре, добавляют 0,59 г уксусной кислоты, затем упаривают растворители и экстрагируют хлористым метиленом, получая около $0,22 \times 10^{-2} \text{ М}$ следующих бицикло- β -окси-(сложный эфир)-этилендиоксидов:

d,1-2-Экзокарбоксиметил-3-эндооксибицикло[3.2.0]гептан-6-он-6,6-этилендиоксид, $M^+ = 300 \text{ м/е}$, в виде триметилсилилового эфира

d,1-4-Экзокарбоксиметил-3-эндооксибицикло[3.2.0]гептан-6-он-6,6-этилендиоксид, называемый также d,1-2-экзокарбоксиметил-3-эндооксибицикло[3.2.0]гептан-7-он-7,7-этилендиоксид, $M^+ = 300 \text{ м/е}$, в виде триметилсилилового эфира (TMC)

d,1-2-Экзокарбоксиметил-3-эндооксибицикло[4.3.0]нонан-7-он-7,7-этилендиоксид, $M^+ = 328 \text{ м/е}$, в виде TMC

d,1-2-Экзокарбоксиметил-2-эндооксибицикло[4.3.0]нонан-8-он-8,8-этилендиоксид, $M^+ = 328 \text{ м/е}$, в виде триметилсилилового эфира

d,1-2-Экзокарбоксиметил-3-эндооксибицикло[5.3.0]декан-8-он-8,8-этилендиоксид, $M^+ = 342 \text{ м/е}$, в виде TMC.

Далее раствор $2 \times 10^{-2} \text{ М}$ каждого из этих соединений в сухом хлористом метиле (25 мл) подвергают взаимодействию с 2,3-дигидропираном (2 г) и пара-толуолсульфокислотой (38 мг) $2 \times 10^{-4} \text{ М}$ в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакцию останавливают, добавляя 0,1 мл пиридина, и смесь

упаривают досуха в вакууме, получая соответствующие 3-ТПП-эфиры, которые используют без дальнейшей очистки.

Стадия Ж. 3-Эндоокси-2-экзокарбоксиметилловые сложные эфиры и их 3-ТПП-простые эфиры, полученные на стадии Д восстанавливают, получая соответствующие 2-экзооксиметилльные производные следующим образом: раствор 2×10^{-2} М β -кетозэфира (как спирта, так и 3-ТПП-простого эфира) в сухом этиловом эфире (25 мл) по каплям добавляют к перемешиваемой суспензии LiAlH_4 (0,4) в сухом этиловом эфире (50 мл). После дополнительного перемешивания в течение 30 мин остаточный гидрид разлагают, добавляя ацетон (5 мл) и этиловый эфир, насыщенный водой. К смеси добавляют 12 г сухого MgSO_4 , затем органическую фазу отфильтровывают и упаривают досуха. Получают 2-экзооксиметил-3-эндооксипроизводные следующих соединений:

Бицикло [3.2.0]гептан-6-он-6,6-этилендиоксид, $M^+ = 342$ м/е, в виде бис-ТМС

Бицикло [3.2.0]гептан-7-он-7,7-этилендиоксид, $M^+ = 342$ м/е, в виде бис-ТМС

Бицикло [4.3.0]нонан-7-он-7,7-этилендиоксид, $M^+ = 370$ м/е, в виде бис-ТМС

Бицикло [4.3.0]нонан-8-он-8,8-этилендиоксид, $M^+ = 370$ м/е, в виде бис-ТМС

Бицикло [5.3.0]декан-8-он-8,8-этилендиоксид, $M^+ = 384$ м/е, в виде бис-ТМС

и их 3-эндо-окси-ТПП-простые эфиры в рацемической форме (нат, ант) когда в процессе восстановления используют оптически активный материал, получающийся в результате оптического расщепления.

Стадия З. Омылением 2%-ным K_2CO_3 в 80%-ном водном метаноле d,1-2-экзокарбоксиметил-3-эндооксибицикло [4.3.0]нонан-8-он-8,8-диэтилендиоксида (4,5 г) получают 4,2 г свободной кислоты.

К раствору свободной кислоты (4,2 г) в 120 мл ацетонитрила добавляют d(+)-эфедрин (1,3 г). После 4 ч выдержки при комнатной температуре кристаллизуется 2,8 г соли. После дальнейшей перекристаллизации из ацетонитрила получают 2,15 г d(+)-

эфедриновой соли (+)-3-эндоокси-2-экзооксибицикло [4.3.0]нонан-8-он-8,8-этилендиоксида. Все маточные растворы соединяют, упаривают досуха; остаток растворяют в воде и обрабатывают 1 н. NaOH до щелочного pH (12-13). d(+)-эфедрин выделяют экстракцией эфиром, затем щелочной водный раствор подкисляют pH 5, экстрагируют этилацетатом. Органический слой объединяют и упаривают досуха. Остаток разбавляют ацетонитрилом, и процедуру повторяют, используя (-)-эфедрин, получая (-)-2-экзокарбоксии-3-эндооксибицикло [4.3.0]нонан-8-он-8,8-этилендиоксид-1-(-)-эфедриниевую соль. Каждую из солей отдельно растворяют в смеси вода - оптически активное основание выделяют экстракцией этиловым эфиром, водную щелочную фазу подкисляют до pH 5-5,1 и экстрагируют этилацетатом, получая 2-экзокарбоксии-3-эндоокси-(-)-бицикло [4.3.0]нонан-8-он-8,8-этилендиоксид и 2-экзокарбоксии-3-эндоокси-(-)-бицикло [4.3.0]нонан-8-он-8,8-этилендиоксид, которые превращают в сложные метилловые эфиры обработкой диазометаном.

Стадия И. Раствор 26 г d,1-2-экзокарбоксиметил-($\text{CH}_3\text{-CO-O}$)-3-эндооксибицикло [4.3.0]-7-он-7,7-этилендиоксида в ацетоне (100 мл) кипятят с обратным холодильником с 2 н. H_2SO_4 (20 мл) в течение 4 ч.

Ацетон упаривают в вакууме и водную фазу экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывают до нейтральности, сушат и упаривают, получая 21,2 г d,1-2-экзокарбоксиметил-3-эндооксибицикло [4.3.0]нонан-7-она. К раствору кетона в сухом ацетонитриле (250 мл) добавляют 12,1 г d,1-фенил-1-этиламина и растворитель медленно отгоняют, выделяя 50 мл за 30 мин. Смесь медленно охлаждают при комнатной температуре и затем после фильтрования собирают 12,12 г (+)-2-экзокарбоксиметил-3-эндоокси-7,7-(1'-фенил-1'-этилиденимин)-бицикло [4.3.0]нонана. Маточные растворы концентрируют далее, получая 6 г рацемического материала.

Дальнейшим концентрированием до 80 мл получают 11,42 г (-)-2-экзокарбоксиметил-3-эндоокси-7,7-(1'-фенил-1'-этиллидениминобицикло [4.3.0]нонана.

Отдельно два Шиффовых основания расщепляют при кипячении с обратным холодильником в смеси метанол - 2 н. H_2SO_4 (200 мл) 80:20 в течение 2 ч. Растворитель упаривают в вакууме и после экстрагирования этилацетатом, объединенные органические фазы промывают до нейтральности, сушат и упаривают в вакууме, получая 8,1 г (+)-2-экзокарбоксиметил-3-эндооксибицикло[4.3.0]нонан-7-она и 7,2 г (-)-2-экзокарбоксиметил-3-эндооксибицикло[4.3.0]нонан-7-она соответственно.

По этой методике все бицикло- β -окси-(карбоноксильный сложный эфир)-этилендиоксиды стадии Е дают (+) и (-)-оптические изомеры 2-экзокарбоксиметил-3-эндооксипроизводных: бицикло[3.2.0]гептан-6-она, бицикло[3.2.0]гептан-7-она, бицикло[4.3.0]нонан-7-она, бицикло[4.3.0]нонан-8-она, бицикло[5.3.0]декан-8-она.

Согласно стадии Г эти кетоны превращают в их этилендиоксидные производные.

Стадия К. Если оптически активный исходный материал - производное 2-экзокарбоксиметил-3-эндооксиэтилендиокси, полученное на стадиях 3 или 4, и их 3-ТПП-простые эфиры используют в процессе восстановления, то получают соответствующие оптически активные 2-оксиметилпроизводные.

Стадия Л. Исходя из 2-экзооксиметил-ТПП-эфирных соединений стадий Ж и К получают соответствующие альдегиды окислением: 0,64 г дициклогексилкарбодиимида, 0,1 мл пиридина и 0,05 мл трифторуксусной кислоты последовательно добавляют к перемешиваемому раствору оксиметильного соединения (2×10^{-3} М) в смеси 75:25 бензол - ДМСО (6 мл). Спустя 4,5 ч реакционную смесь разбавляют бензолом (20 мл) и водой (10 мл) и перемешивают в течение 30 мин. Дициклогексилмочевину отфильтровывают. Органический слой промывают водой до нейтральности и концентрируют до 10 мл.

Получают раствор в сухом бензоле следующих альдегидов:

2-Экзоформил-3-эндо-ТПП-оксибицикло[3.2.0]гептан-6-он-6,6-этилендиоксид, $[M^+ - 102] = 108$ м/е

2-Экзоформил-3-эндо-ТПП-оксибицикло[3.2.0]гептан-7-он-7,7-этилендиоксид, $[M^+ - 102] = 180$ м/е

2-Экзоформил-3-эндо-ТПП-оксибицикло[4.3.0]нонан-7-он-7,7-этилендиоксид, $[M^+ - 102] = 208$ м/е

2-Экзоформил-3-эндо-ТПП-оксибицикло[4.3.0]нонан-8-он-8,8-этилендиоксид, $[M^+ - 102] = 208$ м/е

2-Экзоформил-3-эндо-ТПП-оксибицикло[5.3.0]декан-8-он-8,8-этилендиоксид, $[M^+ - 102] = 222$ м/е.

Эти соединения используют в следующих реакциях Виттинга-Хорнера без дальнейшей очистки.

Стадия М. Раствор (2-оксо-гептил) диметилфосфоната (0,49 г) в 6 мл бензола добавляют по каплям к перемешиваемой суспензии NaH (80%-ная дисперсия в минеральном масле, 66 мг, $2,2 \times 10^{-3}$ М) в 15 мл бензола. После дополнительного перемешивания в течение 45 мин добавляют раствор 2×10^{-3} М альдегида из стадии Л. Спустя еще 1 ч реакцию останавливают, добавляя раствор уксусной кислоты в бензоле; органическую фазу промывают водой до нейтральности, сушат и упаривают досуха.

Остаток абсорбируют на SiO_2 , а затем элюируют смесью циклогексан-этилацетат, получая следующие 2-экзо-(3'-оксо-окт-1'-транс-енил)-3-эндо-окси-ТПП-простые эфиры:

Бицикло[3.2.0]гептан-6-он-6,6-этилендиоксид, $[M^+ - 102] = 276$ м/е

Бицикло[3.2.0]гептан-7-он-7,7-этилендиоксид, $[M^+ - 102] = 276$ м/е

Бицикло[4.3.0]нонан-7-он-7,7-этилендиоксид, $[M^+ - 102] = 304$ м/е

Бицикло[4.3.0]нонан-8-он-8,8-этилендиоксид, $[M^+ - 102] = 304$ м/е

Бицикло[5.3.0]декан-8-он-8,8-этилендиоксид, $[M^+ - 102] = 318$ м/е

Стадия Н. Аналогично стадии М из различных диметилфосфонатов получают следующие α, β -ненасыщенные кетоны:

а) при взаимодействии 2-экзоформил-3-эндо-ТПП-оксибицикло[3.2.0]гептан-7-он-7,7-этилендиоксида (2×10^{-3} М) с 2-оксо-3(S,R)-фторгептил) диметилфосфонатом (0,54 г) получают 3-эндо-ТПП-окси-2-экзо-3'-оксо-4''(R,S)-фтор-окт-1'-транс-енил]бицикло[3.2.0]гептан-7-он-7,7-этилендиоксид (0,72 г), $\lambda_{\max} = 229$ нм, $\epsilon = 9900$ [α]_D = +98° (CHCl₃);

б) при взаимодействии 2-формил-бицикло[3.2.0]гептан-6-он-6,6-этилендиоксида (2×10^{-3} М) с (2-оксо-октил)диметилфосфонатом получают 3-эндо-ТГП-окси-2-экзо-(3'-оксо-нон-1'-транс-енил)-бицикло[3.2.0]гептан-6-он-6,6-этилендиоксид, $\lambda_{\text{макс}} = 228$ нм, $\epsilon = 9300$, $[M^+ - 102] = 290$ м/е;

в) при взаимодействии 2-формил-бицикло[3.2.0]гептан-7-он-7,7-этилендиоксиальдегида с (2-оксо-4-фенил-бутил)диметилфосфонатом (0,565 г) получают 3-эндо-ТГП-окси-2-экзо-(3'-оксо-5'-фенилпент-1'-транс-енил)бицикло[3.2.0]гептан-7-он-7,7-этилендиоксид, $[M^+ - 102] = 310$ м/е;

г) при взаимодействии 2-формил-бицикло[4.3.0]нонан-7-он-7,7-этилендиоксид с 0,52 г (2-оксо-3S-метил-гептил) и с (2-оксо-3R-метил-гептил) диметилфосфонатом получают соответственно 2-экзо-(3'-оксо-4'S-метил-окт-1'-транс-енил)-3-эндо-ТГП-окси-бицикло[4.3.0]нонан-7-он-7,7-этилендиоксид, $[M^+ - 102] = 318$ м/е, и 2-экзо-(3'-оксо-4'R-метил-окт-1'-транс-енил)-3-эндо-ТГП-оксибицикло[4.3.0]нонан-7-он-7,7-этилендиоксид, $[M^+ - 102] = 318$ м/е.

Стадия О. Пиридингидробромидпербромид ($C_5H_5N \cdot HBr \cdot Br_2$) 0,8 г добавляют к перемешиваемому раствору 2-экзо-[3'-оксо-4'(R,S)-фтор-окт-1'-транс-енил]-бицикло[3.2.0]-3-эндо-ТГП-оксигептан-7-он-7,7-этилендиоксида из стадии Н в сухом пиридине (15 мл). После дополнительного перемешивания в течение 4 ч при комнатной температуре остаток отфильтровывают и органический элюат распределяют между льдом, 2 н. H_2SO_4 и этилацетатом. Органический слой последовательно промывают холодным 0,5 н. H_2SO_4 , рассолом (NaCl), 1%-ным карбонатом натрия и водой до нейтральности, получая 0,71 г 2'-бром-4'(R,S)-фторсоединения, которое является смесью 2-диастереоизомерных 4'S- и 4'R-производных. С помощью высокоэффективной жидкости хроматографии на SiO_2 с элюентом CH_2Cl_2 -этиловый эфир (85:15) получают изомеры 0,22 г 3-эндо-ТГП-окси-2-экзо-(2'-бром-3'-оксо-4'-фтор-окт-1'-транс-енил)-бицикло[3.2.0]гептан-7-он-7,7-этилендиоксид, $\lambda_{\text{макс}} = 250$ нм, $\epsilon = 9830$ и 0,19 г 4'S-фторизомера,

$\lambda_{\text{макс}} = 251$ нм, $\epsilon = 9750$, $[M^+ - 102] = 372, 374$ м/е.

Используя на стадиях Н и О различные α, β -ненасыщенные кетоны, получают следующие соединения: 2-экзо-(2'-бром-3'-оксо-нон-1'-транс-енил)-3-эндо-ТГП-оксибицикло[3.2.0]гептан-6-он-6,6-этилендиоксид, $[M^+ - 102] = 368, 370$ м/е и 2-экзо-(2'-бром-3'-оксо-окт-1'-транс-енил)-3-эндо-ТГП-окси-бицикло[4.3.0]нонан-7-он-7,7-этилендиоксид, $[M^+ - 102] = 382, 384$ м/е.

Стадия П. Согласно стадиям М, Н, О получают 3-эндо-ТГП-окси-производные следующих соединений:

2-Экзо-(3'S-окси-окт-1'-транс-енил)-бицикло[3.2.0]гептан-6-он-6,6-этилендиоксид, $[M^+ - 102] = 380$ м/е

2-Экзо-(3'S-окси-окт-1'-транс-енил)-бицикло[3.2.0]гептан-7-он-7,7-этилендиоксид, $M^+ = 380$ м/е

2-Экзо-[3'S-окси-окт-1'-транс-енил]-бицикло[4.3.0]нонан-7-он-7,7-этилендиоксид, $M^+ = 408$ м/е

2-Экзо-(3'S-окси-окт-1'-транс-енил)-бицикло[4.3.0]нонан-8-он-8,8-этилендиоксид, $M^+ = 408$ м/е

2-Экзо-(2'-бром-3'S-окси-4'R-фтор-окт-1'-транс-енил)-бицикло[3.2.0]гептан-7-он-7,7-этилендиоксид, $M^+ = 476, 478$ м/е

2-Экзо-(2'-бром-3'S-окси-4'S-фтор-окт-1'-транс-енил)-бицикло[3.2.0]гептан-7-он-7,7-этилендиоксид, $M^+ = 476, 478$ м/е

2-Экзо-(2'-бром-3'S-окси-нон-1'-транс-енил)-бицикло[3.2.0]гептан-6-он-6,6-этилендиоксид, $M^+ = 472, 474$ м/е

2-Экзо-(3'S-окси-нон-1'-транс-енил)-бицикло[3.2.0]гептан-6-он-6,6-этилендиоксид, $M^+ = 394$ м/е

2-Экзо-(3'S-окси-5'-фенил-пент-1'-транс-енил)-бицикло[3.2.0]гептан-7-он-7,7-этилендиоксид, $M^+ = 414$ м/е

2-Экзо-(2'-бром-3'S-окси-окт-1'-транс-енил)-бицикло[4.3.0]нонан-7-он-7,7-этилендиоксид, $M^+ = 486, 488$ м/е

2-Экзо-(3'S-окси-4'S-метил-окт-1'-транс-енил)-бицикло[4.3.0]нонан-7-он-7,7-этилендиоксид, $M^+ = 422$ м/е

2-Экзо-(3'S-окси-4'R-метил-окт-1'-транс-енил)-бицикло[4.3.0]нонан-7-он-7,7-этилендиоксид, $M^+ = 422$ м/е, соответствующие 3'R-оксизомеры каж-

дого из вышеприведенных соединений. Каждый из этих кеталей превращают в соответствующий кетон и одновременно удаляют защитную группу ТГП, получая таким образом соответствующее 3-окси-производное по следующему способу: раствор 1×10^{-3} М бицикло-ТГП-окси-этилендиоксида в ацетоне (15 мл) кипятят с обратным холодильником с 1 н. щавелевой кислотой (10 мл) в течение 8 ч. Ацетон упаривают в вакууме и водную фазу экстрагируют этиловым эфиром. Объединенные экстракты после обычной обработки упаривают досуха, получая около $(0,6-1) \times 10^{-3}$ М оксикетона.

Пример 9. 5 г d,1-2-экзо-карбоксиметил-7-эндооксибицикло[3.3.0]октан-7-эндо-ДМТБ силилового эфира (по примеру 1, стадия Б) в 100 мл водного метанола омыляют 2 г КОН при температуре кипения с обратным холодильником. После удаления метанола в вакууме водный раствор калийной соли экстрагируют для удаления нейтральных примесей, подкисляют и экстрагируют этиловым эфиром. Последние экстракты объединяют и упаривают досуха, получая 4,5 г d,1-кислоту, которую затем разделяют на оптические антиподы (+) и (-) эфедрином.

1,32 г (-)-7-эндооксибицикло[3.3.0]октан-7-ДМТБ-(силиловый простой эфир)-2-экзокарбоксихи кислоты растворяют затем в 20 мл ТГФ и обрабатывают 10 мл 1 М BH_3 в ТГФ. После 4 ч выдержки при комнатной температуре избыток реагента разлагают, осторожно добавляя 20 мл 1,5 н. NaOH. Затем ТГФ удаляют в вакууме и водную фазу экстрагируют этиловым эфиром. Объединенные органические экстракты промывают до нейтрализации и упаривают досуха, получая 1,02 г (-)-7-эндо-окси-2-экзооксиметилбицикло[3.3.0]октан-7-ДМТБ-силилового эфира, $M^+ = 270$ м/е.

Аналогично получают (+)-изомер и рацемическую смесь.

Пример 10. В атмосфере инертного газа перемешиваемую суспензию 0,4 г NaOH (75%-ная дисперсия в минеральном масле) в 13,5 мл ДМСО нагревают до 60-65°C в течение 4 ч. Затем смесь охлаждают до комнатной температуры и выдерживают при 20-22°C, при этом последовательно добав-

ляют 2,6 г 4-карбоксивбутилтрифенил-фосфонийбромида в 6 мл ДМСО и 0,85 г 2-экзо-(3'S-окси-нон-1'-транс-1'-енил)-3-эндооксибицикло[3.3.0]октан-7-он-3,3'-бис-ТГП-простого эфира. После перемешивания в течение 3 ч смесь разбавляют 35 мл воды и водную фазу экстрагируют этиловым эфиром (5x12 мл) и смесью этиловый эфир - бензол (17x12 мл). Объединенные органические экстракты повторно экстрагируют 0,5 н. NaOH (13x15 мл) и водой до нейтрализации, а затем сливают. Объединенные водные щелочные экстракты подкисляют до pH 5,3 и экстрагируют смесью 1:1 этиловый эфир - пентан. Промывают до нейтрализации, сушат над Na_2SO_4 и удаляют растворитель, после чего получают 0,86 г 11,15-бис-ТГП-простого эфира 5,13t-11 α 15S-диокси-9а-деокси-9а-метилден-20-метилпростациклин-5,13-(диеновой кислоты).

Полученный продукт затем этерифицируют обработкой диазометаном, и удаляют пиранильные защитные группы следующим образом.

Сложный метиловый эфир растворяют в безводном метаноле и обрабатывают раствором 10^{-2} молярного эквивалента пара-толуолсульфокислоты. Спустя 4 ч пара-толуолсульфокислоту нейтрализуют пиридином и полученную смесь упаривают досуха. После очистки на силикагеле получают сложный метиловый эфир 5,13t-11 α 15S-диокси-9а-деокси-9а-метилден-20-метил-простациклин-5,13-диеновой кислоты, $[M^+ - \text{H}_2\text{O}] = 360$, который затем разделяют на отдельные 5 с-, 13t- и 5t-13t-изомеры жидкостно-жидкостной хроматографией.

Используя аналогичную методику, но опуская обработку диазометаном, получают следующие соединения:

5 (с,t), 13t-11 α , 15S-Диокси-9а-деокси-9а-метилден-17-циклогексил-17, 19, 20-тринор-простациклин-5,13-диеновая кислота, ЯМР (CDCl_3), δ , ppm: 3,74 (1H, м.); 4,03 (1H, м.); 5,27 (1H, широкий т.); 5,5 (2H, м.)

5 (с,t), 13t-11 α , 15S-диокси-9а-деокси-9а-метилден-17 (2'-тетрагидрофурил)-18,19,20-тринор-простациклин-5,13-диеновая кислота, ЯМР (CDCl_3), δ , ppm: 3,60-4,24 (5H, м.); 5,26 (1H, т.); 5,53 (2H, м.); 7,33 (3H, широкий с.)

5 (с, t), 13t-11α15S-диокси-9а-деокси-9а-метил-17-фенил-18, 19, 20-тринор-простацикл-5, 13-диеновая кислота, ЯМР (CDCl₃), δ, ppm: 2,67 (2H, т.); 3,68 (1H, м.); 4,09 (1H, м.); 5,26 (1H, широкий т.); 5,5 (2H, м.); 7,27 (5H, с.)

5 (с, t), 13t-11α, 15S-диокси-9а-деокси-9а-метил-16-фенокси-17, 18, 19, 20-тетранор-простацикл-5, 13-диеновая кислота, ЯМР (CDCl₃), δ, ppm: 3,78 (1H, м.); 3,98 (2H, д.); 4,52 (1H, м.); 5,25 (1H, т.); 5,70 (2H, м.); 5,75 (3H, широкий с); 6,80 - 7,45 (5H, м.)

Аналогично получают 5t-11α, 15S-диокси-9а-деокси-9а-метил-20-метилпростацикл-5-ен-13-иновую кислоту, ЯМР (CDCl₃), δ, ppm: 0,90 (3H, т.); 4,00 (1H, м.); 4,40 (1H, т.); 5,30 (1H, т.), и ее 5с-изомер, ЯМР (CDCl₃), δ, ppm: 0,90 (3H, т.); 4,00 (1H, м.); 4,40 (1H, т.); 5,27 (1H, т.), а также 5t-11α, 15R-диокси-9а-деокси-9а-метил-20-метилпростацикл-5-ен-13-иновую кислоту, ЯМР (CDCl₃), δ, ppm: 0,90 (3H, т.); 4,00 (1H, м.); 4,39 (1H, т.); 5,30 (1H, т.) и ее 5с-изомер, ЯМР (CDCl₃), δ, ppm: 0,90 (3H, т.); 4,00 (1H, м.); 4,40 (1H, т.); 5,28 (1H, т.).

Пример 11. При перемешивании и охлаждении извне для поддержания реакционной температуры 20-22°C раствор полученного трет-бутилаткала в 12 мл безводного ДМСО обрабатывают последовательно 1,8 г 4-карбоксибутилтрифенилфосфонийбромида в 10 мл ДМСО и 0,65 г 2-экзо-(2'-бром-3'-S-окси-окт-1'-транс-1'-енил)-3-эндоксибицикло[3.3.0]октан-7-он-3,3'-бис-ТПП-простого эфира в 5 мл ДМСО. После перемешивания в течение 8 ч при комнатной температуре, полученную смесь разбавляют таким же количеством воды, подкисляют до pH 5 и экстрагируют смесью 1:1 этиловый эфир - пентан. Кислотные водные фазы сливают. Объединенные органические экстракты экстрагируют 0,8 н. NaOH (5x20 мл), а затем водой до нейтрализации. После слива органических фаз водные щелочные экстракты подкисляют до pH 5 и экстрагируют смесью 1:1 этиловый эфир - пентан. Объединенный экстракт сушат над Na₂SO₄, фильтруют и обрабатывают эфирным диазометаном до желтого окрашивания.

После выпаривания досуха получают сырой 11α, 15S-диокси-9а-деокси-9а-метил-17-фенил-18, 19, 20-тринор-простацикл-5-ен-13-иновая кислота (сложный метиловый эфир)-11, 15-бис-ТПП-простой эфир. После удаления спиральной защитной группы и последующего разделения жидкостно-жидкостной хроматографией получают сложный метиловый эфир 5с-11α, 15S-диокси-9а-деокси-9а-метил-17-фенил-18, 19, 20-тринор-простацикл-5-ен-13-иновой кислоты и 5t-геометрический изомер, [M⁺ - H₂O] = 344 м/е; [M⁺ - H₂O - C₂H₄O] = 300 м/е; [M⁺ - H₂O - C₂H₄O] = 273 м/е. Аналогично получают соединения по примеру 10.

Пример 12. При использовании по примерам 10 и 11 бицикло[3.3.0]октан-7-он-3,3'-бис-ТПП-простых эфиров, полученных по примерам I (стадия 0) и 2-4, получают сложные метиловые эфиры следующих кислот:

5с, 13t-11α, 15S-Диокси-9а-деокси-9а-метил-17-фенил-18, 19, 20-тринор-простацикл-5, 13-диеновая кислота, [M⁺ - H₂O] = 346 м/е

5с - 11α, 15S-Диокси-9а-деокси-9а-метил-16R-фторпростацикл-5-ен-13-иновая кислота, [M⁺ - H₂O] = 362 м/е

5с - 11α, 15S-Диокси-9а-деокси-9а-метил-16S-фторпростацикл-15-ен-13-иновая кислота, [M⁺ - H₂O] = 362 м/е

5с-11α, 15S-диокси-9а-деокси-9а-метил-17(2')-тетрагидрофурил-18, 19, 20-тринор-простацикл-5-ен-13-иновая кислота, [M⁺ - H₂O] = 386 м/е

5с-11α, 15S-Диокси-9а-деокси-9а-метил-17-фенил-18, 19, 20-тринор-простацикл-5-ен-13-иновая кислота, [M⁺ - H₂O] = 344 м/е

5с, 13t-11α, 15S-Диокси-9а-деокси-9а-метил-17-фенил-18, 19, 20-тринор-простацикл-5, 13-диеновая кислота, [M⁺ - H₂O] = 346 м/е

5с, 13t-11α, 15S-Диокси-9а-деокси-9а-метил-16S-метилпростацикл-5, 13-диеновая кислота, [M⁺ - H₂O] = 360 м/е

5с, 13t-11α, 15S-Диокси-9а-деокси-9а-метил-20-метилпростацикл-5, 13-диеновая кислота, [M⁺ - H₂O] = 360 м/е

5с, 13t-11α, 15S-Диокси-9а-деокси-9а-метил-17-циклогексил-18, 19, 20-тринор-простацикл-5, 13-диеновая кислота, [M⁺ - H₂O] = 372 м/е

5с, 13t-11α, 15S-Диокси-9а-деокси-9а-метил-17-фенил-18, 19, 20-тринор-простацикл-5, 13-диеновая кислота, [M⁺ - H₂O] = 370 м/е и их 5-транс-гео-

метрические изомеры, в частности сложный метиловый эфир 5t-11a, 15S-диокси-9a-деокси-9a-метиленпростацикл-5-ен-13-иновой кислоты и 15R-эпимеры обоих, в особенности сложный метиловый эфир 5t-11d, 15R-диокси-9a-деокси-9a-метиленпростацикл-5-ен-13-иновой кислоты. Все сложные метиловые эфиры затем омыляют, получая свободные кислоты, в особенности 5t-11d, 15S-диокси-9a-деокси-9a-метиленпростацикл-5-ен-13-иновую кислоту, ЯМР (CDCl_3), δ , ppm: 0,90 (3H, т.); 4,00 (1H, м); 4,40 (1H, широкий т.); 5,28 (1H, широкий т.); и 5t-11d, 15S-диокси-9a-деокси-9a-метиленпростацикл-5-ен-13-иновую кислоту, ЯМР (CDCl_3), δ , ppm: 0,90 (3H, т.); 4,00 (1H, м.); 4,39 (1H, широкий т.); 5,29 (1H, широкий т.).

Пример 13. Раствор (0,45 г) 2-экзо-(3'S-окси-окт-1'-транс-1'-енил)-3-эндооксибицикло[3,3,0]октан-7-он-3,3'-бис-ТПП-простого эфира в этилацетате гидрируют при температуре окружающей среды и нормальном давлении в присутствии 0,1 г 5%-ного Pd (CaCO_3), до поглощения 1,01 эквивалента водорода. После фильтрования и выпаривания досуха получают 0,42 г 2-экзо(3'S-оксиоктан-1'-ил)-3-эндо-оксибицикло[3,3,0]октан-7-он-3,3'-бис-ТПП-простого эфира. Обработкой этого соединения реагентом Виттига, полученным из 4-карбокси-бутилфосфонийбромид по примерам 10-12 получают продукт, который этерифицируют диазометаном и депранилизируют, в результате чего получают 0,12 г сложного метилового эфира 11d, 15S-диокси-9a-деоксиметиленпростацикл-5-еновой кислоты, $M^+ = 366$ м/е.

С помощью жидкостно-жидкостной хроматографии выделяют 5-цис- и 5-транс-геометрические изомеры.

Аналогично получают 5t-11d, 15S-диокси-9a-деокси-9a-метилен-20-этилпростацикл-5-еновую кислоту, ЯМР (CDCl_3), δ , ppm: 0,91 (3H, т.); 2,35 (2H, т.); 3,5-3,9 (2H, м.); 5,26 (1H, т.); 5,6 (3H, широкий с.).

Пример 14. Используя (3-карбоксопропил)-фосфонийбромид вместо (4-карбоксибутил)-фосфонийбромид, аналогично примерам 12 и 13 получают следующие кислоты:

5с, 13t-11d, 15S-Диокси-9a-деокси-9a-метилен-2-нор-простацикл-5,13-диеновая, $[M^+ - \text{H}_2\text{O}] = 318$ м/е

5с-11d, 15S-Диокси-9a-деокси-9a-метилен-2-нор-простацикл-5-еновая, $M^+ = 338$ м/е

5с-11d, 15S-Диокси-9a-деокси-9a-метилен-2-нор-простацикл-5-ен-13-иновая, $[M^+ - \text{H}_2\text{O}] = 316$

Пример 15. Используя (5-карбоксопентил)-фосфонийбромид по примерам 12 и 13 получают 5с, 13t-11d, 15S-диокси-9a-деокси-9a-метилен-2-агомо-простацикл-5,13-диеновую кислоту, $M^+ = 580$ м/е, $[M^+ - \text{CH}_3] = 565$ м/е, в виде трис-триметилсилиловых эфиров и 5,13t-11d, 15S-диокси-9a-деокси-9a-метилен-20-метил-2-агомо-простацикл-5,13-диеновую кислоту, $M^+ = 594$ м/е, $[M^+ - \text{CH}_3] = 579$ м/е, в виде трис-триметилсилиловых эфиров.

Пример 16. Раствор (0,37 г) сложного метилового эфира 5с, 13t-11d, 15S-диокси-9a-деокси-9a-метиленпростацикл-5,13-диеновой кислоты из примера 12 нагревают до 50°C в 10 мл бензола с 250 мг 2,3-дихлор-5,6-дицианобензохинона в течение 8 ч. Осадок удаляют фильтрованием. Бензольный раствор очищают на короткой колонке из окиси алюминия, в результате чего получают 0,29 г сложного метилового эфира 5с, 13t-11d-окси-15-оксо-9a-деокси-9a-метиленпростацикл-5,13-диеновой кислоты, $M^+ = 362$ м/е, $[M^+ - \text{H}_2\text{O}] = 344$ м/е.

Раствор этого продукта в смеси этиловый эфир - толуол охлаждают до -20°C и обрабатывают 1,2 мл 1 М метилмагнийбромид в этиловом эфире. Спустя 2,5 ч при -20°C реакцию гасят раствором NH_4Cl . Отделяют органическую фазу, уменьшают объем и очищают на силикагеле (элюент: смесь этиловый эфир - этилацетат), в результате чего получают 0,1 г сложного метилового эфира 5с, 13t-11d, 15S-деокси-15-метил-9a-деокси-9a-метиленпростацикл-5,13-диеновой кислоты, $[M^+ - \text{H}_2\text{O}] = 360$ м/е и 0,072 г 15R-оксиэпимера.

Пример 17. Раствор 3-эндо-окси-2-экзо-(2'S-ацетоксигептаноамидо)-бицикло[3,3,0]октан-7-он-3-ацетата, $M^+ = 367$ м/е, из примера 6 в безводном диметилсульфоксиде подвергают взаимодействию с илидом формулы (III), полученным из 4-карбоксибутилтри-

фенилфосфонийбромид, и после омыления получают 5с, t-11α, 15S-диокси-8α-деокси-9α-метил-13-аза-14-оксопростацикл-5-еновую кислоту, ЯМР (CDCl₃), δ, ppm: 0,89 (3H, т.); 3,64 (1H, м.); 3,97 (1H, м.); 4,10 (1H, м.); 5,33 (1H, широкий т.); 7,52 (1H, широкий д.), которую подвергают хроматографии, получая 5с t-11α, 15S-диокси-9α-деокси-9α-метил-13-аза-14-оксопростацикл-5-еновую кислоту, M⁺=583 м/е, в виде трис-триметилсилилового эфира, ЯМР (свободная кислота) (CDCl₃), δ, ppm: 0,89 (3H, т.); 3,64 (1H, м.); 3,97 (1H, м.); 4,10 (1H, м.); 5,33 (1H, широкий т.); 7,52 (1H, широкий т.); ИК (чистый), см⁻¹: 3360, 3300, 1705, 1630, 1545. Аналогично получают соответствующее 15R-оксисоединение из 2R'-ацетокси исходного соединения примера 6.

Пример 18. В атмосфере азота к перемешиваемому раствору трет-бутилаткала (3,36 г), свежесублимированного, в сухом ДМСО (36 мл) добавляют 6,5 г 4-карбоксибутилтрифенилфосфонийбромид, получая темно-красный раствор иллада. После добавления раствора 2-экзо-(3' R-окси-4')-феноксид-бутил-транс-енил-3-эндооксибицикло[4,3,0]нонан-7-она (0,8 г) в 9 мл сухого ДМСО реакционную смесь перемешивают в течение 5 ч при 42°C, охлаждают, разбавляют водой (50 мл), подкисляют до pH 5 и экстрагируют этиловым эфиром (4×10 мл). Водную фазу отбрасывают. Объединенные эфирные экстракты промывают водой (10 мл, причем эту промывку сливают), и 0,5н. NaOH (4,6 мл) и водой до нейтрализации. Объединенные щелочные экстракты подкисляют до pH 5 и экстрагируют этиловым эфиром. Органические фазы объединяют, сушат и упаривают досуха, в результате чего получают 5(Z,E), 13t-11α, 15R-диокси-9α-деокси-9α-7-агомо-диметил-16-феноксид-17,18,19,20-тетранор-простацикл-5,13-диеновую кислоту (смесь 5с- и 5t-геометрических изомеров), M⁺=400 м/е, [M⁺-H₂O]=382 м/е (Z и E соответствуют цис- и транс-).

Индивидуальные геометрические изомеры получают после хроматографического разделения на кислотной SiO₂ (40 г на каждый 1 г кислоты), используя в качестве элюентов смесь циклогексан - этилацетат.

Пример 19. Используя кетоспирты по примеру 7, часть Г, аналогично примеру 18, получают следующие простациклановые кислоты:

5с-13t-11α, 15S-Диокси-9α-деокси-9α,7а-гомо-диметил-16-феноксид-17,18,19,20-тетранорпростацикл-5,13-диеновая, M⁺=400 м/е

5с, 13t-11α, 15S-Диокси-9α-деокси-7а-гомо-диметил-17-циклогексил-18,19,20-тринорпростацикл-5,13-диеновая, M⁺=404 м/е

5t, 13t-11α, 15S-Диокси-9α-деокси-9α,7а-гомо-диметил-16-феноксид-17,18,19,20-тетранорпростацикл-5,13-диеновая, M⁺=400 м/е

5t, 13t-11α, 15S-Диокси-9α-деокси-9α,7а-гомо-диметил-17-циклогексил-18,19,20-тринорпростацикл-5,13-диеновая, M⁺ 404 м/е

Пример 20. Эфирный раствор 5%-ного метилмагнийиодида (5 мл) добавляют к перемешиваемому раствору сложного метилового эфира 5t,13t-11α-окси-15-оксо-9α-деокси-9α,7а-гомо-диметил-16-простацикл-5,13-диеновой кислоты (0,4 г) в смеси 2:1 этиловый эфир - толуол (12 мл) и охлаждают до -30°C. После перемешивания в течение еще 4 ч реакционную смесь нагревают до 0°C и оставшийся реагент разлагают, добавляя 20%-ный водный NH₄Cl. Органический слой отделяют, промывают водой, сушат и после добавления пиридина (0,1 мл) упаривают досуха. Остаток, растворенный в сухом метаноле (10 мл), перемешивают с безводным K₂CO₃ (0,1 г) в течение 2 ч. Раствор фильтруют, упаривают в вакууме. Полученный сырой материал распределяют между этилацетатом и 20%-ным NaH₂PO₄. Органический слой после обработки концентрируют до небольшого объема; остаток абсорбируют на SiO₂ (20 г). Элюированием смесью 80:20 этиловый эфир - изопропиловый эфир получают сложный метиловый эфир 5t,13t-11α, 15S-диокси-15-метил-9α-деокси-9α,7а-гомо-диметил-16-простацикл-5,13-диеновой кислоты M⁺=392 м/е (0,1 г).

Свободные кислоты получают нагреванием с обратным холодильником раствора сложных метиловых эфиров в смеси 80:20 метанол - вода в присутствии 2%-ного K₂CO₃. Растворитель упаривают в вакууме. Остаток распределяют между этиловым эфиром и во-

дой. Органические слои повторно экстрагируют 0,5%-ным K_2CO_3 и сливают. Объединенные щелочные фазы подкисляют до pH 6 и экстрагируют этиловым эфиром. Объединенные органические фазы промывают, сушат над $MgSO_4$ и упаривают досуха, в результате чего получают свободные кислоты.

П р и м е р 21. При использовании этилмагнийбромида вместо метилмагнийиодида аналогично примеру 20 получают соответствующую 15-этилпростацик-ладиеновую кислоту.

П р и м е р 22. Раствор каждого из 3-эндооксикетонов, полученных по примеру 8, части II, в сухом ДМСО (2 мл) добавляют к раствору илида, полученного следующим образом: в атмосфере азота к 15 мл ДМСО добавляют трет-бутилаткалия (1,35 г), а затем к нему добавляют 4-карбоксибутилтрифенилфосфонийбромид (2,6 г), получая темно-красный раствор илида. После добавления оксикетона, реакционную смесь нагревают при 40–42°C в течение 6 ч, охлаждают, разбавляют водой (20 мл), подкисляют до pH 5,1 и экстрагируют этиловым эфиром (5 × 25 мл). Водную фазу сливают, в органические экстракты собирают, промывают водой (5 мл, причем эту промывку сливают) и экстрагируют 0,5н. NaOH (6 × 6 мл) и водой до нейтрализации. Объединенные щелочные экстракты соединяют, подкисляют до pH 5 и экстрагируют этиловым эфиром. Объединенные органические экстракты промывают водой (2 мл), сушат над Na_2SO_4 и упаривают досуха, получая смесь 5Z- и 5E-кислот.

Индивидуальные геометрические изомеры получают после хроматографического разделения на SiO_2 (Fe^{++} , Fe^{++} -свободный), используя в качестве элюента смесь CH_2Cl_2 - этилацетат (SiO_2 30 г на каждые 0,2 г кислоты).

Таким способом получают:

5t, 13t-11d, 15S-Диокси-9a-деокси-9a-нор-метиленипроста-цикл-5,13-диеновая кислота, $M^+ = 552$ м/е, $[M^+ - CH_3] = 537$ м/е, $[M^+ - C_5H_{11}] = 481$ (в виде трис-TMC-эфира); ЯМР ($CDCl_3$), δ , ppm: 0,85 (3H, т.); 3,00 (1H, м.); 3,6–4,22 (2H, м.); 5,14 (1H, м.); 5,55 (2H, м.);

5, 13t-11d, 15S-Диокси-9a-деокси-9a-нор-метилени-20-метилпроста-цикл-5,13-диеновая кислота, $M^+ = 566$ м/е,

$[M^+ - CH_3] = 551$ м/е, $[M^+ - C_5H_{11}] = 481$ м/е, в виде трис TMC эфира

5t-11d, 15S-Диокси-9a-деокси-9a-нор-метилени-20-метилпроста-цикл-5-ен-13-иновая кислота, $M^+ = 564$ м/е, $[M^+ - CH_3] = 549$ м/е, $[M^+ - C_5H_{11}] = 479$ м/е, в виде трис TMC эфира

5t, 13t-11d, 15S-Диокси-9a-деокси-9a-метилени-7a-нор-метиленипроста-цикл-5,13-диеновая кислота, $M^+ = 552$, в виде трис-TMC-эфира, ЯМР ($CDCl_3$), ppm: 0,89 (3H, т.); 3,33 (1H, м.); 4,05 (2H, м.); 5,15 (1H, м.); 5,55 (2H, м.)

5(c,t), 13t-11d, 15S-диокси-9a-деокси-9a-7a-гомо-диметиленипроста-цикл-5,13-диеновая кислота, ЯМР ($CDCl_3$), δ , ppm: 0,88 (3H, т.); 3,6–4,2 (2H, м.); 5,31 (1H, м.); 5,55 (2H, м.)

5t, 13t-11d, 15S-Диокси-9a-деокси-9a,7a-гомо-диметиленипроста-цикл-5,13-диеновая кислота, $M^+ = 364$ м/е, $[M^+ - H_2O] = 346$ м/е, $[M^+ - 2H_2O] = 328$ м/е,

$[M^+ - H_2O - C_5H_{11}] = 275$ м/е

5t-11d, 15S-Диокси-9a-деокси-9a-метилени-7a-нор-метилени-16S-фтор-проста-цикл-5-ен-13-иновая кислота, $M^+ = 352$ м/е

5t-11d, 15S-Диокси-9a-деокси-9a-метилени-7a-нор-метилени-16R-фтор-проста-цикл-5-ен-13-иновая кислота, $M^+ = 362$ м/е

5t, 13t-11d, 15S-Диокси-9a-деокси-9a-метилени-7a-нор-метилени-17-фенил-18,19,20-тринорпроста-цикл-5,13-диеновая кислота, $M^+ = 370$ м/е

5t, 13t-11d, 15S-Диокси-9a-деокси-9a,7a-гомо-диметилени-16-метилпроста-цикл-5,13-диеновая кислота, $M^+ = 378$ м/е, $[M^+ - H_2O] = 360$ м/е

5t, 13t-11d, 15S-Диокси-9a-деокси-9a-7a-гомо-диметилени-16-метилпроста-цикл-5,13-диеновая кислота, $M^+ = 378$ м/е, $[M^+ - H_2O] = 360$ м/е

5t-11d, 15S-Диокси-9a-деокси-9a,7a-гомо-диметиленипроста-цикл-5-ен-13-иновая кислота, $M^+ = 362$ м/е

5c, 13t-11d, 15S-диокси-9a-деокси-9a-нор-метиленипроста-цикл-5,13-диеновая кислота, $M^+ = 336$, $[M^+ - C_5H_{11} - H_2O] = 247$ м/е

5c, 13t-11d, 15S-Диокси-9a-деокси-9a-нор-метилени-20-метилпроста-цикл-5,13-диеновая кислота, $M^+ = 350$ м/е

5c-11d, 15S-Диокси-9a-деокси-9a-нор-метилени-20-метилпроста-цикл-5-ен-13-иновая кислота, $M^+ = 347$ м/е

5с, 13t-11d, 15S-Диокси-9а-деокси-9а-метил-7а-нор-метил-простацикл-5,13-диеновая кислота, $[M^+-H_2O]=318$ м/е

5с, 13t-11d, 15S-Диокси-9а-деокси-9а,7а-гомо-диметил-простацикл-5,13-диеновая кислота, $[M^+-H_2O]=364$ м/е

5с-11d, 15S-Диокси-9а-деокси-9а-метил-7а-нор-метил-16S-фтор-простацикл-5-ен-13-иновая кислота, $M^+=352$ м/е

5с-11d, 15S-Диокси-9а-деокси-9а-метил-7а-нор-метил-16R-фтор-простацикл-5-ен-13-иновая кислота, $[M^+-H_2O]=334$ м/е

5с, 13t-11d, 15S-Диокси-9а-деокси-9а-метил-7а-нор-метил-17-фенил-18,19,20-тринор-простацикл-5,13-диеновая кислота, $[M^+-H_2O]=352$ м/е

5с, 13t-11d, 15S-Диокси-9а-деокси-9а,7а-гомо-диметил-16S-метил-простацикл-5,13-диеновая кислота, $M^+=378$ м/е

5с, 13t-11d, 15S-Диокси-9а-деокси-9а,7а-гомо-диметил-16-метил-простацикл-5,13-диеновая кислота, $M^+=378$ м/е

5с-11d, 15S-Диокси-9а-деокси-9а,7а-гомо-диметил-простацикл-5-ен-13-иновая кислота, $M^+=362$ м/е и их 15R-изомеры.

П р и м е р 23. Раствор сложного метилового эфира 5, 13t-4R, 11d, 15S-окси-9а-деокси-9а-метил-простацикл-5,13-диеновой кислоты в 5 мл этанола обрабатывают 0,05 г гидрата лития и 0,3 мл воды, а затем перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч. Удаление метанола под вакуумом, подкисление до pH 5,6 и быстрое экстрагирование этилацетатом дает 5, 13t-4R, 11d, 15S-триокси-9а-деокси-9а-метил-простацикл-5,13-диеновую кислоту. Обработкой перемешиваемого этилацетатного раствора 0,5 ч. полисиролсульфоновой смолы (в форме н-иона) дает 1,4-γ-лактон 5, 13t-4R, 11d, 15S-триокси-9а-деокси-9а-метил-простацикл-5,13-диеновой кислоты, т.пл. 51-52°C, $[M^+-H_2O]=330$ м/е.

По той же методике получают 1,4-лактоны следующих кислот:

5с, 13t-9а-Деокси-9а-метил-4S, 15S-диокси-17-циклогексил-18,19,20-тринор-простацикл-5,13-диеновая кислота, $[M^+-H_2O]=354$ м/е, ЯМР (CDCl₃), δ, ppm: 4,03 (1H, м.); 5,12

(1H, м.); 5,41 (1H, м.); 5,56 (2H, м.)

5с, 13t-9а-Диокси-9а-метил-4S, 15S-диокси-16-фенокси-17,18,19,20-тетранор-простацикл-5,13-диеновая кислота, $[M^+-H_2O]=350$ м/е, ЯМР (CDCl₃), δ, ppm: 3,98 (2H, д.); 4,52 (1H, м.); 5,10 (1H, м.); 5,42 (1H, м.); 5,7 (2H, м.); 6,80-7,45 (5H, м.).

5с, 13t-9а-Деокси-9а-метил-4R, 15S-диокси-16S-метил-простацикл-5,13-диеновая кислота, $[M^+-H_2O]=328$ м/е

5с, 13t-9а-Деокси-9а-метил-4R, 15S-диокси-16S-фтор-простацикл-5,13-диеновая кислота, $[M^+-H_2O]=332$ м/е, а также их 5-транс-геометрические изомеры в нат-, энант- и d,l-формах.

П р и м е р 24. Раствор 0,35 г сложного метилового эфира 5с, 13t-15S-окси-9а-деокси-9а-метил-простацикл-5,13-диеновой кислоты в 10 мл смеси 2:1 этиловый эфир - толуол охлаждают до -30°C и при перемешивании обрабатывают 5 мл 5%-ного метилмагнийиодида в этиловом эфире. После перемешивания в течение 4 ч температуру смеси доводят до 0°C и реакцию гасят 20%-ным водным хлористым аммонием. Затем органическую фазу промывают водой, бикарбонатом натрия и снова водой, сушат над MgSO₄, обрабатывают 0,1 мл пиридина и упаривают в вакууме, получая смесь 15S- и 15R-спиртов. После разделения на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси 80:20 этиловый эфир - изопропиловый эфир получают 0,1 г сложного метилового эфира 5с, 13t-15S-окси-9а-деокси-9а-метил-15-метил-простацикла-5,13-диеновой кислоты, $[M^+-H_2O]=344$ м/е, ЯМР (CDCl₃), δ, ppm: 0,88 (3H, т.); 1,14 (3H, с.); 3,66 (3H, с.); 5,25 (1H, широкий т.); 5,52 (2H, м.); и 0,1 г 15R-изомера.

П р и м е р 25. При перемешивании и наружном охлаждении для поддержания температуры реакции 20-22°C, последовательно добавляют дициклогексилкарбодимид (12,7), пиридин (665 мл) и трифторуксусную кислоту (0,83 мл) к раствору 2-экзо-оксиметил-3-эндооксибицикло[3,3,0]октан-7-он-7,7-этилендиоксид-3-THP-эфира (12 г) в смеси бензол - ДМСО 75:25 (80 мл). Реакционную смесь разбавляют бензолом (50 мл), фильтруют, промывают водой до нейтрального состояния и сушат над сульфатом натрия. Раствори-

тели упаривают до небольшого объема (30 мл) и этот раствор добавляют при перемешивании к раствору фосфоната натрия, полученного путем добавления раствора 2-оксооктилдиметилфосфоната (10,8 г) в бензоле (30 мл) к суспензии 80%-ного гидрида натрия (1,35 г) в бензоле (125 мл). Через 15 мин реакция заканчивается. Реакционную смесь нагревают с уксусной кислотой (6 мл), промывают водой до нейтрального состояния, сушат над сульфатом натрия. Растворитель упаривают досуха в вакууме, остаток хроматографируют на геле. Элюированием смесью н-гексан - этилацетат (80:20) получают 2-экзо-(3'-оксо-нон-1'-транс-1'-енил)-3-эндооксибицикло[3,3,0]октан-7-он-7,7-этилендиоксид-3-ТНР-эфир (12,7 г) в виде желтого масла, ИК (четкий), ν , см⁻¹: 2970, 1690, 1670, 1625, ЯМР (CDCl₃), δ , ppm: 0,88 (3H, т.); 3,2-4,2 (7H, м.); 4,60-4,75 (1H, м.); 6,18-6,20 (1H, д.); 6,79-6,89 (1H, дв. д.);

К раствору этого соединения в сухом пиридине (100 мл) добавляют при перемешивании пиридинбромгидробромид (24 г). Через 1,30 ч смесь разбавляют 30%-ным водным раствором NaH₂PO₄ (500 мл) и экстрагируют этилацетатом. Органические экстракты собирают и промывают до нейтральности, сушат над Na₂SO₄ и упаривают до сухого состояния в вакууме. Остаток очищают на SiO₂ геле (растворитель для элюирования: гексан - этилэфир 80:20), получая 2-экзо-(2'-бром-3'-оксо-нон-1'-транс-1'-енил)-3-эндооксибицикло[3,3,0]октан-7-он-7,7-этилендиоксид-3-ТНР-эфир (13 г), ИК (четкий), ν , см⁻¹: 2940, 1685, 1610.

Раствор полученного бромкетона (12,6 г) в метаноле (32 мл) прикапывают в раствор NaBH₄ (4,2 г) в метаноле (65 мл), охлажденный до -20°C. Восстановление заканчивается за 1 ч. Затем реакционную смесь разбавляют избытком 30%-ного водного раствора NaH₂PO₄ и экстрагируют этилацетатом. Органические экстракты собирают, промывают солевым раствором, высушивают над Na₂SO₄. Растворители выпаривают досуха в вакууме. Остаток (12 г) растворяют в ацетоне (100 мл) и затем обрабатывают 1н. водным раствором щавелевой кислоты (50 мл) в течение 12 ч при 40°C. После удале-

ния ацетона при 50°C в вакууме водную суспензию экстрагируют этилацетатом. Органические экстракты собирают, промывают солевым раствором, высушивают над Na₂SO₄ и после упаривания растворителя остаток подвергают хроматографии на силикагелевой колонке. После элюирования смесью н-гексан - этилацетат (50:50) получают следующие кетоспирты: 2-экзо-(2'-бром-3'-оксо-нон-1'-транс-1'-енил)-3-эндооксибицикло[3,3,0]октан-7-он (3 г) и 2-экзо-(2'-бром-3'-оксо-нон-1'-транс-1'-енил)-3-эндооксибицикло[3,3,0]октан-7-он (4,2 г).

В атмосфере инертного газа (N₂) к раствору трет-бутилалюминия (18 г) в сухом ДМСО (180 мл) добавляют 4-карбоксибутилтрифенилфосфонийбромид (32,4 г), получая красный раствор илида. Затем через 5 мин добавляют полученный ранее раствор 3'S-спирта (4,2 г). Реакционную смесь выдерживают в течение 15 ч при перемешивании при комнатной температуре в атмосфере инертного газа. Реакционную смесь разбавляют избытком 30%-ного водного раствора NaH₂PO₄ (350 мл) и экстрагируют этиловым эфиром (5 × 50 мл). Эфирные экстракты объединяют, промывают рассолом (15 мл), затем экстрагируют 1 н. NaOH (5 × 15 мл) и промывают водой до нейтрализации промывных вод. Основные экстракты объединяют, подкисляют до pH 5 и затем экстрагируют этиловым эфиром (3 × 30, 1 × 15, 1 × 10). Эти органические экстракты объединяют, промывают рассолом, высушивают над Na₂SO₄ и растворитель упаривают досуха в вакууме. Остаток подвергают хроматографии на силикагелевой колонке, используя смесь этилэфир - уксусная кислота (100:0,5) в качестве элюента, в следующей последовательности:

5Z-11 α , 15S-диокси-9 α -деокси-9 α -метил-20-метилпростацикл-5-ен-13-иновую кислоту (1,21 г), ЯМР (CDCl₃), δ , ppm: 0,90 (3H, т.); 4,00 (1H, мультиплет); 4,40 (1H, т.); 5,27 (1H, т.); и 5E-11 α , 15S-диокси-9 α -деокси-9 α -метил-20-метилпростацикл-5-ен-13-иновую кислоту (1,84 г) ИК (четкий), ν , см⁻¹: 3350, 2115, 1705, ЯМР (CF₃CO₂D), δ , ppm: 0,9 (3H, т.); 4,00 (1H, м.); 4,40 (1H, т.); 5,30 (1H, т.); 6,38 (3H, м.).

Аналогично исходя из спиртов, полученных после проведения реакции Виттига с 4-карбоксибутилтрифенилфосфонийбромидом и хроматографического разделения на SiO_2 , и используя смесь этиловый эфир - уксусная кислота (99, 5:0,5), получают соединения:

5Z-11 α , 15R-Диокси-9а-деокси-9а-метилден-20-метилпростацикл-5-ен-13-иновая кислота (0,4 г), ЯМР (CDCl_3), δ , ppm: 0,90 (3H, т.); 4,00 (1H, м.); 4,40 (1H, т.); 5,28 (1H, т.);

5E-11 α , 15R-Диокси-9а-деокси-9а-метилден-20-метилпростацикл-5-ен-13-иновая кислота (0,8 г), ЯМР (CDCl_3), δ , ppm: 0,90 (3H, т.); 4,00 (1H, м.); 4,49 (1H, т.); 5,30 (1H, т.).

5(Z,E)-15S-окси-9а-деокси-9а-метилден-20-метилпростацикл-5-ен-13-иновая кислота, ЯМР (CDCl_3), δ , ppm: 0,90 (3H, т.); 4,39 (1H, т.); 5,22 (1H, широкий т.); 6,75 (2H, широкий с.);

Пример 26. Используя 2-оксонилдиметилфосфонат вместо 2-оксооктилдиметилфосфоната, получают следующие соединения:

5Z-11 α , 15S-Диокси-9а-деокси-9а-иновая кислота [$\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$]=358 м/е ($\text{M}^+-2\text{H}_2\text{O}$)=340 м/е, ЯМР (CDCl_3), δ , ppm: 0,88 (3H, т.); 2,37 (2H, т.); 3,98 (1H, м.); 4,40 (1H, т.); 5,30 (1H, широкий т.); 5,98 (3H, широкий с.).

5E-11 α , 15S-Диокси-9а-деокси-9а-метилден-20-этилпростацикл-5-ен-13-иновая кислота, [$\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$]=358 м/е, [$\text{M}^+-2\text{H}_2\text{O}$]=340 м/е, ЯМР (CDCl_3), δ , ppm: 0,88 (3H, т.); 2,36 (2H, т.); 3,98 (1H, м.); 4,39 (1H, т.); 5,30 (1H, широкий т.); 5,62 (3H, широкий) и их 15R эимеры:

5Z-11 α , 15R-Диокси-9а-деокси-9а-метилден-20-этилпростацикл-5-ен-13-иновая кислота, [$\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$]=358 м/е, [$\text{M}^+-2\text{H}_2\text{O}$]=340 м/е

5E-11 α , 15R-Диокси-9а-деокси-9а-метилден-20-этилпростацикл-5-ен-13-иновая кислота, [$\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$]=350 м/е [$\text{M}^+-2\text{H}_2\text{O}$]=340 м/е

Пример 27. Раствор свежесублимированного трет.-бутилаткалия (3 г) в безводном ДМСО (30 мл) последовательно обрабатывают при комнатной температуре в атмосфере азота 4-карбоксибутилтрифенилфосфонийбромидом (5,4 г) и раствором 2-экзо-(3'S-окси-нон-1'-енил)-3-эндоокси-

бицикло[3,3,0]октан-7-она (600 мг) в ДМСО (5 мл). Реакционную смесь выдерживают в течение 15 ч при комнатной температуре в атмосфере азота и затем вливают в 30%-ный водный раствор NaH_2PO_4 . Водную смесь экстрагируют диэтиловым эфиром. Объединенные эфирные экстракты экстрагируют водным 1N. NaOH. Водный щелочной экстракт подкисляют затем до pH 5 и снова экстрагируют диэтиловым эфиром. Органическую фазу промывают водой, сушат над безводным Na_2SO_4 и упаривают досуха. Остаточное масло подвергают хроматографии на силикагельной колонке, используя смесь диэтилэфир (95,5) - уксусная кислота (0,5) в качестве растворителя для элюирования, получая 90 мг 5с-11 α , 15S-диокси-9а-деокси-9а-метилден-20-метилпростацикл-5-ен-13-иновой кислоты, ЯМР (CDCl_3), δ , ppm: 0,90 (3H, т.); 4,00 (1H, м.); 4,40 (1H, т.); 5,27 (1H, т.); и 130 мг 5t-11 α , 15S-диокси-9а-деокси-9а-метилден-20-метилпростацикл-5-ен-13-иновой кислоты, ЯМР (CDCl_3), δ , ppm: 0,90 (3H, т.); 4,00 (1H, м.); 4,40 (1H, т.); 5,30 (1H, т.).

Исходя из 2-экзо-(3'R-окси-нон-1'-енил)-3-эндооксибицикло[3,3,0]октан-7-она получают 5с-11 α , 15R-диокси-8а-деокси-9а-метилден-20-метилпростацикл-5-ен-иновую кислоту, ЯМР (CDCl_3), δ , ppm: 0,90 (3H, т.); 4,99 (1H, м.); 4,40 (1H, т.); 5,28 (1H, т.) и 5t-11 α , 15R-диокси-9а-деокси-9а-метилден-20-метилпростацикл-5-ен-13-иновую кислоту, ЯМР (CDCl_3), δ , ppm: 0,90 (3H, т.); 4,00 (1H, м.); 4,39 (1H, т.); 5,30 (1H, т.).

Исходя из 2-экзо-(3'S-окси-окт-1'-енил)-3-эндооксибицикло[3,3,0]октан-7-она и соответственно из его 3'R-оксизомера получают:

5с-11 α , 15S-Диокси-9а-деокси-9а-метилденпростацикл-5-ен-13-иновую кислоту, ЯМР (CDCl_3), δ , ppm: 0,90 (3H, т.); 4,00 (1H, м.); 4,39 (1H, широкий т.); 5,29 (1H, широкий т.)

5t-11 α , 15S-Диокси-9а-деокси-9а-метилденпростацикл-5-ен-13-иновую кислоту, ЯМР (CDCl_3), δ , ppm: 0,90 (3H, т.); 4,00 (1H, м.); 4,40 (1H, широкий т.); 5,28 (1H, широкий т.);

5с-11 α , 15R-Диокси-9а-деокси-9а-метилденпростацикл-5-ен-13-иновую кислоту, ЯМР (CDCl_3), δ , ppm: 0,90

(3H, т.); 4,00 (1H, м.); 4,40 (1H, широкий т.); 5,28 (1H, широкий т.);
5t-11d, 15R-Диокси-9a-деокси-9a-метил-20-пропилпростацикл-5-ен-13-иновая кислота, ЯМР (CDCl₃), δ, ppm: 0,90 (3H, т.); 4,00 (1H, м.); 4,39 (1H, широкий т.); 5,29 (1H, широкий т.)

Пример 28. Процесс ведут аналогично примеру 25. Используя следующие фосфонаты:

2-Оксодецилдиметилфосфонат

2-Оксоизодецилдиметилфосфонат

2-Оксоундецилдиметилфосфонат

2-Оксоизоундецилдиметилфосфонат

получают следующие соединения:

5E-11d, 15S-Диокси-9a-деокси-9a-метил-20-н-пропилпростацикл-5-ен-13-иновая кислота, [M⁺-H₂O]=372 м/е, ЯМР (CDCl₃), δ, ppm: 0,83 (3H, т.); 4,37 (1H, т.); 5,28 (1H, т.); 7,21 (3H, широкий)

5Z-11d, 15S-Диокси-9a-деокси-9a-метил-20-н-пропилпростацикл-5-ен-13-иновая кислота, [M⁺-H₂O]=372 м/е, ЯМР (CDCl₃), δ, ppm: 0,88 (3H, т.); 4,36 (1H, т.); 5,23 (1H, т.); 7,34 (3H, широкий)

5E-11d, 15S-Диокси-9a-деокси-9a-метил-20-изопропилпростацикл-5-ен-13-иновая кислота, [M⁺-H₂O]=372 м/е, ЯМР (CDCl₃), δ, ppm: 0,86 (6H, д.); 4,38 (1H, т.); 5,24 (1H, т.); 7,52 (3H, широкий)

5t-11d, 15S-Диокси-9a-деокси-9a-метил-20-изопропилпростацикл-5-ен-13-иновая кислота, [M⁺-H₂O]=372 м/е, ЯМР (CDCl₃), δ, ppm: 0,85 (6H, д.); 4,36 (1H, т.); 6,24 (3H, широкий); 5,25 (1H, т.)

5E-11d, 15S-Диокси-9a-деокси-9a-метил-20-н-бутилпростацикл-5-ен-13-иновая кислота, [M⁺-H₂O]=386 м/е, ЯМР (CDCl₃), δ, ppm: 0,89 (3H, т.); 4,39 (1H, т.); 5,28 (1H, т.); 7,88 (3H, широкий)

5Z-11d, 15S-Диокси-9a-деокси-9a-метил-20-н-бутилпростацикл-5-ен-13-иновая кислота, [M⁺-H₂O]=386 м/е, ЯМР (CDCl₃), δ, ppm: 0,89 (3H, т.); 4,39 (1H, т.); 5,25 (1H, т.); 6,70 (3H, широкий)

5E-11d, 15S-Диокси-9a-деокси-9a-метил-20-изобутилпростацикл-5-ен-13-иновая кислота, [M⁺-H₂O]=386 м/е, ЯМР (CDCl₃), δ, ppm: 0,86 (6H, д.); 4,34 (1H, т.); 5,26 (1H, т.); 7,32 (3H, широкий)

5Z-11d, 15S-Диокси-9a-деокси-9a-метил-20-изобутилпростацикл-5-ен-13-иновая кислота, [M⁺-H₂O]=386 м/е, ЯМР (CDCl₃), δ, ppm: 0,86 (6H, д.); 4,32 (1H, т.); 5,27 (1H, т.); 6,54 (3H, широкий)

5E-11d, 15R-Диокси-9a-деокси-9a-метил-20-н-пропилпростацикл-5-ен-13-иновая кислота, [M⁺-H₂O]=372 м/е, ЯМР (CDCl₃), δ, ppm: 0,88 (3H, т.); 4,38 (1H, т.); 5,26 (1H, т.); 6,26 (3H, широкий)

5Z-11d, 15S-Диокси-9a-деокси-9a-метил-20-н-пропилпростацикл-5-ен-13-иновая кислота, [M⁺-H₂O]=372 м/е, ЯМР (CDCl₃), δ, ppm: 0,88 (3H, т.); 4,38 (1H, т.); 5,24 (1H, т.); 6,02 (3H, широкий)

5E-11d, 15R-Диокси-9a-деокси-9a-метил-20-изопропилпростацикл-5-ен-13-иновая кислота, [M⁺-H₂O]=372 м/е, ЯМР (CDCl₃), δ, ppm: 0,86 (6H, д.); 4,37 (1H, т.); 5,27 (1H, т.); 6,58 (3H, широкий)

5Z-11d, 15R-Диокси-9a-деокси-9a-метил-20-изопропилпростацикл-5-ен-13-иновая кислота, [M⁺-H₂O]=372 м/е, ЯМР (CDCl₃), δ, ppm: 0,86 (6H, д.); 4,36 (1H, т.); 5,27 (1H, т.); 6,63 (3H, широкий)

5E-11d, 15R-Диокси-9a-деокси-9a-метил-20-н-бутилпростацикл-5-ен-13-иновая кислота, [M⁺-H₂O]=386 м/е, ЯМР (CDCl₃), δ, ppm: 0,89 (3H, т.); 4,39 (1H, т.); 5,26 (1H, т.); 6,40 (3H, широкий)

5Z, 11d, 15R-Диокси-9a-деокси-9a-метил-20-н-бутилпростацикл-5-ен-13-иновая кислота, [M⁺-H₂O]=386 м/е, ЯМР (CDCl₃), δ, ppm: 0,89 (3H, т.); 4,39 (1H, т.); 5,25 (1H, т.); 6,46 (3H, широкий)

5E-11d, 15S-Диокси-9a-деокси-9a-метил-20-изобутилпростацикл-5-ен-13-иновая кислота, [M⁺-H₂O]=386 м/е, ЯМР (CDCl₃), δ, ppm: 0,86 (6H, д.); 4,38 (1H, т.); 5,25 (1H, т.); 6,58 (3H, широкий)

5Z-11d, 15R-Диокси-9a-деокси-9a-метил-20-изобутилпростацикл-5-ен-13-иновая кислота, [M⁺-H₂O]=386 м/е, ЯМР (CDCl₃), δ, ppm: 0,87 (6H, д.); 4,37 (1H, т.); 5,25 (1H, т.); 6,04 (3H, широкий)

Пример 29. Используя 2-оксо-3-R-метилгептилдиметилфосфонат и d,l-2-эксосиметил-3-эндооксибицикло[3,3,0]октан-7-он-7,7-этилендиок-

сид-3-ТНР-эфир, после бромирования промежуточного α, β -ненасыщенного кетона гидротрибромидом пиридиния, восстановления с помощью NaBH_4 , удаления защитных групп и хроматографического разделения аналогично примеру 25 получают d,1-2-экзо-(2'-бром-3'-S-окси-4'-R-метил-окт-1'-транс-1'-енил)-3-эндооксибицикло[3,3,0]октан-7-он, ЯМР (CDCl_3), δ , ppm: 0,76 (3H, д.); 1,00 (3H, д.); 3,73 (1H, д.); 5,83 (1H, д.); 5,85 (1H, д.), и его 3R-эпимер.

Промежуточные продукты по примеру 25 превращают в следующие соединения: d,1-5(Z,E)-11 α , 15S-Диокси-9а-деокси-9а-метил-16R-метилпростацикл-5-ен-13-иновая кислота, ЯМР (CDCl_3), δ , ppm: 0,91 (3H, т.); 0,99 (3H, д.); 3,98 (1H, дд); 4,25 (1H, м.); 5,25 (1H, широкий т.).

d,1-5(Z,E)-11 α , 15R-Диокси-9а-деокси-9а-метил-16R-метилпростацикл-5-ен-13-иновая кислота, ЯМР (CDCl_3), δ , ppm: 0,97 (3H, д.); 4,27 (1H, широкий д.); 5,25 (1H, широкий т.).

Пример 30. d,1-16(R,S)-Фтор-20-метилкарбопростациклин [d,1-5E, 13E-11 α , 15S-диокси-9а-деокси-9а-метил-16(R,S)-фтор-20-метилпростацикл-5,13-диеновая кислота].

320 мг d,1-3 α -окси-2 β -(3'-S-окси-4'-(R,S)-фтор-1'-транс-ноненил)-7-оксобицикло[3,3,0]октана вводят в реакцию по примеру 11, получая 103 мг указанного соединения, а также его 5Z-изомеров d1-5Z, 13E-11 α , 15S-диокси-9а-деокси-9а-метил-16(R,S)-фтор-20-метилпростацикл-5,13-диеновой кислоты и 15R-эпимеров обоих соединений. Тонкослойная хроматография для этого соединения показала следующие результаты (диэтиловый эфир + 2% AcOH):

ЯМР (CDCl_3), δ , ppm: 0,89 (3H, т.); 3,77 (1H, м.); 4,0-4,3 (1,5H, м.); 4,67 (0,5H, м.); Н в C_{16} : $I_H = \sim 50$ Гц; 5,27 (1H, т.).

Пример 31. Аналогично примерам 10 и 11, используя соответствующие бицикло[3,3,0]октан-7-он-3,3'-бис-ТНР-эфиры, полученные в примере 1 (стадия II), 2-4, получают:

Метилловый эфир 5-Z-11 α , 15S-диокси-9а-деокси-9а-метил-16R-фторпростацикл-5-ен-13-иновой кислоты, $[M^+-H_2O]=362$ м/е

Метилловый эфир 5Z-11 α , 15S-диокси-9а-деокси-9а-метил-16S-фторпростацикл-5-ен-13-иновой кислоты, $[M^+-H_2O]=362$ м/е

Метилловый эфир 5Z-11 α , 15R-диокси-9а-деокси-9а-метил-16R-фторпростацикл-5-ен-13-иновой кислоты, $[M^+-H_2O]=362$ м/е

Метилловый эфир 5E-11Z, 15 α -диокси-9а-деокси-9а-метил-16R-фторпростацикл-5-ен-13-иновой кислоты, $[M^+-H_2O]=362$ м/е

Метилловый эфир 5Z-11 α , 15R-диокси-9а-деокси-9а-метил-16S-фторпростацикл-5-ен-13-иновой кислоты, $[M^+-H_2O]=362$ м/е

Метилловый эфир 5E-11 α , 15R-диокси-9а-деокси-9а-метил-16R-фторпростацикл-5-ен-13-иновой кислоты, $[M^+-H_2O]=362$ м/е

Метилловый эфир 5E-11 α , 15R-диокси-9а-деокси-9а-метил-16S-фторпростацикл-5-ен-13-иновой кислоты, $[M^+-H_2O]=361$ м/е

Метилловый эфир 5E-11 α , 15R-диокси-9а-деокси-9а-метил-16S-фторпростацикл-5-ен-13-иновой кислоты, $[M^+-H_2O]=362$ м/е

После этого все метиловые эфиры подвергают омылению, получая свободные кислоты.

Пример 32. В результате реакции 4-карбоксибутилтрифенилфосфонийбромида с соответствующими 3 α -окси-2 β -(2'-бром-3'-окси-4'-фтор-нон-1'-транс-1'-енил)-7-оксобицикло[3,3,0]октановыми производными в соответствии с примером 11, получают следующие соединения:

5(Z,E)-11 α , 15S-Диокси-9а-деокси-9а-метил-16S-фтор-20-метилпростацикл-5-ен-13-иновая кислота, $[\alpha]_D^{25} = +58,8$ (1% CHCl_3), ИК (пленка), cm^{-1} : 1710 (COOH); 2215 $\text{C}\equiv\text{C}$, 3360

(широкий, $-\text{C}\equiv\text{O}$, ЯМР (CDCl_3), δ ,

ppm: 0,88 (3H, т.); 3,96 (1H, кв.); 4,44 (1H, д.); 4,5 (1H, дв. м.); 5,22 (1H, т.); 5,24 (1H, т.)

5(Z,E)-11 α , 15R-Окси-9а-деокси-9а-метил-16S-фтор-20-метилпростацикл-5-ен-13-иновая кислота, $[\alpha]_D^{25} = +40,9$ (1,04% CHCl_3), ИК (плен-

ка), cm^{-1} : 3360. широкий $-\text{C}\equiv\text{O}$;

2215 ($C\equiv C$), 1710 ($COOH$), ЯМР ($CDCl_3$), δ , ppm: 0,01 (3H, т.); 3,97 (1H, м.); 4,15 (1)2H, м.); 4,41 (1H, м.); 4,69 (1)2H, м.); 5,24 (1H, м.)

5(Z,E)-11 α , 15S-Диокси-9 α -деокси-9 α -метил-16R-фтор-20-метилпростацикл-5-ен-13-иновая кислота, $[\alpha]_D^{25} = +42,2$ (1,7% $CHCl_3$), ИК (пленка),

см⁻¹: 3360 (широкий, $C\begin{smallmatrix} O \\ \diagup \\ OH \end{smallmatrix}$); 2215 ($C\equiv C$); 1710 ($COOH$), ЯМР ($CDCl_3$), δ , ppm: 0,90 (3H, т.); 3,94 (1H, м.); 4,21 (1)2H, м.); 5,24 (1H, м.); 5,5 (широкий с.);

5(Z,E)-11 α , 15R-Диокси-9 α -деокси-9 α -метил-16R-фтор-20-метилпростацикл-5-ен-13-иновая кислота $[\alpha]_D^{25} = +77,5$ (1,03% $CHCl_3$), ИК (пленка), ν^D , см⁻¹: 3360 ($C\begin{smallmatrix} O \\ \diagup \\ OH \end{smallmatrix}$); 2215 ($C\equiv C$); 1710 ($-COOH$), ЯМР ($CDCl_3$), δ , ppm: 0,91 (3H, т.); 3,96 (1H, м.); 4,17 (1)2H, м.); 4,44 (1H, дв. м.); 5,24 (1H, м.); 5,5 (широкий с.)

Пример 33. Сухой карбонат калия (0,26 г) добавляют к раствору 5(Z,E)-11 α , 15S-диокси-9 α -диокси-9 α -метил-20-метилпростацикл-5-ен-13-иновой кислоты (0,5 г) и метилиодида (0,12 мл) в 3 мл сухого диметилформамида. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. После фильтрации от неорганического материала полученный органический раствор разбавляют водой (15 мл) и затем тщательно экстрагируют этиловым эфиром. Эфирные экстракты собирают, промывают водой и упаривают досуха, получая сложный метиловый эфир 5(Z,E)-11 α , 15S-диокси-9 α -деокси-9 α -метил-20-простацикл-5-ен-13-иновой кислоты (0,42 г), $[M^+-H_2O] = 358$ м/е, ЯМР ($CDCl_3$), δ , ppm: 0,89 (3H, т.); 3,67 (3H, с.); 3,95 (1H, м.); 4,36 (1H, широкий т.); 5,25 (1H, широкий т.).

Пример 34. В атмосфере инертного газа (азота) к раствору трет-бутилаткалия (18 г) в сухом диметилсульфоксиде (180 мл) добавляют 4-карбоксибутилтрифенилфосфонийбромид (32,4 г), получая красный раствор илида. Затем через 5 мин добавляют раствор (+)-2-экзо-(2'-бром-3'-S-окси-нон-1'-транс-1'-енил)-3-эндооксибицикло[3,3,0]октан-7-она (4,2 г). Реакционную смесь выдерживают в течение 15 ч при перемешивании при комнатной темпе-

ратуре в атмосфере инертного газа, разбавляют избытком 30%-ного водного раствора $NaHPO_4$ (примерно 350 мл) и затем экстрагируют этиловым эфиром (5 $\times$ 50 мл). Эфирные экстракты объединяют, промывают рассолом (15 мл) и затем экстрагируют 1н. NaOH (5 $\times$ 15 мл) и водой до нейтрализации остатков от промывания. Основные экстракты объединяют, подкисляют до pH 5 и затем экстрагируют этиловым эфиром (3 $\times$ 30 мл, 1 $\times$ 15 мл, 1 $\times$ 10 мл).

Органические экстракты объединяют, промывают рассолом, сушат над сульфатом натрия. Растворитель упаривают в вакууме досуха, получая (+)-5(Z,E)-11 α , 15 S-диокси-9 α -деокси-9 α -метил-20-метилпростацикл-5-ен-13-иновую кислоту (2,3 г), ЯМР ($CDCl_3$), δ , ppm: 0,90 (3H, т.); 4,00 (1H, м.); 4,40 (1H, т.); 5,30 (1H, т.);

Пример 35. К перемешанной смеси трет-бутилаткалия (2,0 г) и 4-карбоксибутилтрифенилфосфонийбромида (4,0 г) добавляют 10 мл безводного тетрагидрофурана. После перемешивания в атмосфере аргона в течение 10 мин к полученной суспензии илида добавляют по каплям раствор 3-оксо-6-экзо-1'-транс-2'-бром-3'-S-4'-окси-4'-метил-5'-2"-фурил-(пент-1'-енил)-7-эндооксибицикло[3,3,0]октана (0,58 г) в тетрагидрофуране (5 мл).

Полученную смесь перемешивают в течение 30 мин, выливают в 100 мл 30%-ного водного раствора NaH_2PO_4 .

Отделенную органическую фазу упаривают досуха и остаток элируют на силикагеле, получая 0,13 г 5(Z,E)-9 α -деокси-9 α -метил-11 α , 15S-диокси-16S-16-метил-17-(2'-фурил)-18,19,20-тринор-простацикл-5-ен-13-иновой кислоты; ЯМР (90 МГц) $CDCl_3$, δ , ppm: 0,98 (д., 3H); 2,69 (м., 2H); 3,96 (м., 1H); 4,26 (дв. д., 1H); 5,23 (м., 1H); 5,99 (д., 1H); 6,24 (дв. д., 1H); 7,26 (д., 1H).

Аналогично получают следующие соединения:

5(Z,E)-13E-9 α -Деокси-9 α -метил-11 α , 5S-диокси-16S-16-метил-17-(2'-фурил)-18,19,20-тринор-простацикл-5,13-диеновая кислота, ЯМР (90 МГц) ($CDCl_3$), δ , ppm: 0,96 (д. 3H); 2,70 (м., 3H); 3,96 (м., 1H); 4,12 (м., 1H); 5,25 (т., 1H); 5,53 (м., 2H); 6,03 (д., 1H); 6,31 (дв. д., 1H); 7,34 (д., 1H)

5(Z,E)-13E-9a-Деокси-9a-метил-11 α , 15S-диокси-17-(2'-фурил)-18,19,20-тринор-проста-цикл-5,13-диеновая кислота, ЯМР (90 МГц) (CDCl₃), δ , ppm: 2,71 (т., 2H); 3,70 (м., 1H); 4,08 (м., 1H); 5,24 (т., 1H); 5,55 (м., 2H); 6,05 (д., 1H); 6,29 (дв. д., 1H); 7,32 (д., 1H).

5(Z,E)-9a-Деокси-9a-метил-11 α , 15S-диокси-16S-16-метил-17-(2'-фурил)-18,19,20-тринор-проста-цикл-5-ен-13-иновая кислота, ЯМР (90 МГц) (CDCl₃), δ , ppm: 0,98 (д., 3H); 2,68 (м., 2H); 3,96 (м., 1H); 4,25 (дв. д., 1H); 5,23 (м., 1H); 5,99 (д., 1H); 6,25 (дв. д., 1H); 7,26 (д., 1H).

5(Z,E)-13E-9a-Деокси-9a-метил-11 α , 15R-диокси-16S-16-метил-17-(2'-фурил)-18,19,20-тринор-проста-цикл-5,13-диеновая кислота, ЯМР (90 МГц) (CDCl₃), δ , ppm: 0,96 (д., 3H); 2,71 (м., 3H); 3,96 (м., 1H); 4,12 (м., 1H); 5,24 (т., 1H); 5,53 (м., 2H); 6,03 (д., 1H); 6,32 (дв. д., 1H); 7,34 (д., 1H).

5(Z,E)-13E-9a-Деокси-9a-метил-11 α , 15R-диокси-17-(2'-фурил)-18,19,20-тринор-проста-цикл-5,13-диеновая кислота, ЯМР (90 МГц) (CDCl₃), δ , ppm: 3,71 (т., 2H); 3,71 (м., 1H); 4,08 (м., 1H); 5,25 (т., 1H); 5,55 (м., 2H); 6,06 (д., 1H); 6,29 (дв. д., 1H); 7,33 (д., 1H).

Пример 36. Сухой карбонат калия (0,28 г) добавляют к раствору 5(Z,E)-9a-деокси-9a-метил-11 α , 15S-диокси-16S-16-метил-17-(2'-фурил)-18,19,20-тринор-проста-цикл-5-ен-13-иновой кислоты (0,5 г) и метилйодида (0,17 мл) в сухом диметилформамиде (3,3 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. Неорганический материал отфильтровывают, а органический раствор разбавляют водой (20 мл) и тщательно экстрагируют диэтиловым эфиром. Эфирные экстракты собирают, промывают водой и упаривают, получая метиловый эфир 5(Z,E)-9a-деокси-9a-метил-11 α , 15S-диокси-16S-16-метил-17-(2'-фурил)-18,19,20-тринор-проста-цикл-5-ен-13-иновой кислоты (0,45 г), ЯМР (90 МГц) (CDCl₃), δ , ppm: 0,96 (д., 3H); 2,70 (м., 3H); 3,65 (с., 3H); 3,97 (м., 1H); 4,25' (дв. д., 1H); 5,23 (м., 1H); 5,99 (д., 1H); 6,25 (дв. д., 1H); 7,26 (д., 1H).

Аналогично получают метиловые эфиры кислот, перечисленных в примере 35.

Пример 37. Раствор метилового эфира 5E-9a-деокси-9a-метил-11 α , 15S-диокси-20-метилпроста-цикл-5-ен-13-иновой кислоты (1,2 г) в сухом тетрагидрофуране (8 мл) обрабатывают при перемешивании дигидропираном (0,88 мл) и п-толуолсульфокислотой (7 мг). Спустя 3 ч реакционную смесь выливают в 40 мл 30%-ного водного раствора NaH₂PO₄ и экстрагируют диэтиловым эфиром. Органические экстракты собирают, промывают водой, сушат и упаривают досуха, получая 5E-9a-деокси-9a-метил-11 α , 15S-бис-(2'-тетрагидропиранилокси)-20-метилпроста-цикл-5-ен-13-иновую кислоту (1,9 г).

Этот продукт используют на следующей стадии без дополнительной очистки. Неочищенное желтое масло растворяют в 50 мл толуола, охлаждают до -70°C и перемешивают в атмосфере аргона. Добавляют ДІВАН (9,9 мл 1,2н. раствора в толуоле) по каплям. Образовавшийся в результате раствор перемешивают в течение 30 мин при -70°C. Реакционную смесь подогревают до -40°C и перемешивают в течение 1 ч. Затем ее охлаждают до -70°C. Реакцию быстро гасят изопропанолом (5 мл). Смесь обрабатывают 7 мл 30%-ного водного раствора NaH₂PO₄. Всю смесь оставляют нагреваться до комнатной температуры, фильтруют при отсасывании, и фильтрат упаривают досуха. Сырое вещество очищают на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси состоящей из н-гексана и этилацетата в соотношении 7:3, получая 1,482 г 5E-1-нор-2-оксиметил-9a-деокси-метил-11 α , 15S-бис-(2'-тетрагидропиранилокси)-20-метилпроста-цикл-5-ен-13-иновой кислоты. Это соединение (1,3 г) растворяют в 25 мл ацетона и затем добавляют 7,5 мл 2 н. серной кислоты. Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре. Ацетон отгоняют при пониженном давлении, а водный раствор экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водным раствором (NH₄)₂SO₄ и рассолом и сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и упаривают досуха. Полученное светло-желтое масло подвергают очистке на силикагеле (элюент: смесь гексана и этилацетата)

и получают 445 мг чистой 5E-1-нор-2-оксиметил-9а-деокси-9а-метил-11α, 15S-диокси-20-метилпростацикл-5-ен-13-иновой кислоты, ЯМР (90 МГц) (CDCl_3), δ , ppm: 0,90 (3H, т.); 3,60 (2H, т.); 3,94 (1H, м.); 4,34 (1H, т.); 5,26 (1H, широкий т.).

Аналогично получают следующие соединения:

5Z-1-нор-2-Оксиметил-9а-деокси-9а-метил-11α, 15S-диокси-20-метилпростацикл-5-ен-13-иновая кислота, ЯМР (90 МГц) (CDCl_3), δ , ppm: 0,90 (3H, т.); 3,60 (2H, т.); 3,94 (1H, м.); 4,34 (1H, т.); 5,28 (1H, широкий т.).

5E-1-нор-2-Оксиметил-9а-деокси-9а-метил-11α, 15S-диокси-16S-фтор-20-метилпростацикл-5-ен-13-иновая кислота, ЯМР (90 МГц) (CDCl_3), δ , ppm: 0,88 (3H, т.); 3,58 (2H, т.); 3,96 (1H, кв.); 4,44 (1H, д.); 4,50 (1H, дв. м.); 5,22 (1H, широкий т.).

5E-1-нор-2-Оксиметил-9а-деокси-9а-метил-11α, 15S-диокси-16R-фтор-20-метилпростацикл-5-ен-13-иновая кислота, ЯМР (90 МГц) (CDCl_3), δ , ppm: 0,88 (3H, т.); 3,58 (2H, т.); 3,96 (1H, кв.); 4,44 (1H, д.); 4,50 (1H, дв. м.); 5,24 (1H, широкий т.).

5E-1-нор-2-Оксиметил-9а-деокси-9а-метил-11α, 15S-диокси-16R-фтор-20-метилпростацикл-5-ен-13-иновая кислота, ЯМР (90 МГц) (CDCl_3), δ , ppm: 0,90 (3H, т.); 3,61 (2H, т.); 3,94 (1H, м.); 4,21 (1)2H, м. (H_{16}); 4,46 (1H, дв. д.); 4,72 (1)2H, м. (H_{16}); 5,24 (1H, м.).

5Z-1-нор-2-Оксиметил-9а-деокси-9а-метил-11α, 15S-диокси-16R-фтор-20-метилпростацикл-5-ен-13-иновая кислота, ЯМР (90 МГц) (CDCl_3), δ , ppm: 0,90 (3H, т.); 3,61 (2H, т.); 3,94 (1H, м.); 4,21 (1)2H, м. (H_{16}); 4,46 (1H, дв. д.); 4,72 (1)2H, м. (H_{16}); 5,25 (1H, м.).

Пример 38. К перемешиваемой смеси трет-бутилаткалия (0,450 г) и 4-(2'-тетрагидропиранилокси)-бутилтрифенилфосфонийбромида (1,732 г) добавляют 8 мл безводного тетрагидрофурана в атмосфере азота. Через 10 мин перемешивания при комнатной температуре суспензию илида охлаждают до 0°C и обрабатывают (по каплям) раствором 0,527 г 3-оксо-6-экзо-[1'-транс-2'-бром-3'S-(2''-тетрагидропиранилокси)нон-1'-енил]-7-эндо-(2''-

-тетрагидропиранилокси)-бицикло[3.3.0]октана в 5 мл тетрагидрофурана.

Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин, а затем реакцию гасят добавлением 10 мл 30%-ного водного NaH_2PO_4 . Реакционную смесь разбавляют еще NaH_2PO_4 (200 мл) и экстрагируют этилацетатом. Отделенную органическую фазу промывают раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме с получением желтого масла. Остаток хроматографируют на силикагеле (элюент: смесь диэтилового эфира и н-гексана 70:30), получая 0,541 г 5(Z,E)-1-нор-2-(2'-тетрагидропиранилоксиметил)-9а-деокси-9а-метил-11α, 15S-бис-2'-тетрагидропиранилокси)-20-метилпростацикл-5-ен-13-иновой кислоты.

Это соединение (0,541 г) растворяют в 10 мл смеси уксусной кислоты, воды и тетрагидрофурана (20:10:5). Реакционную смесь перемешивают в течение 18 ч при 25°C, разбавляют раствором и экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу отделяют, сушат над Na_2SO_4 и упаривают досуха. Остаток хроматографируют на силикагеле (элюент: смесь этилацетат - гексан в соотношении 70:30), получая 0,285 г чистой 5(Z,E)-1-нор-2-оксиметил-9а-деокси-9а-метил-11α, 15S-диокси-20-метилпростацикл-5-ен-13-иновой кислоты, ЯМР (90 МГц) (CDCl_3), δ , ppm: 0,90 (3H, т.); 3,60 (2H, т.); 3,94 (1H, м.); 4,34 (1H, т.); 5,25 (1H, широкий т.).

Пример 39. В атмосфере азота 0,3 г 4-карбоксибутилтрифенилфосфонийбромида добавляют к смеси 0,15 г трет-бутилаткалия и 2 мл сухого диметилсульфоксида. Смесь затем обрабатывают раствором 0,04 г 3-оксо-6-экзо-(1'-транс-2'-бром-3'S-3'-окси-7'-цис-нон-1',7'-диенил)-7-эндооксибицикло[3.3.0]октана в 2 мл диметилсульфоксида. Через 2 ч реакционную смесь разбавляют водой, подкисляют 2 н. серной кислотой и экстрагируют диэтиловым эфиром.

Эфирную фазу экстрагируют 1 н. водным раствором гидроокиси натрия, водные щелочные экстракты собирают, подкисляют до pH 5 и экстрагируют смесью н-пентана и диэтилового эфира в соотношении 20:80. Конечные органические экстракты собирают, промывают водой, сушат и упаривают до-

суха, получая после очистки 5(Z,E)-19Z-9а-деокси-9а-метил-11α, 15S-диокси-20-метилпростацикл-5, 19-диен-13-иновую кислоту (0,02 г), ЯМР (90 МГц) (CDCl₃), δ, ppm: 3,94 (м., 1H); 4,38 (м., 1H); 5,10-5,50 (м., 3H); 5,36 (широкий с., 3H); которую хроматографируют на силикагеле (элюент: смесь этилацетата, н-гексана и уксусной кислоты 70:30:4), получая 0,006 г 5Z-19Z-9а-деокси-9а-метил-11α, 15S-диокси-20-метилпростацикл-5Z-19Z-диен-13-иновой кислоты, ЯМР (90 МГц) (CDCl₃), δ, ppm: 3,95 (м., 1H); 4,39 (м., 1H); 5,10-5,50 (м., 3H); 5,37 (широкий с., 3H); и 0,011 г 5E-19Z-9а-деокси-9а-метил-11α, 15S-диокси-20-метилпростацикл-5, 19-диен-13-иновой кислоты, ЯМР (90 МГц) (CDCl₃), δ, ppm: 3,95 (м., 1H); 4,39 (широкий т., 1H); 5,0-5,6 (м., 3H); 5,3 (широкий с., 3H).

Аналогично получают следующие соединения:

5(Z,E)-19Z-9а-Деокси-9а-метил-11α, 15S-диокси-16S-16-метил-20-метилпростацикл-5, 19-диен-13-иновая кислота, ЯМР (90 МГц) (CDCl₃), δ, ppm: 0,95 (д., 3H); 3,93 (м., 1H); 4,38 (м., 1H); 5,10-5,50 (м., 3H); 5,35 (широкий с., 3H)

5Z-19Z-9а-Деокси-9а-метил-11α, 16S-диокси-16S-метил-20-метилпростацикл-5, 19-диен-13-иновая кислота, ЯМР (90 МГц) (CDCl₃), δ, ppm: 0,96 (д., 3H); 3,92 (м., 1H); 4,38 (м., 1H); 5,10-5,50 (м., 3H); 5,36 (широкий с., 3H);

5E-19Z-9а-Деокси-9а-метил-11α, 15S-диокси-16S-16-метил-20-метилпростацикл-5, 19-диен-13-иновая кислота, ЯМР (90 МГц) (CDCl₃), δ, ppm: 0,95 (д., 3H); 3,91 (м., 1H); 4,37 (м., 1H); 5,10-5,50 (м., 3H); 5,34 (широкий с., 3H)

5(Z,E)-19Z-9а-Деокси-9а-метил-11α, 15R-диокси-20-метилпростацикл-5, 19-диен-13-иновая кислота, ЯМР (90 МГц) (CDCl₃), δ, ppm: 3,94 (м., 1H); 4,37 (м., 1H); 5,10-5,50 (м., 3H); 5,37 (широкий с., 3H)

5Z-19Z-9а-Деокси-9а-метил-11α, 15R-диокси-20-метилпростацикл-5, 19-диен-13-иновая кислота, ЯМР (90 МГц) (CDCl₃), δ, ppm: 3,95 (м., 1H); 4,38 (м., 1H); 5,10-5,50 (м., 3H); 5,36 (широкий с., 3H)

5E-19Z-9а-Деокси-9а-метил-11α, 15R-диокси-20-метилпростацикл-5, 19-

-диен-13-иновая кислота, ЯМР (90 МГц) (CDCl₃), δ, ppm: 3,95 (м., 1H); 4,38 (широкий т., 1H); 5,0-5,6 (м., 3H); 5,29 (широкий с., 3H)

5 5(Z,E)-19Z-9а-Деокси-9а-метил-11α, 15R-диокси-16S-16-метил-20-метилпростацикл-5, 19-диен-13-иновая кислота, ЯМР (90 МГц) (CDCl₃), δ, ppm: 0,95 (д., 3H); 3,92 (м., 1H); 4,38 (м., 1H); 5,10-5,50 (м., 3H); 5,34 (широкий с., 3H)

10 5Z-19Z-9а-Деокси-9а-метил-11α, 15R-диокси-16S-16-метил-20-метилпростацикл-5, 19-диен-13-иновая кислота, ЯМР (90 МГц) (CDCl₃), δ, ppm: 0,96 (д., 3H); 3,91 (м., 1H); 4,38 (м., 1H); 5,10-5,50 (м., 3H); 5,35 (широкий с., 3H)

15 5E-19Z-9а-Деокси-9а-метил-11α, 15R-диокси-16S-16-метил-20-метилпростацикл-5, 19-диен-13-иновая кислота, ЯМР (90 МГц) (CDCl₃), δ, ppm: 0,94 (д., 3H); 3,91 (м., 1H); 4,37 (м., 1H); 5,10-5,50 (м., 3H); 5,33 (широкий с., 3H)

Пример 40. В атмосфере инертного газа, перемешиваемую суспензию 0,4 г NaN (75%-ная дисперсия в минеральном масле) в 13,5 мл диметилсульфоксида нагревают до 60-65°C в течение 4 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и выдерживают при 20-22°C при этом последовательно добавляют 2,6 г 4-карбоксибутилтрифенилфосфонийбромида в 6 мл диметилсульфоксида и 0,8 г 2-экзо-(3'-окси-окт-1'-инил-3-эндооксибицикло[3,3,0]октан-7-он-3,3'-бис-тетрагидропиранилового эфира.

После перемешивания в течение 3 ч смесь разбавляют 35 мл воды и водную фазу экстрагируют этиловым эфиром (5×12 мл), а затем смесью этилового эфира и бензола (7×12 мл). Объединенный органический экстракт повторно экстрагируют 0,5 н. гидроксидом натрия (3×15 мл), а затем водой до нейтрализации, а затем удаляют. Объемный водный щелочной экстракт подкисляют до pH 5,3, экстрагируют смесью этилового эфира и пентана 1:1 и промывают до нейтрализации экстракта. Сушат над сульфатом натрия и удаляют растворитель. Получают 0,8 г 11α, 15S-диокси-9а-деокси-9а-метилпростацикл-5-ен-13-иновой кислоты-11, 15-бис-тетрагидропиранилового эфира.

Продукт растворяют в безводном метаноле и обрабатывают раствором 10^{-2} М пара-толуолсульфокислоты. Спустя 4 ч пара-толуолсульфокислоту нейтрализуют пиридином и смесь упаривают досуха. Очисткой на силикагеле получают 0,4 г 11 α ,15S-диокси-9 α -метилена-простацикл-5-ен-13-иновой кислоты, ЯМР ($CDCl_3$), δ , ppm: 0,90 (3H, триплет); 4,00 (1H, м.); 4,40 (1H, широкий, т.); 5,28 (1H, широкий т.).

Предлагаемые соединения формулы (I) более стабильны в интервале, pH 0-11, в частности при физиологических значениях pH, что приводит к более длительному действию и более постоянной биологической активности. Источником такой более высокой стабильности является отличающаяся химическая структура этих соединений по сравнению с природным простациклином. В результате наличия гетероатома кислорода в 2-окса-бицикло[3.3.0]октановой системе природный простациклин является экзоциклическим еноль-ным простым эфиром и поэтому чрезвычайно чувствителен к кислоте. Продукт взаимодействия с кислотой, 6-кето-ПГ $_{F_{1\alpha}}$, почти не имеет биологической активности, отличающей природный простациклин. Соединения (I) не имеют кислорода в бициклической системе и, следовательно, не являются енольными простыми эфирами, т.е. не отличаются такой высокой стабильностью, как природные производные, поэтому их можно принимать орально. Соединения формулы (I) с тройной связью в 13-14 положении ω -цепи или с защищающей группой, например C_1 - C_6 -алкильной, или электроноакцепторной, например фтор около гидроксильной группы в положении 15 (R_3 или R_4 -гидроксил), являются более устойчивыми по отношению к ферментам (например, 15-ПГ-дегидрогеназа), вызывающим метаболическое разложение природного простациклина.

Фармакологические действия природного простациклина: при ингаляции его большим астмой предотвращаются неспецифически вызванные (например, от капель воды или от усилия) бронхоспазмы (S. Bialko et al J. Res Medical Science, 1978, 6, 256), при влипании мужчинам проявляется гипотензивная и вазодилаторная активность, кроме того, предотвращается образование агрегаций кровяных телец и разрушаются эти агрегации (Szekebyet-

alphanu Res Comm 1978, 10, 545), проявляется стимулирующее действие на матку обезьян и женщин, а также литеолитическая активность, обеспечивается защита слизистой оболочки желудка от образования язв, вызываемых нестероидными противовоспалительными препаратами, например ацетилсалициловой кислотой (АСА) и индометацином.

Химическая нестабильность природного простациклина затрудняет применение его в фармацевтических целях. У соединений формулы (I) нежелательная химическая нестабильность ПГ $_{I_2}$ отсутствует.

В табл. 1 показано *in vitro* ингибирующее действие на агрегацию кровяных телец, вызванную 1 мкм А в плазме, обогащенной кровяными тельцами, и гипотензивное действие на анестезированных крыс двух соединений (I).

Т а б л и ц а 1

Соединение	Антиагрегационное действие (in vitro)	Гипотензивное действие
	IC $_{50}$, нг/мл	Степень эффективности
1	1	100
2	25	1,15
3	20	0,25

Примечание: 1 - ПГ $_{I_2}$; 2 - 5t, 13t-11 α , 15S-диокси-9 α -деокси-9 α -метиленапростацикл-5,13-диеновая кислота; 3 - 5t, 13t-11 α , 15S-диокси-9 α -деокси-9 α , 7 α -гомо-диметиленапростацикл-5,13-диеновая кислота.

По сравнению с ПГ $_{I_2}$ при равных дозах антиагрегационной активности, литеологическая активность *in vitro* у хомяков составляет 5 и, соответственно, в 3 раза выше (сравнение с dl-5,13t-11 α , 15S-диокси-9 α -деокси-9 α -9 α -диметилена-17-циклогексил-18, 19,20-тринор-простацикл-5,13-диеновой кислотой и 5c, 13t-11 α , 15S-диокси-9 α -деокси-9 α , 7 α -гомо-диметилена-16-фенокси-17,18,19,20-тетранор-простацикл-5,13-диеновой кислоты).

Противоязвенная активность соединений dl-5,13t-11 α ,15S-диокси-9 α -деокси-7-нор-метиленапростацикл-5,13-дие-

новая кислота при равных дозах антиагрегационной активности более чем в 10 раз выше, чем эта же активность ПГІ₂.

В экспериментах способность ингибировать, вызываемые этанолом желудочные язвы используют мужские особи крыс весом 190±10 г, которых содержат на голодном пайке, но со свободным доступом к воде в течение 15 ч. Испытуемое соединение вводили зверькам параллельно за 5 мин до введения этанола (95°, 2 мл/кг перорально). Через 2 ч после введения этанола крыс умерщвляют путем шейной транслекции и обескровливания. Желудки, перехваченные зажимами в кардии и в сфинктере привратника, быстро извлекают, заполняют физиологическим раствором, погружают на 30 с в 0,4%-ный формалин, вскрывают вдоль большей кривизны и исследуют на выявление изъязвления согласно шкале, приведенной в табл. 2.

Т а б л и ц а 2
Шкала оценки желудочных язв (желестая часть) у крыс

Балл	Описание
1	2
0	Без повреждения
1	Гиперемия, небольшой сосудистый застой

Продолжение табл. 2

1	2
2	Интенсивный сосудистый застой и мелкое кровоизлияние
3	Кровотечение в слизистой и подслизистой, небольшая поверхностная эрозия, небольшие язвы числом менее 3
4	До 10 небольших язв (<3 мм) или 4-5 средних язв
5	До 15 небольших язв или 5-6 больших язв
6	До 10 больших язв плюс много небольших язв
7	Более 10 крупных язв плюс много мелких язв, прободные язвы

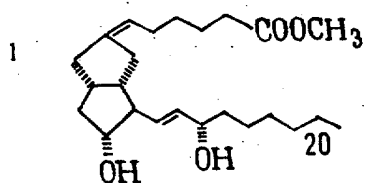
Дозировку, способную вызвать 50%-ное ингибирование изъязвления, обозначают как ЕД₅₀ и ее значение выражают в г/кг.

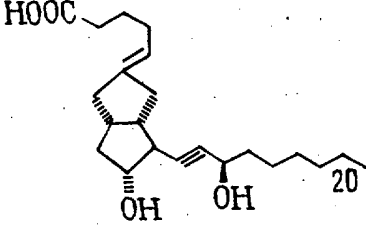
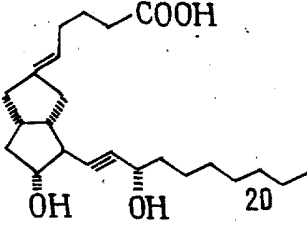
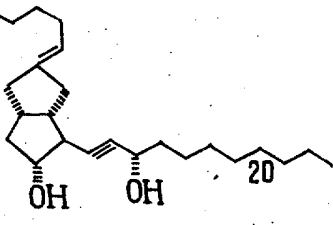
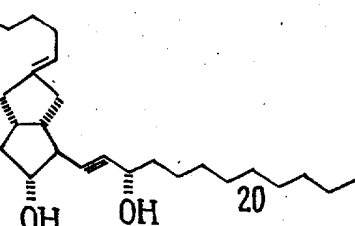
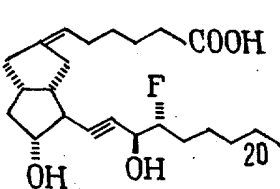
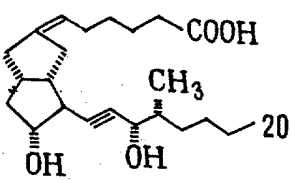
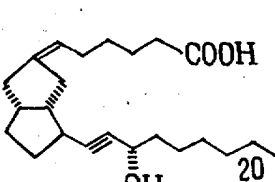
ПГІ₂, испытанное в виде натриевой соли в дозировках до 800 г/кг, не проявило зависящего от дозировки ингибирования защитного действия от вызванного этанолом изъязвления.

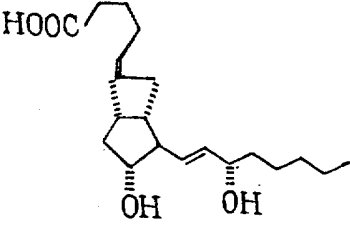
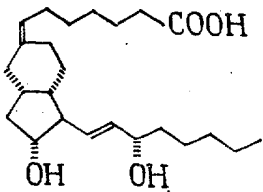
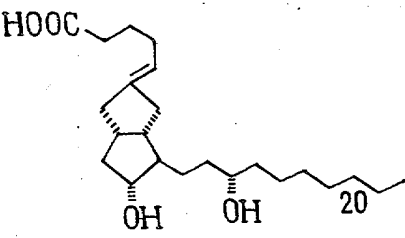
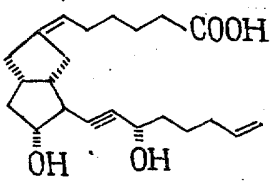
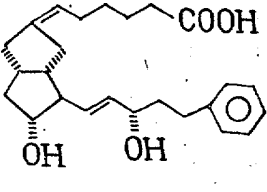
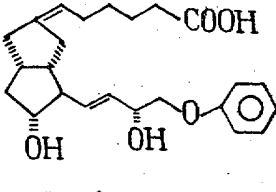
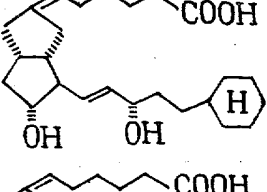
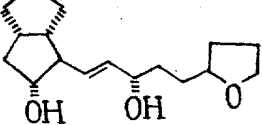
Испытанные карбопростациклиновые соединения (I) показали при различных дозировках очевидное ингибирование вызываемого этанолом изъязвления. Значения ЕД₅₀ приведены в табл. 3.

Т а б л и ц а 3

Соединение	Ингибирование вызываемого этанолом желудочного изъязвления у крыс ЕД ₅₀ , г/кг, через рот
1	2



1	2
2 	420
3 	145
4 	170
5 	140
6 	45
7 	55
8 	650

1	2
9 	664
10 	500
11 	114
12 	85
13 	625
14 	185
15 	480
16 	255

1	2
17	0,92
18	250
19	126
20	86
21	225
22	143
23	250

Испытывали следующие соединения:

1) 5(Z,E)-13E-9α-дезоксигидро-11α, 15S-дигидрокси-20-метил-

простацикл-5,13-диеновая кислота, метиловый эфир;

- 2) 5E-9a-дезоксиг-9a-метил-11 α , 15R-дигидрокси-20-метилпростацикл-5-ен-13-иновая кислота;
- 3) 5Z-9a-дезоксиг-9a-метил-11 α , 15S-дигидрокси-20-этилпростацикл-5-ен-13-иновая кислота;
- 4) 5E-9a-дезоксиг-9a-метил-11 α , 15S-дигидрокси-20-н-пропилпростацикл-5-ен-13-иновая кислота;
- 5) 5E-9a-дезоксиг-9a-метил-11 α , 15S-дигидрокси-20-н-бутилпростацикл-5-ен-13-иновая кислота;
- 6) 5(Z,E)-9a-дезоксиг-9a-метил-11 α , 15R-дигидрокси-16-фтор-20-метил-простацикл-5-ен-13-иновая кислота;
- 7) 5(Z,E)-9a-дезоксиг-9a-метил-11 α , 15R-дигидрокси-16-метилпростацикл-5-ен-13-иновая кислота;
- 8) 5(Z,E)-9a-дезоксиг-9a-метил-15S-гидрокси-20-метилпростацикл-5-ен-13-иновая кислота;
- 9) 5E, 13E-9a-дезоксиг-9a-метил-11 α , 15S-дигидрокси-простацикл-5, 13-диеновая кислота;
- 10) 5(Z,E), 13E-9a-дезоксиг-9a, 7a-гомо-диметил-11 α , 15S-дигидрокси-простацикла-5, 13-диеновая кислота;
- 11) 5E-9a-дезоксиг-9a-метил-11 α , 15S-дигидрокси-20-этилпростацикл-5-еновая кислота;
- 12) 5(Z,E)-19S-9a-дезоксиг-9a-метил-11 α , 15S-дигидрокси-20-метилпростацикл-5, 19-диен-13-иновая кислота;
- 13) 5(Z,E)-13E-9a-дезоксиг-9a-метил-11 α , 15S-дигидрокси-17-фенил-18, 19, 20-тринор-простацикл-5, 13-диеновая кислота;
- 14) 5(Z,E)-13E-9a-дезоксиг-9a-метил-11 α , 15S-дигидрокси-16-фенокси-17, 18, 19, 20-тетранор-простацикл-5, 13-диеновая кислота;
- 15) 5(Z,E)-13E-9a-дезоксиг-9a-метил-11 α , 15S-дигидрокси-17-циклогексил-18, 19, 20-тринор-простацикл-5, 13-диеновая кислота;
- 16) 5(Z,E)-13E-9a-дезоксиг-9a-метил-11 α , 15S-дигидрокси-17-(2'-тетрагидрофурил)-18, 19, 20-тринор-простацикл-5, 13-диеновая кислота;
- 17) 5(Z,E)-9a-дезоксиг-9a-метил-11 α , 15S-дигидрокси-16S-16-метил-17-(2'-фурил)-18, 19, 20-тринор-простацикл-5-ен-13-иновая кислота;
- 18) 5(Z,E)-9a-дезоксиг-9a-метил-11 α , 15S-дигидрокси-13-аза-14-оксо-простацикл-5-еновая кислота;
- 19) 5E-1-нор-2-гидроксиметил-9a-дезоксиг-9a-метил-11 α , 15S-дигид-

рокси-20-метилпростацикл-5-ен-13-иновая кислота;

20) 5(Z,E)-9a-дезоксиг-9a-метил-11 α , 15S-дигидрокси-20-метилпростацикл-5-ен-13-иновая кислота, метиловый эфир;

21) 5Z, 13E-9a-дезоксиг-9a-метил-4S, 15S-дигидрокси-17-циклогексил-18, 19, 20-тринор-простацикл-5, 13-диеновая кислота-1, 4-лактон;

22) 5Z, 13E-9a-дезоксиг-9a-метил-4S-15S-дигидрокси-16-фенокси-17, 18, 19, 20-тетранор-простацикл-5, 13-диеновая кислота-1, 4-лактон;

23) 5Z, 13E-9a-дезоксиг-9a-метил-15S-гидрокси-15-метилпростацикл-5, 13-диеновая кислота, метиловый эфир.

Острая токсичность ЛД₅₀ соединений формулы (I) 1-23 выявлена на крысах при пероральном введении и составляет больше 10 мг/кг, т.е. выше 1000 г₂/кг. Те же соединения активны при гораздо более низких дозировках, что видно из табл. 3. Следовательно, соединения (I) нетоксичны при их эффективных дозировках.

Кроме того, соединения (I) усиливают родовую деятельность, поэтому могут быть использованы вместо окситоцина, т.е. как средства, вызывающие роды или abortирующие погибший плод как у людей, так и у животных. Для этих целей соединения вводят внутривенно или орально в дозах приблизительно 0,01 мкг/кг/мин до окончания родов.

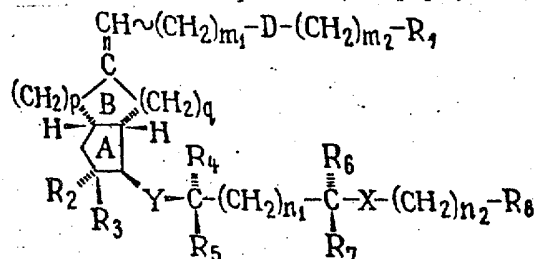
Кроме того, соединения формулы (I) являются литеолитическими, поэтому пригодны для регулирования оплодотворения с тем преимуществом, что они гораздо меньше стимулируют гладкую мускулатуру и поэтому не вызывают побочных эффектов природных простагландинотических, как рвота и понос.

Поскольку соединения (I) обладают антиязвенной активностью, то их можно использовать для снижения, подавления избыточной желудочной секреции у млекопитающих. В этом случае они снижают до предела или устраняют образование желудочно-кишечных язв и ускоряют заживление любых язв, уже имеющихся в желудочно-кишечном тракте. В этом случае их назначают в виде внутривенных вливаний или внутривенных, подкожных или внутримышечных инъекций, дозы для внутривенных вливаний составляют 0,1-500 мкг/кг/мин. Общая суточная доза

как для инъекций, так и для вливания составляет 0,1–20 мг/кг в зависимости от возраста веса и состояния пациента, или животного и от способа введения.

Соединения формулы (I) обладают активностью против образования агрегаций кровяных телец, т.е. способны ингибировать образование агрегаций кровяных телец, снижать клейкость для предотвращения образования тромбов и растворять недавно образовавшиеся тромбы, соответственно расслабляя коронарные сосуды. Поэтому эти соединения пригодны также для предотвращения или лечения инфаркта миокарда тромбозов, при лечении атеросклероза, артериосклероза, дигиперлипидемии.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я
Способ получения 9-деокси-9α-метилена-изостеров общей формулы (I)



где R_1 - свободная или C_1 - C_4 -алкил-этерифицированная карбоксильная группа;

D - группа $-\text{CH}_2-$ или $>\text{CH}-\text{OH}$;

один из

R_2 и R_3 - водород, а другой - водород или гидроксил;

один из

R_4 и R_5 - водород или C_1 - C_4 -алкил, а другой - оксигруппа;

каждый из

R_6 и R_7 - независимо - водород, C_1 - C_4 -алкил или фтор;

X - группа $-(\text{CH}_2)_m$ (где $m=0$ или 1), $-\text{CH}=\text{CH}-$ или $-\text{O}-$;

Y - группа $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $>\text{C}=\text{C}<$ (транс) или $-\text{NHC}-$ или $-\text{CO}-$;

m_1 и m_2 каждый равен 0; 1 или 2;

$n=0$, 1 или 2;

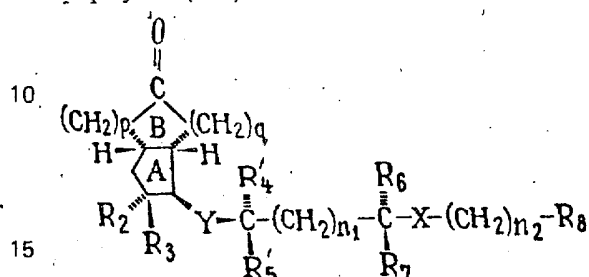
$n_2=0$, 1, 2 или 3;

$p=0$ или 1;

$q=1$ или 2, причем сумма $p+q$ является целым числом от 1 до 3;

R_8 - водород, C_1 - C_4 -алкил, циклогексил, фенил, тетрагидрофурил или 2-фурил,

или их лактонов, отличающийся тем, что соединение общей формулы (II)



где $p, q, Y, n_1, n_2, X, \text{R}_6, \text{R}_7$ и R_8 имеют указанные значения;

один из

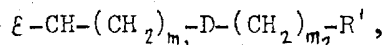
R_2 и R_3 - водород, а другой - водород, оксигруппа или защитная группа, присоединенная к бициклической системе через простую эфирную связь;

один из

R_4 и R_5 - водород или C_1 - C_4 -алкил, а другой - гидроксил или защитная группа, присоединенная к боковой цепи через простую эфирную связь;

Y имеет указанные значения или альтернативно представляет группу $-\text{CH}=\text{CZ}-$, где Z - галоген,

подвергают взаимодействию с соединением общей формулы (III)



D, m_1 и m_2 имеют указанные значения;

$-(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}^+-$ или $(\text{R}_e\text{O})_2\text{P}\rightarrow\text{O}-$ группа, где каждый R_e - независимо C_1 - C_4 -алкил или фенил, R' - свободная или C_1 - C_4 -алкилэтерифицированная карбоксильная группа или ее соль или

R' - группа $-\text{CH}_2-\text{R}_9$, где R_9 - защитная группа, присоединенная к $-\text{CH}_2-$ через простую эфирную связь, причем любая группа $Y - \text{CH}=\text{CZ}$ в исходном соединении формулы (II) в получающемся в результате соединения формулы (I) превращается в группу $-\text{C}\equiv\text{C}-$ с последующим при необходимости удалением любых защитных групп из полученных продуктов и осуществлением любой из следующих стадий: окисление

полученного соединения формулы (I), где один из R_4 и R_5 - водород, а другой - гидроксил, с предварительной

защитой других функциональных групп, способных к окислению при этих условиях; неклеофильное добавление к свободному карбонилу, образовавшемуся таким образом на ω -цепи соединения, для получения после удаления всех защитных групп соответствующего соединения формулы (I), где один из R_4 и R_5 - C_1-C_4 -алкил, а другой - гидроксил; этерифицирование полученного соединения формулы (I), в котором R - $-COOH$, с получением соответ-

ствующих соединений формулы (I), где R_1 - C_1-C_4 -алкилетерифицированная карбоксильная группа; омыление полученного соединения формулы (I), где R_1 - C_1-C_4 -алкилетерифицированная карбоксильная группа, с получением соединения формулы (I), где R - группа $-COOH$; превращение соединения формулы (I), где R_1 - $-COOH$ и D - $>CH-OH$ в лактон и разделение смеси изомерных соединений формулы (I) на отдельные изомеры.

Редактор Л.Пчолинская	Составитель И.Федосеева Техред М.Ходанич	Корректор О.Кравцова
-----------------------	---	----------------------

Заказ 6166/57

Тираж 372

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4