

Т. ПЕХК, Т. ВЯЛИМЯЭ, Н. САМЕЛЬ,
М. ЛОПП, Ю. ЛИЛЛЕ, Э. ЛИППМАА

СПЕКТРОСКОПИЯ ^{13}C -ЯМР ПРОСТАГЛАНДИНОВ

В молекулах простагландинов и их аналогов появляются разные формы геометрической изомерии: *E-Z*-изомерия двойных связей, *цис-транс*-изомерия заместителей в пятичленном цикле, а также диастереоизомерия в боковой цепи. Биологическая активность простагландинов очень сильно меняется в зависимости от стерического расположения отдельных групп в молекуле. В процессе синтеза простагландинов в качестве исходных веществ используются как продукты природного происхождения, так и разные ненасыщенные циклические и алифатические синтоны.

Методы исследования простагландинов должны быть чувствительны к стерическим особенностям исследуемых молекул. Спектроскопия ^{13}C -ЯМР — очень полезный метод исследования и неdestructивного анализа полу- и конечных продуктов синтеза простагландинов. Современные импульсные ЯМР-спектрометры, работающие в режиме накопления спада сигнала свободной прецессии с последующим преобразованием Фурье на ЭВМ, имеют чувствительность, достаточную для получения спектра 1—10 $\mu\text{моль}$ соединения.

Химические сдвиги ядер ^{13}C в течение нескольких лет используются нами для структурного анализа получаемых простагландинов и полу-продуктов их синтеза (рис. 1). В данной статье приведены некоторые общие закономерности в спектрах ядер ^{13}C простагландинов и полу-продуктов их синтеза.

Экспериментальная часть

Спектры сняты на спектрометрах WH-90 (22,63 МГц) и СХР-200 (50,31 МГц) фирмы Брукер. В качестве растворителя и источника сигнала для стабилизации магнитного поля использован CDCl_3 . Спектры сняты при комнатной температуре с помощью развязки протонов. При измерении нестабильного простагландина PGH_2 (рис. 1, IV)* температура образца поддерживалась на уровне -10°C . Имеющиеся в литературе данные о химических сдвигах ядер ^{13}C некоторых простагландинов [1-3] учтены при отнесении линий в спектрах синтезированных нами простагландинов.

В качестве номенклатуры простагландинов по возможности применены общепринятые семисистематические названия [4], которые намного удобнее, чем громоздкие систематические названия. Простагландины XII—XXII в отличие от V—XI не являются одним энантиомером. Они названы так с учетом присутствия одного энантиомера для однородности наименований, т. к. обсуждаемые спектральные характеристики не зависят от абсолютной конфигурации молекул простагландинов. Приведенные на рис. 1 данные о химических сдвигах II, III [5] и IV [6]

* Здесь и в дальнейшем римские цифры указывают на рис. 1.

опубликованы без отнесения линий к отдельным атомам углерода. С учетом важности PGH_2 в химии простагландинов приведено детальное рассмотрение химических сдвигов этого соединения на базе модельных соединений II и III, а также I [7, 8]. Химические сдвиги V, VII, VIII [1, 2] и X [4] хорошо совпадают с указанными в литературе. Однако у $\text{PGF}_{2\beta}$ (VI) для C-7 в [1, 2] приведена величина химического сдвига 25,3 м. д., которая не совпадает с полученной нами (29,3 м. д.). Как следует из обсуждения химических сдвигов $\text{PGF}_{2\beta}$, именно измеренная нами величина соответствует предполагаемой β -ориентации 9-ОН-группы в VI. Ошибочной следует считать также величину химического сдвига для C-1 в VI [4].

Результаты и обсуждение

Полученные спектры даже без отнесения линий дают полезную информацию о чистоте соединений и позволяют судить о стереоспецифичности проведенных этапов синтеза. Детальное рассмотрение отдельных химических сдвигов дает возможность определить конфигурацию углеродных атомов у двойных связей, а также взаимную ориентацию заместителей в циклопентановом кольце.

PGH_2 (IV) — важный продукт внутриклеточных процессов биосинтеза, он играет важную роль в исследовании механизма действия простагландинов. Химические сдвиги этого соединения без отнесения приведены также в работе [6]. Отнесение химических сдвигов IV, как 5,6-эзо-эндо-диалкенильного производного 2,3-диоксибицикло[2,2,1]гептана, не представляет трудностей. Это очень удобно сделать, сравнив опубликованные данные о химических сдвигах ядер углерода незамещенной эндоперекиси I [7, 8], а также эзо-эзо- и эндо-эндо-дизамещенных перекисей II и III [5]. В последнем случае, по утверждению авторов [5], отнесение изомеров по их спектрам ядер углерода затруднено и поэтому ими был использован с этой целью стереохимический метод — расщепление перекисей и определение конфигурации получаемых диолов по их спектрам на ядрах ^{13}C . Отнесение характерных химических сдвигов изомеров II и III проводится однозначно на основе химических сдвигов мостиковых углеродных атомов, которые легко определяются по химическому сдвигу мостикового углеродного атома незамещенной эндоперекиси I. Так как в производных карбоциклического аналога I — бицикло[2,2,1]гептана — эндо-замещение на этильную или винильную группы практически не влияет на химический сдвиг мостикового углеродного атома [9, 10], то можно ожидать этого и в соответствующей эндо-эндо-перекиси I. Эзо-замещение должно привести к высокопольному сдвигу ~ 3 м. д. от каждого заместителя. Таким образом, предполагаемый химический сдвиг мостикового углеродного атома в II — около 38 м. д., что хорошо согласуется с полученным экспериментально (39,3 м. д.). Отнесение остальных сигналов изомеров II и III сделано на основе экспериментального сравнения α - и β -эффектов этильных и винильных производных бицикло[2,2,1]гептана [9, 10]. Химический сдвиг метиленового углеродного атома этильной группы также характеризует эзо-ориентацию этильной группы в II, так как в эзо-этильной группе в отличие от эндо-этильной сигнал от метиленового атома углерода сдвинут в производных бицикло[2,2,1]гептана на 4 м. д. в более слабое поле [9]. Сравнение химического сдвига C-10 в IV с химическими сдвигами мостиковых атомов II и III позволяет сделать вывод об эзо-эндо-ориентации заместителей в IV, а химический сдвиг C-7 в 26,0 м. д. указывает на эндо-ориентацию боковой цепи C-1—C-7. Таким образом химические сдвиги IV согласуются с предполагаемой его конфигурацией.

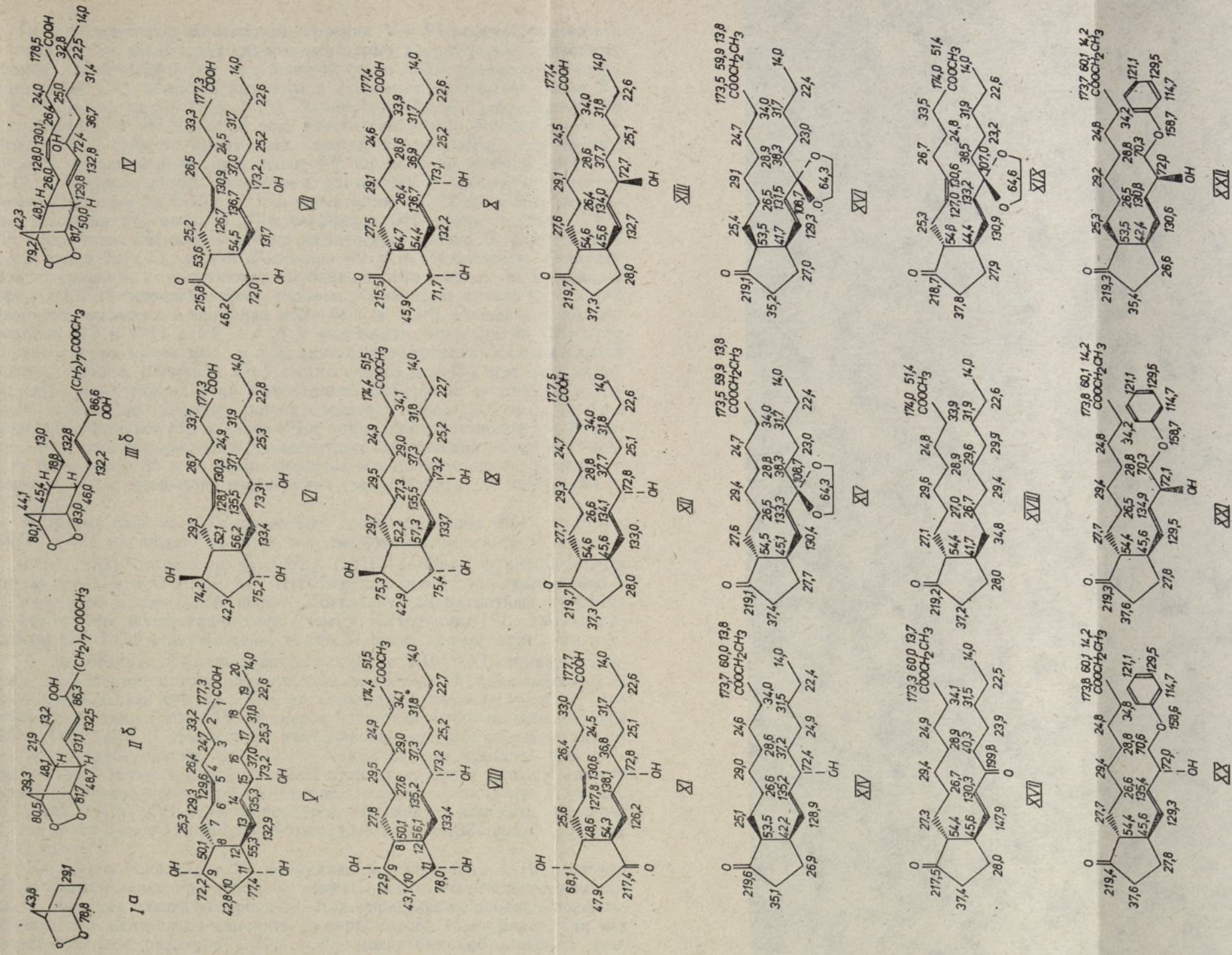


Рис. 1. Химические сдвиги ядер ¹³C простагнонов. I — 2,3-диоксациклогло[2,2,1]гептан; II — 5-экто (3-гидроперокси-10-метоксикарбонил-E-2-деннил)-6-экто-этил-2,3-диоксациклогло[2,2,1]гептан; III — 5-эндо (3-гидроперокси-10-метоксикарбонил-E-2-деннил)-6-эндо-этил-2,3-диоксациклогло[2,2,1]гептан; IV — PGH₂; V — PGF_{2a}; VI — PGF_{2β}; VII — PGE₂; VIII — PGF_{1α}; IX — PGF_{1β}; X — PGE₁; XI — PGD₂; XII — 11-дезоксипGE₁ (15S(α)OH); XIII — 11-дезоксипGE₁ (15R(β)OH); XIV — этиловый эфир-8-изо-11-дезоксипGE₁; XV — этиловый эфир-15-этилендиоксипGE₁; XVI — этиловый эфир-15-этилендиоксип-9-оксо-8-изо-13E-простеновой кислоты; XVII — этиловый эфир-9,15-диоксо-13E-простеновой кислоты; XVIII — метиловый эфир-9-оксо-простаеновой кислоты; XIX — метиловый эфир-15-этилендиоксип-9-оксо-Z5,13E-простаеновой кислоты; XX — диэтиловый эфир-16-фенокси-17,18,19,20-тетранор-11-дезоксипростагландина E₁ (15S(α)OH); XXI — диэтиловый эфир-16-фенокси-17,18,19,20-тетранор-8-изо-11-дезоксипростагландина E₁ (15R(β)OH); XXII — диэтиловый эфир-16-фенокси-17,18,19,20-тетранор-8-изо-11-дезоксипростагландина E₁, а данные из [7, 12]; б — химические сдвиги (без отнесения) приведены в [6, 11].

Пространственные особенности строения V и VI можно рассмотреть с точки зрения химических сдвигов некоторых характерных углеродных атомов. На Z-ориентацию при двойной связи C-5,6 указывает химический сдвиг C-4, величина которого в Z-алкенах составляет около 27, а в E-алкенах около 33 м.д. [11]. Линия при 33,0 м.д., появляющаяся в спектрах V и VI (как и во всех простагландинах), несомненно относится к C-2, судя по химическим сдвигам алифатических карбоновых кислот с длинной алкильной цепью [12]. Ориентация заместителей при C-13,14 подтверждается сравнением расчетного и экспериментального химических сдвигов C-15 в Z- и E-ориентации к C-12 на основе модельных олефинов [11], алканов [13] и α -эффекта OH-группы в алканах [14]. По расчетным данным, величина химического сдвига C-15 для E-изомера около 73 м.д., а для Z-изомера 69 м.д. Последнюю величину можно сравнить с величинами опубликованных данных о метиловых эфирах 13Z,19-гидроксипростагландинов. Химические сдвиги C-15 в 13Z изомерах оказались в пределах 66,7—68,8 м.д. [15]. Разность в экранировании C-9 и C-11 в 5,2 м.д. в V указывает, что одна из OH-групп у этих атомов имеет *цис*-, а другая *транс*-ориентацию к вицинальной боковой группе. Величина химического сдвига для C-7 при двух вицинальных заместителях с *цис*-ориентацией OH-группы и *транс*-ориентацией алкенильной группы должна составить около 25,5 м.д. на базе модельных алканов [13], алкенов [11] и алкилциклопентанолов [16]. В случае двух вицинальных *транс*-заместителей химический сдвиг C-7 должен быть около 30 м.д. Таким образом, измеряемые сдвиги полностью согласуются с взаимной ориентацией заместителей в PGF_{2 α} (V) и PGF_{2 β} (VI).

В другой паре 9 α , β -OH-изомерных простагландинов PGF_{1 α} и PGF_{1 β} (VIII и IX) наблюдаются такие же закономерности, как в V и VI.

PGD₂ (XI) отличается от PGE₂ (VIII) заменой функциональных групп при C-9 и C-11. В XI СНОН-группа имеет *цис*-ориентацию с вицинальной алкенильной цепью. Поскольку диамагнитный γ -эффект у кетогруппы более значителен, чем у OH-группы [17], химические сдвиги C-8 и C-9 в пятичленном цикле XI более диамагнитны, чем в V.

В нескольких 11-дезоксипростагландинах XII—XXII кроме основных компонентов с *транс*-ориентацией заместителей с алкенильной и алкильной цепью XII, XV, XXI по спектрам углерода-13 видно, что образуется также 10—30% изомеров с *цис*-ориентацией заместителей XIV, XVI, XXII. В этом случае наиболее характерные различия заметны при экранировании C-7,8,12,13. Как и следует ожидать, при *цис*-ориентации боковых цепей, сигналы этих углеродных атомов сдвигаются в высокое поле. При сравнении анализа наших данных по XII, XV, XXI и XIV, XVI, XXII выясняется, что следует изменить отнесение C-7 в 8-эпи-9-оксо-11 α ,15R,19R,S-тригидроксипрост-13Z-еноате с 27,5 на 25,6 м.д. [17].

Как было показано в [2], различная конфигурация C-15 в случае 13,14-ацетиленовых протаноидов имеет лишь незначительное влияние на химические сдвиги углерода-13. Для определения влияния конфигурации C-15 желательнее измерять спектры смесей 15-эпимеров, так как незначительные различия (<0,2 м.д.) могут быть обусловлены концентрационными и другими второстепенными влияниями. При сравнении спектров чистых изомеров XII и XIII более чем 0,2 м.д. разница заметна лишь для C-13 (0,35 м.д.). Снятие спектра смеси C-15 диастереоизомеров позволяет измерять различные химические сдвиги 13 атома из 20 возможных (рис. 2). Нерасширенными остаются лишь линии C-18,19 и C-20.

Наиболее характерными для 15S,R(α , β)-диастереоизомеров следует считать химические сдвиги C-8,11,13,14. В таблице приведены данные о

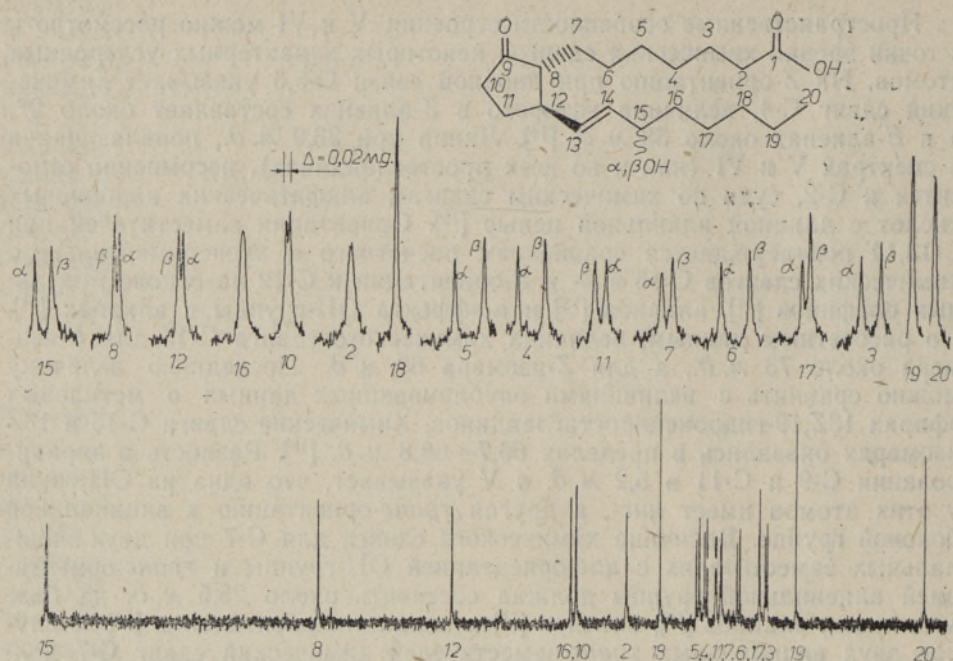


Рис. 2. Спектр ядер насыщенных атомов углерода смеси изомеров 15 α (S)- и 15 β (R)-11-дезоксипГЕ₁.

Различия в экранировании некоторых характерных атомов в 15-эпимерах простагландинов

Простагландин	$\Delta\sigma(15S(\alpha) - 15R(\beta))$			
	C-8	C-11	C-13	C-14
PGF _{2α} [19] (V)	-0,6	-0,5	+1,1	+0,6
PGF _{1α} [2] (VIII)	-0,4	-0,5	+1,0	+0,5
Дезокси-PGE ₁ (XII, XIII)	-0,04	-0,07	+0,35	+0,14
XX, XXI	-0,01	0	-0,22	+0,52
13Z-PGE ₁ [15]	2,0	1,0	-2,0	-0,1

разнице экранирования этих углеродных атомов в диастереоизомерах, отличающихся конфигурацией C-15. К особенно значительным нужно причислить химические сдвиги олефиновых атомов углерода. В [18] показана возможность отнесения алифатических диастереоизомеров по принципу структурной аддитивности. Оказывается, что в 13E,15R(β)-эпимерах PGF_{1 α} [2], PGF_{2 α} [19], а также в 15R(β),11-дезоксипГЕ₁ (XII, XIII) C-8,11 сдвинуты в слабое поле, а C-13,14 в сильное поле по сравнению с 15S(α)-эпимерами. Изменение конфигурации у $\Delta_{13,14}$ от E к Z приводит к противоположной картине относительного расположения линий C-8,11,13,14 [15]. Замещение n-пропильной группы на феноксигруппу (XX, XXI) модифицирует положение в дифференциальном экранировании характерных атомов углерода. Наибольшее расхождение величин химических сдвигов здесь наблюдается для C-14. C-14 в 15R(β)-изомере сдвинут в сильное поле по сравнению с 15S(α)-изомером, как и в других 13E-изомерах. Таким образом спектры углерода-13 позволяют определить и конфигурацию в боковой цепи.

Выводы

1. Z-конфигурация у $\Delta_{5,6}$ определяется химическим сдвигом C-4 в $26,5 \pm 0,2$ м. д. В E-конфигурации химический сдвиг этого углеродного атома должен быть около 32 м. д. Конфигурация у $\Delta_{13,14}$ легче определяется химическим сдвигом C-15 (в E-изомерах около 73 м. д., а в Z-изомерах 67—69 м. д.).

2. В пятичленном цикле ориентация ОН-групп к винциальным боковым цепям определяется химическими сдвигами C-7,8,9 и C-11,12,13. Хорошим индикатором относительной ориентации ОН-групп цикла к соседним боковым цепям служит также разница экранирования C-9 и C-11, которая при различной ориентации составляет около 5 м. д., а при одинаковой не более 1,5 м. д. Совместное рассмотрение взаимной ориентации ОН-групп при C-9,11 и боковых цепей, с одной стороны, и химических сдвигов C-7,8,12,13, с другой стороны, позволяет определять и взаимную ориентацию боковых цепей.

3. Конфигурация в боковой цепи определяется на основе принципа структурной аддитивности путем сравнения различий химических сдвигов характерных углеродных атомов. В 15-эпимерах этими атомами следует считать C-8,11,13,14. Наиболее выраженные различия наблюдаются у $\Delta_{13,14}$. При наличии 13E-двойной связи сигналы C-13,14 в 15R(β)-изомерах сдвинуты в более высокое поле, чем в 15S(α)-изомерах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lukacs, G., Piriou, F., Gero, S. D., Van Dorp, D. A., Hagaman, E. W., Wenkert, E. Carbon-13 Nuclear Magnetic Spectroscopy of Naturally Occurring Substances. Prostaglandins. — *Tetr. Lett.*, 1973, p. 515—518.
2. Cooper, G. F., Fried, I. Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectra of Prostaglandins and Some Prostaglandin Analogs. — *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1973, v. 70, p. 1579—1584.
3. Mizzak, S. A., Slomp, G. Assignment of 9- and 11-Configuration in Prostaglandins by CMR. — *Prostaglandins*, 1975, v. 10, p. 807—812.
4. Nelson, N. A. Prostaglandin Nomenclature. — *J. Med. Chem.*, 1974, v. 17, p. 911—918.
5. O'Connor, D. E., Michelich, E. D., Coleman, M. C. Isolation and Characterization of Bicyclo Endoperoxides Derived from Methyl Linolenate. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, v. 103, p. 223—224.
6. Porter, N. A., Byers, I. D., Holden, K. M., Menzel, D. B. Synthesis of Prostaglandin H_2 . — *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, v. 101, p. 4319—4322.
7. Porter, N. A., Gilmore, D. W. 2,3-Dioxabicyclo[2.2.1]heptane. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, v. 99, p. 3503—3504.
8. Coughlin, D. J., Brown, R. S., Salomon, R. G. The Prostaglandin Endoperoxide Nucleus and Related Bicyclic Peroxides. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, v. 101, p. 1533—1539.
9. Бобылева А. А., Беликова И. А., Калининко А. Н., Барышников А. Т., Дубицкая И. Ф., Пехк Т. И., Липпмаа Э. Т., Плате А. Ф. Присоединение CH_3COOH к 2-винилбиккло [2,2,1]гептану. — *ЖОрХ*, 1980, т. 16, с. 1645—1653.
10. Lippmaa, E., Pehk, T., Belikova, N. A., Bobyleva, A. A., Kalinichenko, A. N., Ordubadi, M. D., Plate, A. F. Carbon-13 Chemical Shifts of Bicyclo[3.2.1]octane and Bicyclo[2.2.1]heptane Derivatives. — *Org. Magn. Resonance*, 1976, v. 8, p. 74—78.
11. Haan, I. W., van de Ven, L. I. M. Configurations and Conformations in Acyclic, Unsaturated Hydrocarbons. — *Org. Magn. Resonance*, 1973, v. 5, p. 147—153.
12. Lippmaa, E., Pehk, T. Carbon-13 Chemical Shifts and Electronic Structure of Methylene Groups in Hydrocarbons. — *Kem. Teollisuus*, 1967, v. 24, p. 1001—1011.
13. Lindeman, L. P., Adams, J. Q. Carbon Chemical Shifts for the Paraffins through C_9 . — *Anal. Chem.*, 1971, v. 43, p. 1245—1253.
14. Roberts, J. D., Weigert, F. J., Kroschwitz, J. I., Reich, H. J.

- Carbon-13 Chemical Shifts in Acyclic and Alicyclic Alcohols. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, v. 92, p. 1338—1347.
15. Lüthy, C., Konstantin, P., Unch, K. G. Total Synthesis of *dl*-19-Hydroxy-prostaglandin E₁. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, v. 100, p. 6211—6217.
 16. Christl, M., Reich, H. J., Roberts, J. D. Carbon-13 Chemical Shifts of Methylcyclopentanes, Cyclopentanol and Cyclopentyl Acetates. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, v. 93, p. 3463—3468.
 17. Weigert, F. J., Roberts, J. D. Carbon-13 Chemical Shifts in Cycloalkanes. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, v. 92, p. 1347—1350.
 18. Пехк Т., Чернышев В., Вялимяэ Т., Ранг Х., Лээтс К. Применение спектроскопии ЯМР ¹³C для определения структуры и конфигурации диастереоизомеров в ароматических продуктах теломеризации. — *Изв. АН ЭССР. Хим.* (в печати).
 19. Stork, G., Isobe, M. A General Approach to Prostaglandins via Methylene-cyclopentanones. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, v. 97, p. 4745—4746.

*Институт химической и биологической физики
Академии наук Эстонской ССР*

*Институт химии
Академии наук Эстонской ССР*

Поступила в редакцию
15/XII 1981

*T. PEHK, T. VALIMAE, N. SAMEL,
M. LOPP, Ü. LILLE, E. LIPPMAA*

PROSTAGLANDIINIDE ¹³C-TUUMARESONANTSSPEKTROSKOOPIA

On näidatud, et prostaglandiinide ¹³C-TMR-spektrid võimaldavad määrata külghelate küllastumatute sidemete E, Z-konfiguratsiooni, viieliikmelise tsükli asendajate omavahe-
list orientatsiooni ning külghela asümmeetrilise tsentri konfiguratsiooni.

*T. PEHK, T. VALIMAE, N. SAMEL,
M. LOPP, Ü. LILLE, E. LIPPMAA*

¹³C NMR SPECTROSCOPY OF PROSTAGLANDINS

Detailed analysis of carbon-13 chemical shifts of the D, E, F and H prostaglandins and related compounds provides the rules for the determination of prostaglandin configurations. Orientation of substituents at Δ_{5,6} and Δ_{13,14} is assigned from the chemical shift of C-4 (26.5±0.2 ppm in Z and ~32 ppm in E isomer) and C-15 (~73 ppm in E and 67—69 ppm in Z isomer). Orientation of OH-groups in a five-membered ring is determined by chemical shifts of C-7, 8, 9, 11, 12, 13. Mutual orientation of side chains is assigned from the orientation of OH-groups and chemical shifts of C-7, 8, 12, 13. Configuration at side chain chiral centre C-15 is determined by the chemical shifts of unsaturated carbon atoms C-13, 14 which have high field shifts in 15R(β) isomers.