

УДК 577.1

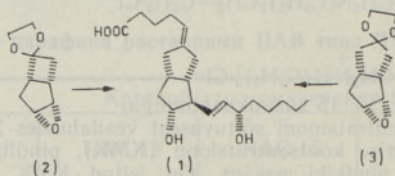
О. ПАРВЕ, Анне ПАЛЬС, М. ЛЫХМУС, Т. ВЯЛИМЯЭ, Лилья ЛАХЕ,  
М. ЛОПП, Ю. ЛИЛЛЕ

## СИНТЕЗ ПРОСТАГЛАНДИНОВ F И I РЯДА

### 4. СИНТЕЗ 6,9 $\alpha$ -МЕТАНОПРОСТАГЛАНДИНА I<sub>2</sub>

6,9 $\alpha$ -Метаноаналоги простагландина I<sub>2</sub> (простациклина) — это химически стабильные соединения с высокой физиологической активностью [1, 2]. Некоторые из них нашли применение в медицине [3]. Продолжается поиск новых аналогов с повышенной специфичностью и активностью действия [4–6]. Проводятся также исследования в целях совершенствования синтеза 6,9 $\alpha$ -метаноаналогов ПГ<sub>I2</sub> [7–9]. В ходе этой работы синтез 6,9 $\alpha$ -метанопростагландина I<sub>2</sub> (карбациклина) (1) нередко служит в качестве модельного, поскольку соответствующие ему ключевые интермедиаты тщательно изучены, что обуславливает быструю и экономичную проверку новых методов.

Ранее нами в краткой форме доложены два варианта синтеза карбациклина (1) через полициклические эпоксидные синтоны (2) [10] и (3) [11, 12] соответственно:



Учитывая непрекращающийся интерес к синтезу рассматриваемого класса аналогов, мы решили полностью опубликовать полученные нами данные по вышеназванным [10–12] синтезам.

Синтез эпоксида (2) и получение на его основе (купратным присоединением  $\omega$ -цепи) универсального протаноидного синтона (4) подробно описаны в [13, 14]. Для получения ключевого карбациклинового синтона (10) (рис. 1) исходя из кетондиола (4)\* Ньютоном и сотр. [15] разработана методика (найден оптимальный режим) расширения циклобутанового цикла в бис-силилированном кетондиоле (5)\* с использованием диазометана. Ими были получены региоизомерные циклопентаноны в равных долях с общим выходом 46%. Ввиду отсутствия региоселективности и относительно низкого выхода этой реакции мы считали нецелесообразным применять данную методику расширения цикла в препаративной работе.

Опубликованы также интересные результаты [16] по расширению циклобутанового цикла в протаноидном синтоне с серусодержащей боковой цепью и незащищенными гидроксильными группами при помощи диазометана — в данном случае была достигнута региоселективность образования нужного синтона, равная 5 : 2. Нами была применена предложенная в [16] методика расширения циклобутанового цикла в незащищенном кетондиоле (4), однако результаты оказались неудовлетвори-

\* В [15] был использован модельный синтон — 3' $\beta$ -гидроксиизомер кетондиола (4).

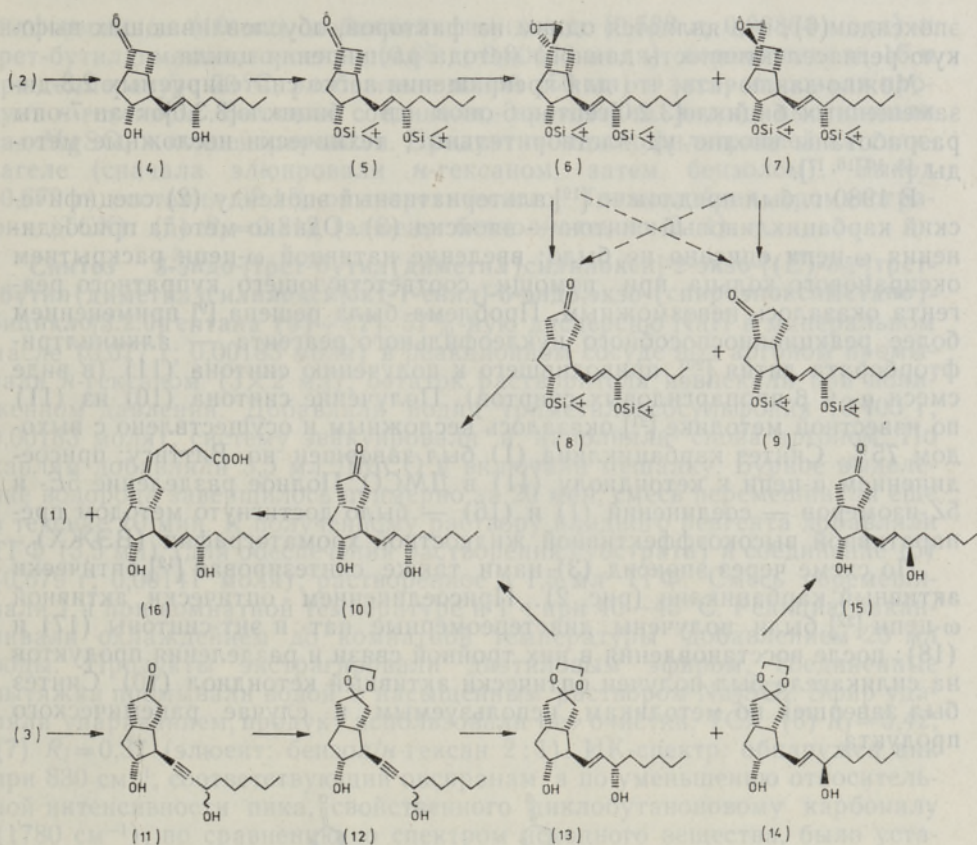


Рис. 1. Схемы синтеза 6,9α-метанопростагландина I<sub>2</sub> (1) и его 5Z-изомера (16) исходя из эпоксидных синтонов (2) и (3).

тельными: расширение цикла протекало нерегиоселективно и очень медленно, проведение данной реакции потребовало также использования многократного избытка диазометана.

Для получения бицикло [3.3.0]октан-7-онового карбациклинового синтона исходя из соответствующего циклобутанового предшественника эффективно использован двустадийный метод [17], включающий синтез спирооксирана метилидом диметилсульфония, а затем перегруппировку последнего под влиянием йодистого лития в тетрагидрофуране по Лериверэну [18].

Мы использовали [10] процедуру Мортон [17] с некоторыми изменениями для получения синтона (10) из кетондиола (4) с образованием промежуточных соединений (5), (6) + (7), (8) (рис. 1). Вместо метилю диметилсульфония мы опробовали метилид диметилсульфония в смеси диметилсульфоксид (ДМСО)/тетрагидрофуран (ТГФ), этот реагент более удобен в обращении и дает более воспроизводимые результаты. Соотношение региоизомерных циклопентаэнов (8) и (9) составляло 8:1. Достижимый при этом лишь умеренный выход синтона (10) (48% в пересчете на соединение (4)) объясняется неполным расходом синтона (5) при эпосидировании. Позже рассматриваемый синтез карбациклинового синтона (10) подробно изучался в [8]. Было установлено, что эндо-эпоксид (6) перегруппируется по Лериверэну региоселективно в карбациклиновый синтон (8), а экзо-эпоксид (7) дает с высокой региоселективностью «неправильный» региоизомерный синтон (9). Реакция перегруппировки эпоксида (7) протекает значительно медленнее, чем

эпоксида (6), что является одним из факторов, обуславливающих высокую региоселективность данного метода расширения цикла.

Можно заключить, что для превращения легко синтезируемых 2,3-дизамещенных бицикло[3.2.0]гептан-6-онов в бицикло[3.3.0]октан-7-оны разработаны вполне удовлетворительные, технически несложные методы [8, 10, 16, 17].

В 1980 г. был предложен [19] альтернативный эпoxide (2) специфический карбациклиновый синтон — эпoxide (3). Однако метода присоединения  $\omega$ -цепи описано не было: введение нативной  $\omega$ -цепи раскрытием оксиранового кольца при помощи соответствующего купратного реагента оказалось невозможным. Проблема была решена [9] применением более реакционноспособного нуклеофильного реагента — алкилнитрифтбората лития [20], приводившего к получению синтона (11) (в виде смеси  $\alpha$ - и  $\beta$ -пропаргиловых спиртов). Получение синтона (10) из (11) по известной методике [21] оказалось несложным и осуществлено с выходом 75%. Синтез карбациклина (1) был завершён по Виттигу: присоединением  $\alpha$ -цепи к кетондиолу (11) в ДМСО. Полное разделение 5*E*- и 5*Z*-изомеров — соединений (1) и (16) — было достигнуто методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

По схеме через эпoxide (3) нами также синтезирован [12] оптически активный карбациклин (рис. 2). Присоединением оптически активной  $\omega$ -цепи [22] были получены диастереомерные нат- и энт-синтоны (17) и (18): после восстановления в них тройной связи и разделения продуктов на силикагеле был получен оптически активный кетондиол (10). Синтез был завершён по методикам, используемым в случае рацемического продукта.

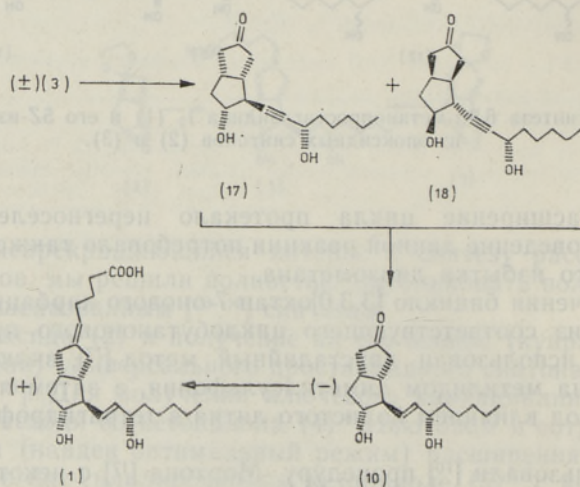


Рис. 2. Схема синтеза оптически активного карбациклина (1).

### Экспериментальная часть

Общие экспериментальные методики изложены в [14].

Первый синтез соединения (10) исходя из кетондиола (4) провели в четыре этапа.

3-Эндо-гидрокси-2-экзо-[(*E*)-3 $\alpha$ -гидроксиокт-1-енил]бицикло[3.2.0]гептан-6-он (4) был получен по [14].

Синтез 3-эндо-[трет-бутил(диметил)силилокси]-2-экзо-[(*E*)-3 $\alpha$ -[трет-бутил(диметил)силилокси]окт-1-енил]бицикло[3.2.0]гептан-6-она (5). К соединению (4) (0,364 г; 0,00144 моля) в абсолютированном N,N-диме-

тилформамиде (10 мл) добавляли имидазол (0,588 г; 0,00864 моля) и трет-бутилдиметилхлорсилан (0,65 г; 0,00432 моля), перемешивали 16 ч при температуре 20 °С, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали продукт *n*-гексаном. Вытяжки соединяли, промывали водой, высушивали над  $MgSO_4$  и концентрировали. Продукт очищали фильтрацией на силикагеле (сначала элюировали *n*-гексаном, затем бензолом). Выход (0,679 г) составил 98,1% от теоретического. Тонкослойная хроматография (ТСХ): (5)  $R_f=0,313$  (элюент: бензол/*n*-гексан 2:1).

**Синтез 3-эндо-[трет-бутил(диметил)силилокси]-2-экзо-{(E)-3 $\alpha$ -[трет-бутил(диметил)силилокси]окт-1-енил}-6-эндо,экзо-(спироэпоксиметано)-бицикло[3.2.0]гептана (6) + (7).** 57%-ную дисперсию NaH в минеральном масле (0,077 г; 0,00183 моля) в реакционном сосуде под аргоном промывали *n*-гексаном (3 $\times$ 2 мл), остаток растворителя извлекали при пониженном давлении. Добавляли йодид триметилкосульфония (0,403 г; 0,00183 моля), систему эвакуировали и наполняли снова аргоном. По каплям добавляли 3,5 мл ДМСО и включали мешалку. Бурное выделение водорода завершилось примерно за 20 мин, смесь перемешивали еще в течение 10 мин. К полученному раствору илидного реагента добавляли ТГФ (3,5 мл) (для обеспечения растворения субстрата) и соединение (5) (0,679 г; 0,00141 моля), растворенное в 1,5 мл ТГФ. Смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре и 1 ч при 40—45 °С. Реакцию заканчивали охлаждением до комнатной температуры добавлением 20 мл воды. Продукты экстрагировали диэтиловым эфиром, соединенные вытяжки промывали водой и насыщенным раствором  $Na_2SO_4$ . Эфир удаляли упариванием, продукт использовали без очистки. ТСХ: (6)  $R_f=0,42$ ; (7)  $R_f=0,37$  (элюент: бензол/*n*-гексан 2:1). ИК-спектр: обнаружен пик при 830  $cm^{-1}$ , соответствующий оксиранам, а по уменьшению относительной интенсивности пика, свойственного циклобутаноновому карбонилу (1780  $cm^{-1}$ ), по сравнению со спектром исходного вещества, было установлено, что прореагировало примерно 70—80% соединения (5).

**Синтез 3-эндо-[трет-бутил(диметил)силилокси]-2-экзо-{(E)-3 $\alpha$ -[трет-бутил(диметил)силилокси]окт-1-енил}бицикло[3.3.0]октан-7-она (8).** Смесь соединений (6) и (7) растворяли в свежееабсолютированном ТГФ (8 мл) и добавляли безводный LiI (0,583 г; 0,00436 моля), перемешивали 3 ч при комнатной температуре. Судя по ТСХ, за это время менее полярный эндо-эпоксид (6) был полностью израсходован, а количество эндо-эпоксида (7) оставалось практически неизменным. Реакцию заканчивали добавлением 50 мл насыщенного раствора NaCl, продукты экстрагировали *n*-гексаном (3 $\times$ 40 мл). Соединенные вытяжки промывали водой (20 мл), 5%-ным раствором  $Na_2S_2O_3$  (20 мл), водой (20 мл) и насыщенным раствором NaCl (30 мл), экстракт высушивали над  $MgSO_4$ . Полученный после упаривания растворителя сырой продукт сразу же подвергали кислотному десилилированию. ТСХ: (8)  $R_f=0,19$  (элюент: бензол/*n*-гексан 2:1) (не удалось достигнуть полного разделения (8) от изомерной примеси (9)). ИК-спектр: 1737  $cm^{-1}$ .

**Синтез 3-эндо-гидрокси-2-экзо-{(E)-3 $\alpha$ -гидроксиокт-1-енил}бицикло[3.3.0]октан-7-она (10).** Соединение (8) десилилировали по методике [2]. Использовали смесь 1 н. серной кислоты (10 мл) и ацетонитрила (15 мл). Полученное соединение (10) очищали хроматографически на силикагелевой колонке (элюент: бензол/ацетон 2:1). Собирали три фракции: 1) 12 мг гомогенного региоизомера, 2) 62 мг соединения (10) с примесью региоизомера, 3) 122 мг гомогенного соединения (10). Выход 184 мг составил 47,9% в пересчете на соединение (4). ТСХ: (10)  $R_f=0,102$  (элюент: бензол/ацетон 5:2). ИК-спектр,  $cm^{-1}$ : (10) 730, 910, 965, 1010, 1080, 1160, 1450, 1460, 1730, 2850, 2900, 3320.  $^{13}C$ -ЯМР-спектр, м. д.: (10)  $C_1$  46,0;  $C_2$  57,8;  $C_3$  77,6;  $C_4$  41,2;  $C_5$  34,8;  $C_6$  43,0;  $C_7$  220,0;  $C_8$  42,4;  $C'_1$  132,3;  $C'_2$  136,3;  $C'_3$  73,2;  $C'_4$  37,2;  $C'_5$  25,2;  $C'_6$  31,8;  $C'_7$  22,7;  $C'_8$  14,1.

Второй синтез соединения (10) исходя из 3-эндо-гидрокси-2-экзо-3 $\alpha$ , $\beta$ -гидроксиокт-1-енил)бицикло[3.3.0]октан-7-она (11) осуществили в три стадии.

**Синтез этиленовых кеталей (12)** провели по рутинной методике. Растворяли смесь кетондиолов (11) (0,212 г; 0,00796 моля) в 80 мл бензола. Добавляли 0,3 мл этиленгликоля и каталитическое количество паратулолсульфонокислоты. Выход смеси (12) составил (0,240 г) 97,7% от теоретического. ТСХ: (12)  $R_f=0,269$  (элюент: бензол/ацетон 10 : 4).

**Синтез этиленового кетала 3-эндо-гидрокси-2-экзо-[(E)-3 $\alpha$ , $\beta$ -гидроксиокт-1-енил]бицикло[3.3.0]октан-7-она (13) и (14).** 230 мг (0,00746 моля) смеси кеталей (12) в ТГФ (2 мл) добавляли по каплям к суспензии LiAlH<sub>4</sub> (0,142 г; 0,00373 моля) в ТГФ (8 мл) под аргоном, нагревали под обратным холодильником в течение 3 ч. Затем охлаждали смесь до комнатной температуры и уничтожали остатки гидрида (продолжая перемешивание с охлаждением на водяной бане) добавлением 5 мл этилацетата. Затем добавляли 40 мл насыщенного раствора NaCl и экстрагировали продукты этилацетатом. Соединенные вытяжки промывали водой и насыщенным раствором NaCl, высушивали над MgSO<sub>4</sub>. После упаривания растворителя получали 226 мг продукта, который гидролизovali без предварительной очистки. ТСХ: (13)  $R_f=0,130$ ; (14)  $R_f=0,204$  (элюент: бензол/ацетон 10 : 4).

**Гидролиз кеталей (13) и (14).** 226 мг смеси соединений (13) и (14) растворяли в 8 мл ацетонитрила и добавляли 6 мл 1 н. серной кислоты. После полной декетализации (16 ч при 20 °С) продукты выделяли и разделяли на силикагелевой колонке (элюент: бензол/ацетон 2 : 1). Собирали три фракции: 1) 71 мг кетондиола (15), 2) 18 мг смеси кетондиолов (10) и (15), 3) 64 мг кетондиола (10).

Выход кетондиолов (10) и (15) (153 мг) составил 76,8% в пересчете на соединение (11). Спектральные и ТСХ-характеристики кетондиола (10) приведены выше. ТСХ: (15)  $R_f=0,156$  (элюент: бензол/ацетон 10 : 4). <sup>13</sup>C-ЯМР-спектр, м. д.: (15) C<sub>1</sub> 43,1; C<sub>2</sub> 57,4; C<sub>3</sub> 77,8; C<sub>4</sub> 41,4; C<sub>5</sub> 35,0; C<sub>6</sub> 45,9; C<sub>7</sub> 220,1; C<sub>8</sub> 42,7; C'<sub>1</sub> 130,3; C'<sub>2</sub> 135,7; C'<sub>3</sub> 72,1; C'<sub>4</sub> 37,3; C'<sub>5</sub> 25,2; C'<sub>6</sub> 31,8; C'<sub>7</sub> 22,6; C'<sub>8</sub> 14,1.

ВЭЖХ-анализ кетондиолов (10) и (15) провели по [22].

**Синтез ( $\pm$ )6,9 $\alpha$ -метанопростагландина I<sub>2</sub> (1).** Присоединение  $\omega$ -цепи к синтону (10) осуществили конденсацией Виттига [9]. Илидный реагент синтезировали с использованием 57%-ной суспензии 0,187 г (0,00444 моля) гидрида натрия в минеральном масле, 6 мл ДМСО и 0,984 г (0,00222 моля) бромиды (4-карбоксивбутил)трифенилфосфония. К раствору иллада добавляли соединение (10) (0,098 г; 0,00037 моля), растворенное в 2 мл ДМСО, перемешивали 24 ч при 25—30 °С, охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (15 мл). Продукты выделяли и разделяли хроматографически на силикагелевой колонке (элюент: бензол/ацетон 5 : 4, 35 г силикагеля). Собирали три фракции: 1) 18,8 мг 5Z-изомера (16); 2) 14 мг смеси 5Z- и 5E-изомеров; 3) 29 мг 5E-изомера (1).

1-я и 3-я фракции содержали примерно 90% соответствующего соединения. 5E- и 5Z-изомеры (1) и (16) были полностью разделены методом препаративной ВЭЖХ. Общий выход конденсации составил 45,3% от теоретического. ТСХ: (1)  $R_f=0,421$ ; (16)  $R_f=0,491$  (элюент: бензол/ацетон/изопропанол 10 : 3 : 2).

<sup>13</sup>C-ЯМР-спектр, м. д.:

	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>9</sub>	C <sub>10</sub>	C <sub>11</sub>
5E	177,9	33,2	24,6	28,5	121,0	142,7	35,9	45,1	37,4	41,5	77,3
5Z	178,5	33,2	24,7	28,5	121,0	142,7	33,2	45,7	36,4	41,2	77,2
	C <sub>12</sub>	C <sub>13</sub>	C <sub>14</sub>	C <sub>15</sub>	C <sub>16</sub>	C <sub>17</sub>	C <sub>18</sub>	C <sub>19</sub>	C <sub>20</sub>	C <sub>9<math>\alpha</math></sub>	
5E	57,0	133,8	135,3	73,5	37,0	25,2	31,8	22,6	14,0	38,1	
5Z	57,7	133,2	135,4	73,5	36,8	25,2	31,7	22,6	14,0	41,0	

ВЭЖХ-препаративное разделение (1) и (16): колонка — Silasorb 600, 10×250 мм (фракция 5 мкм); элюент — 90% *n*-гексана / 9,6% изо-пропанола / 0,4% воды; скорость потока — 180 мл/ч; детектирование рефрактометрическое; чувствительность —  $0,05 \cdot 10^{-3}$  ед. преломления; температура колонки — 35 °С; количество пробы — 15 мг; коэффициент емкости — (1)  $K' = 5,8$  и (16)  $K' = 4,7$ .

### Выводы

1. Описаны методики и обсуждены две схемы синтеза 6,9 $\alpha$ -метано-простагландина I<sub>2</sub>:

1) исходя из 3-эндо-гидрокси-2-экзо-[(*E*)-3 $\alpha$ -гидроксиокт-1-енил]бисцикло[3.2.0]гептан-6-она,

2) исходя из этиленового кетала 2,3-эндо-эпоксибисцикло[3.3.0]октан-7-она, к которому присоединяется  $\omega$ -цепь при помощи алкинилтрифторбората лития.

2. Выгоднее использовать вторую схему, предусматривающую расширение цикла на начальной стадии синтеза. Однако в каждом конкретном случае при выборе схемы нужно учитывать доступность альтернативных предшественников  $\omega$ -цепи.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Bartmann, W., Beck, G. Prostacyclin und synthetische Analoga // *Angew. Chem.*, 1982, 94, N 10, 767—780.
2. Whittle, B. J. R., Moncada, S., Whiting, F., Vane, J. R. Carbacyclin — a potent stable prostacyclin analogue for the inhibition of platelet aggregation // *Prostaglandins*, 1980, 19, N 4, 605—627.
3. Nelson, N. A., Kelly, R. C., Johnson, R. A. Prostaglandins and the arachidonic acid cascade // *Chem. Eng. News*, 1982, 16, N 8, 30—44.
4. O-Yang, C., Kertesz, D. J., Kluge, A. F., Kuenzler, P., Tsungtse, Li, Marx, M. M., Bruno, J. J., Li-jeng Chang. Synthesis and platelet aggregation inhibition activity of a series of enantiomeric bicyclo[3.2.0]heptane-6-oximinoacetic acids // *Prostaglandins*, 1984, 27, N 5, 851—863.
5. Flohè, L., Böhlke, H., Frankus, E., Kim, S.-M. A., Lintz, W., Loschen, G., Michel, G., Müller, E., Schneider, J., Seipp, U., Vollenberg, W., Wülsmann, K. Designing prostacyclin analogues // *Arzneim. Forsch. Drug. Res.*, 1983, 33, N 9, 1240—1248.
6. Skuballa, W., Schillinger, E., Stürzebecher, C.-St., Vorbrüggen, H. Synthesis of a new chemically and metabolically stable prostacyclin analogue with high and long-lasting oral activity // *J. Med. Chem.*, 1986, 29, N 3, 313—315.
7. Shibasaki, M., Sodeoka, M., Ogawa, Y. Stereospecific synthesis of exo-trisubstituted olefins. The highly efficient synthesis of carbacyclins // *J. Org. Chem.*, 1984, 49, 4096—4098.
8. Hart, T. W., Comte, M.-T. Regioselective epoxyde-carbonyl rearrangements: a ring enlargement of cyclobutanones to cyclopentanones // *Tetrahedron Lett.*, 1985, 26, N 22, 2713—2716.
9. Парве О., Пальс А., Лыхмус М., Вялимяэ Т., Лахе Л., Лопп М., Лилле Ю. Синтез простагландинов F и I ряда. 2. Синтез ( $\pm$ ) 13, 14-дидегидро-6,9 $\alpha$ -метано-простагландина I<sub>2</sub> через этиленовый кеталь 2,3-эндо-эпоксибисцикло[3.3.0]октан-7-она // *Изв. АН ЭССР. Хим.*, 1985, 34, № 4, 285—291.
10. Parve, O., Pals, A., Välimäe, T., Lopp, M., Lille, Ü., Gruber, L. Synthesis of carbocyclic analogs of PGI<sub>2</sub> // *Abstracts. Second International Conference on Chemistry and Biotechnology of Biologically Active Natural Products. Budapest*, 1983, 87.
11. Lopp, M., Parve, O., Paju, A., Niidas, P., Müräus, A., Lille, Ü. Contribution of lithium alkynid BF<sub>3</sub> reagents to prostanoid synthesis // *Abstracts. Sixth International Conference on Organic Synthesis. Moscow*, 1986, 180.
12. Парве О. В., Пальс А. Х., Лыхмус М. В., Вялимяэ Т. К., Лопп М. И., Лилле Ю. Э. Синтез ( $\pm$ ) 6,9 $\alpha$ -метанопростагландина I<sub>2</sub> // *Синтез и исследование простагландинов. Тез. докл. III Всесоюз. симп. Таллин*, 1986, 44.
13. Newton, R. F., Roberts, S. M. Steric control in prostaglandin synthesis involving bicyclic and tricyclic intermediates // *Tetrahedron*, 1980, 36, N 15, 2163—2196.

14. *Parve O., Pals A., Lixmus M., Vyalimяз T., Lonn M., Lille Ю.* Синтез простагландинов F и I ряда. 1. Синтез ( $\pm$ ) простагландина F<sub>2α</sub> и ( $\pm$ )9-дезоксиде-6,9α-циклопростагландина F<sub>1</sub> // Изв. АН ЭССР. Хим., 1985, **34**, № 4, 276—284.
15. *Newton, R. F., Wadsworth, A. H.* Synthesis of stable prostacyclin analogues from 2,3-disubstituted bicyclo[3.2.0]heptan-6-ones // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1982, N 3, 823—830.
16. *Riefling, B. F., Radunz, H. E.* An eight step synthesis of an orally active antihypertensive carba-prostacyclin analog // Tetrahedron Lett., 1983, **24**, N 49, 5487—5490.
17. *Morton, D. R. Jr., Brokaw, F. C.* Total synthesis of 6α-carbaprostaglandin I<sub>2</sub> and related isomers // J. Org. Chem., 1979, **44**, N 16, 2880—2887.
18. *Leriverend, M.-L., Leriverend, P.* Nouvelle méthode de préparation de cyclopentanones à partir des oxa-1-spiro [2.3]-hexanes // C. r. Acad. Sci. C., 1975, **280**, 791—792.
19. *Demuth, M., Chandrasekhar, S., Nakano, K., Raghavan, P. R., Shaffner, K.* Regio- and stereoselective functionalizations of tricyclo[3.3.0.0<sup>2,8</sup>]octan-3-one, a potential synthon for polycyclopentanoid terpenes and prostacyclin analogs // Helv. Chim. Acta, 1980, **63**, 2434—2445.
20. *Yamaguchi, M., Hirao, J.* An efficient method for the alkynylation of oxiranes using alkynyl boranes // Tetrahedron Lett., 1983, **24**, N 4, 391—394.
21. *Howard, C. C., Newton, R. F., Reynolds, D. P., Wadsworth, A. H., Kelly, D. R., Roberts, S. M.* Total synthesis of prostaglandin F<sub>2α</sub> involving stereocontrolled and photoinduced reactions of bicyclo[3.2.0]heptanones // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1980, N 4, 852—857.
22. *Лыхмус М., Парве О., Мюраус А., Кангер Т., Лонн М., Лилле Ю.* Определение изомерного состава продуктов реакции раскрытия бициклооксирановых синтонов протаноидов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии // Изв. АН ЭССР. Хим., 1986, **35**, № 3, 197—204.

*Институт химии  
Академии наук Эстонской ССР*

Поступила в редакцию  
28/XI 1988

*Институт химической и биологической физики  
Академии наук Эстонской ССР*

*O. PARVE, Anne PALS, M. LÖHMUS, T. VÄLIMÄE, Lülja LAHE, M. LOPP, Ü. LILLE*

### F JA I REA PROSTAGLANDIINIDE SÜNTEES

#### 4. 6,9α-metanoprostaglandiin I<sub>2</sub> sünteis

On esitatud 6,9α-metanoprostaglandiin I<sub>2</sub> sünteisi kahe skeemi väljatöötamisel saadud eksperimendiandmestik ja tulemuste arutelu.

Esimeses sünteesiskeemis lähtutakse universaalsest prostanoidisüntonist 3-endo-hüdroksü-2-ekso-[(E)-3α-hüdroksüokt-1-enüül]bitsüklo[3.2.0]heptaan-6-oonist; teine sünteesiskeem põhineb 2,3-endo-epoksübitsüklo[3.3.0]oktaan-7-ooni etüleenketaali kasutamisel. Nimetatud epoksiidile liidetakse ω-ahel liitiumalkünüültrifluoroboraadi abil.

Eelistatavaks võib lugeda teist skeemi, sest sünteesis võtmeetapiks olev bitsüklo[3.3.0]-süsinikskeleti saamine tsükli laiendamise teel toimub sünteisi teise etapina, s. o. algaasis.

*O. PARVE, Anne PALS, M. LÖHMUS, T. VÄLIMÄE, Lülja LAHE, M. LOPP, Ü. LILLE*

### SYNTHESIS OF PROSTAGLANDINS OF F AND I SERIES

#### 4. Synthesis of 6,9α-methanoprostaglandin I<sub>2</sub>

The authors give full experimental description as well as discussion of two schemes for the synthesis of 6,9α-methanoprostaglandin I<sub>2</sub> published earlier in short.

The first scheme starts from a universal prostanoid synthon — 3-endo-hydroxy-2-exo-[(E)-3α-hydroxyoct-1-enyl]bicyclo[3.2.0]heptan-6-one and the second one from ethylene ketal of 2,3-endo-epoxybicyclo[3.3.0]octan-7-one. In the latter case the ω-chain was introduced via lithium alkynyltrifluoroborate.

The authors consider the second scheme a preferable one because of the formation of bicyclo[3.3.0]-carbon skeleton on an early stage (second step) of synthesis.