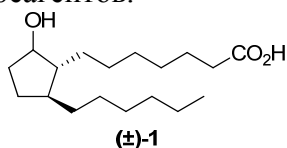
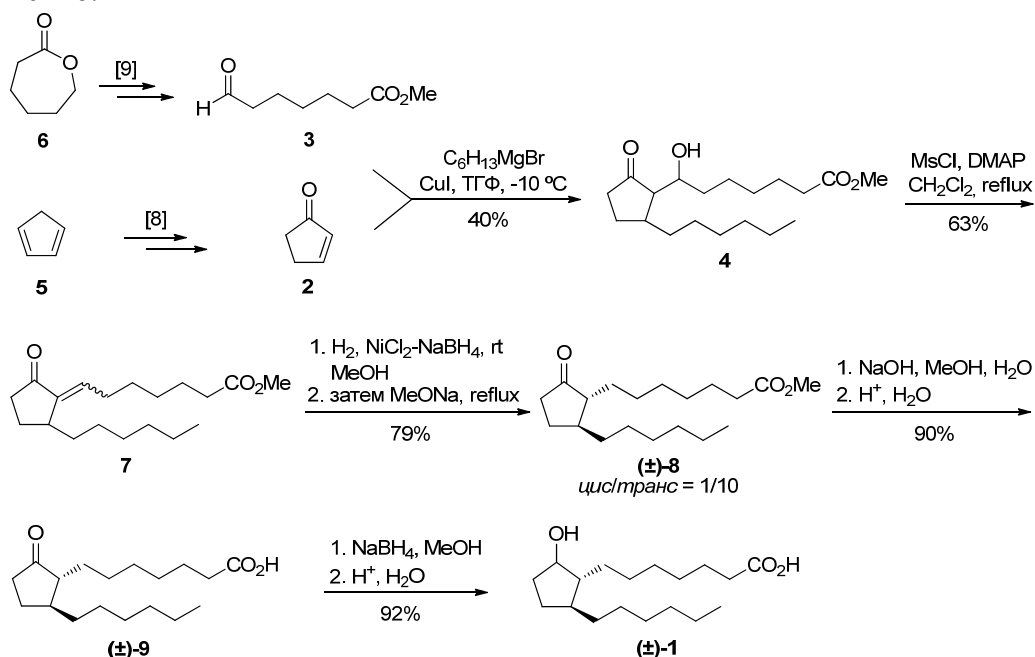


КОРОТКИЙ СИНТЕЗ (±)-РОЗАПРОСТОЛА**В.Н. Коваленко, Ю.Ю. Козырьков***Белорусский государственный университет, Минск, Республика Беларусь**e-mail: kovalenkovn@rambler.ru, kozyrkov@bsu.by*

Розапростол, относящийся к синтетическим аналогам простагландинов группы E2, представляет собой смесь рацемических цис-транс- и транс-транс-стереоизомерных 7-(2-гексил-5-гидроксициклопентан)гептановых кислот (**±-1**), которые благодаря цитопротекторному и антисекреторному эффектам [1] нашли применение в фармацевтической практике [2]. К настоящему времени опубликовано несколько синтезов розапростола [3–7]. К недостаткам предложенных схем можно отнести многостадийность, частое использование дорогостоящих реагентов. Предложенный в настоящей работе подход к синтезу (**±-1**), отличается малым числом стадий, простыми методиками эксперимента, доступностью исходных веществ и реагентов.



Углеродный скелет молекулы сформировали за одну стадию путем сопряженного присоединения гексилмагнийбромида к циклопентенону **2** и сочетания промежуточно образующегося енолят-аниона с метиловым эфиром 6-формилгексановой кислоты **3** (см. схему). Лучший выход альдоля **4** был достигнут при добавлении реактива Гриньяра непосредственно к смеси енона **2**, альдегида **3** и иодида меди в тетрагидрофуране при $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Выбранные в качестве исходных веществ циклопентенон **2** и метил-6-формилгексаноат **3**, в свою очередь, можно легко получить из циклопентадиена **5** [8] и капролактона **6** [9] соответственно.

**Схема. Синтез розапростола (±)-1**

Обработкой метансульфохлоридом в присутствии 4-диметиламинопиридина [10] осуществили дегидратацию промежуточно полученного альдоля **4** в енон **7**, который был выделен в виде смеси *E/Z*-изомеров. Сообщалось [3], что диастереоселективное

восстановление двойной связи α,β -ненасыщенного кетона **7** можно осуществить с помощью малодоступного гидротеллурида натрия. В работе [10] для восстановления близкого по строению субстрата применялась цинковая пыль в смеси уксусная кислота/изопропиловый спирт, однако при воспроизведении этой методики образовалась сложная смесь продуктов. Мы нашли, что двойная связь соединения **7** гладко восстанавливается водородом в присутствии никелевого катализатора, приготовленного из хлорида никеля и боргидрида натрия [11]. Полученный таким образом насыщенный кетон (\pm)-**8** представлял собой смесь изомеров с незначительным преобладанием *транс*-дизамещенного циклопентанона. Продукт восстановления, не выделяя, подвергали основнокатализируемой *цис-транс*-изомеризации. Для этого реакционную смесь после гидрирования фильтровали для отделения катализатора, к фильтрату прибавляли раствор метилата натрия в метаноле и далее кипятили в течение 3 часов. Проведенная таким образом изомеризация дала кетон (\pm)-**8**, содержащий свыше 90% целевого *транс*-стереоизомера. Соотношение изомеров определялось интегрированием сигналов третичных атомов углерода и углерода кетогруппы в спектрах ЯМР ^{13}C . Далее соединение (\pm)-**8** стандартными методами перевели в карбоновую кислоту (\pm)-**9** и затем в целевой продукт (\pm)-**1**. Восстановление карбонильной группы дало смесь с незначительным преобладанием одного из диастереомеров по гидроксильной группе.

Таким образом, розапростол (\pm)-**1** получен в пять препаративных стадий с общим выходом 16.5% без использования дорогостоящих исходных веществ и реагентов.

Список литературы

1. The effects of 9-hydroxy-19,20-bis-norprostanic acid on mucus, acid and gastrin secretion in duodenal ulcer patients / D. Foschi [et al.] // Prostaglandins Leukot. Med. – 1984. Vol. 15, № 2. – P. 147–152.
2. Белоусов, Ю.Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия: руководство для врачей / Ю.Б. Белоусов, В. С. Моисеев, В. К. Лепахин. – Москва, 1997. – С. 532.
3. Mikolajczyk, M. Synthesis of (\pm)-rosaprostol / M. Mikolajczyk, R. Zuravinski // J. Org. Chem. – 1998. – Vol. 63, № 24. – P. 8894–8897.
4. Tanimori, S. Synthesis of (\pm)-homosarkomycin and (\pm)-rosaprostol / S. Tanimori, T. Kainuki, M. Nakayama // Biosci. Biotech. Biochem. – 1992. – Vol. 56, № 11. – P. 1807–1809.
5. A new synthesis of racemic rosaprostol / M. Mikolajczyk [et al.] // Synthesis. – 2000. – № 8. – P. 1075–1077.
6. Synthesis of some derivatives of 19,20-dinorprostanic acid / U. Valcavi [et al.] // Farmaco, Ed. Sci. – 1975. – Vol. 30, № 7. – P. 527–535.
7. An efficient synthesis of enantiomerically pure (1*R*,2*S*,5*S*)- and (1*S*,2*R*,5*R*)-rosaprostol methyl esters / M. C. Murcia [et al.] // Synlett. – 2007. – № 10. – P. 1553–1556.
8. Alder, K. Über die präparative Darstellung der isomeren Cyclopentenone und einiger vom Cyclopenten abgeleiteter Verbindungen aus Cyclopentadien / K. Alder, F. H. Flock // Chem. Ber. – 1956. – Vol. 89, № 7, – P. 1732–1737.
9. New Synthesis of Methyl 7-Oxoheptanoate: An useful intermediate for the preparation of 2-(6-methoxycarbonylhexyl)-cyclopent-2-en-1-one / E. Bosone [et al.] // Synthesis. – 1983. – № 11. – P. 942–944.
10. Suzuki, M. A facile synthesis of (–)-prostaglandin E_1 via a three-component coupling process / M. Suzuki, T. Kawagishi, R. Noyori // Tetrahedron Lett. – 1982. – Vol. 23, № 39. – P. 4057–4060.
11. Belisle, C. M. Catalytic reaction. 1. catalytic 1,4-hydrogenation of α,β -unsaturated aldehydes and ketones using SC-1 nickel boride / C. M. Belisle, Y. M. Young, B. Singaram // Tetrahedron Lett. – 1994. – Vol. 35, № 31. – P. 5595–5598.