

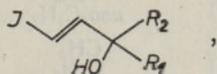
<https://doi.org/10.3176/chem.1979.2.07>

УДК 547.514.472 : 66.095.253

М. ЛОПП, Ю. ЛИЛЛЕ

РЕАКЦИЯ *ТРАНС*-1-ИОДО-1-ОКТЕН-3-ОНА С АЛКИЛМАГНИЙ-БРОМИДАМИ. СИНТЕЗ И РАЗДЕЛЕНИЕ ПРОДУКТОВ

При получении 15-замещенных аналогов простагландинов (ПГ) купратным методом одной из ключевых проблем является получение различных йодовинильных спиртов с общей структурой



где R₁ = H, CH₃, C₂H₅ и т. д.; R₂ — алкильный радикал с фенильными, эфирными или другими функциональными группами в цепи.

Известно, что присоединение гриньяровских реагентов к α,β-ненасыщенным кетонам приводит к образованию продуктов 1,2- и 1,4-присоединения [1]. Однако при взаимодействии MeMgJ с *транс*-1-йодо-1-октен-3-оном (1) образуется в основном продукт 1,2-присоединения — *транс*-1-йодо-1-октен-3-метил-3-ол [2, 3]. В литературе более подробных данных о реакции алкилмагниихалогенидов с еноном (1) не имеется. Цель настоящей работы — изучение реакции присоединения метил-, этил-, пропил- и изопропилмагнийбромидов к енону (1) для выяснения возможности получения соответствующих ω-цепей ПГ.

Обсуждение результатов

Для изучения присоединения алкилмагниихбромидов к енону (1) в качестве модельной реакции было избрано присоединение EtMgBr к данному енону. Все продукты реакции разделялись на силикагеле и модифицированном липофильном сефадексе и затем идентифицировались при помощи спектроскопии ЯМР¹³C. Устанавливались времена удерживания и порядок выхода из газохроматографической колонки компонентов реакции. Так как структура компонентов продукта реакции енона (1) с метил-, пропил- и изопропилмагнийбромидом близка структуре соответствующих соединений стандартной реакции, их идентификация осуществлялась по хроматограмме ГХ.

Для изучаемой реакции возможна следующая общая схема (табл. 1):

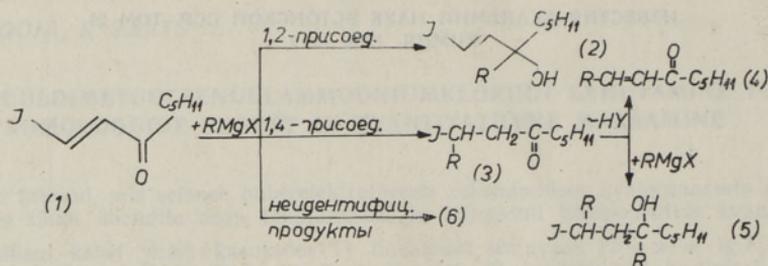
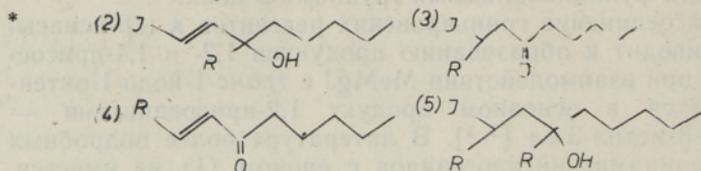


Таблица 1

Состав продуктов реакции присоединения алкилмагнибромидов к транс-1-йодо-1-октен-3-ону

Серия опытов	Порядок добавления реагентов	R	Состав продукта реакции *, %				
			(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
1	Енон (1) к RMgX (1 : 1)	CH ₃	82	2	13	3	—
		C ₂ H ₅	52	35	—	—	13
		C ₃ H ₇	35	42	9	—	14
		изо-C ₃ H ₇	21	31	20	—	29
2	RMgX к енону (1) (1 : 1)	CH ₃	67	1	16	15	—
		C ₂ H ₅	50	6	44	—	—
		C ₃ H ₇	44	5	51	—	—
		изо-C ₃ H ₇	29	5	58	—	8
3	Енон (1) к RMgX (1 : 3)	CH ₃	87	3	5	3	2
		C ₂ H ₅	35	54	—	4	6
		C ₃ H ₇	20	69	—	—	6
		изо-C ₃ H ₇	18	44	5	—	30



(6) Неидентифицированные продукты.

Соотношение продуктов (3), (4) и (5) зависит от условий реакции. Так, при обычном порядке добавления реагентов (енона к RMgX) продуктом 1,4-присоединения будет (3), при обратном добавлении — соединение его дальнейшего дегидрогалогенирования (4). Тем самым, наряду с продуктом 1,2-присоединения (2), можно селективно получить или енон (4), или йодокетон (3). При быстром добавлении RMgX к енону (1) наблюдается повышение выхода продукта (5), т. е. продукта 1,4- и последующего 1,2-присоединения.

Таблица 2

Соотношение продуктов 1,2- и 1,4-присоединения в реакции транс-1-йодо-1-октен-3-она с RMgX

Серия опытов	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₃ H ₇	изо-C ₃ H ₇
1	5,5	1,5	0,7	0,4
2	3,9	1,0	0,8	0,5
3	11,0	0,6	0,6	0,4

Количество продукта 1,4-присоединения определяется суммарным выходом продуктов (3), (4) и (5). Соотношение реакций 1,2- и 1,4-присоединения в значительной степени зависит от природы алкильного радикала в алкил-

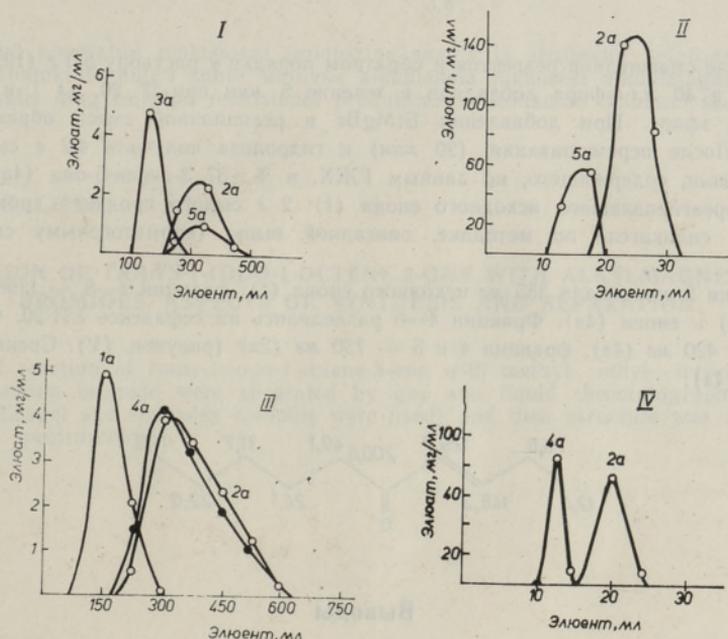
магнибромиде: с увеличением его длины и разветвленности реакция 1,4-присоединения, по сравнению с реакцией 1,2-присоединения, идет быстрее (табл. 2).

Данные табл. 2 можно объяснить стерическими факторами, направляющими нуклеофильную атаку на более доступное сопряженное 4-положение енона (1).

Экспериментальная часть

Все опыты проводились в специальной аппаратуре в атмосфере очищенного аргона [2]. 1 н. растворы гриньяровских реактивов приготавливались из CH_3J , $\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$, $\text{C}_3\text{H}_7\text{Br}$, *изо*- $\text{C}_3\text{H}_9\text{Br}$ и Mg в эфире при обычных условиях синтеза. Концентрация растворов определялась после гидролиза титрованием 0,1 н. HCl по фенолфталеину.

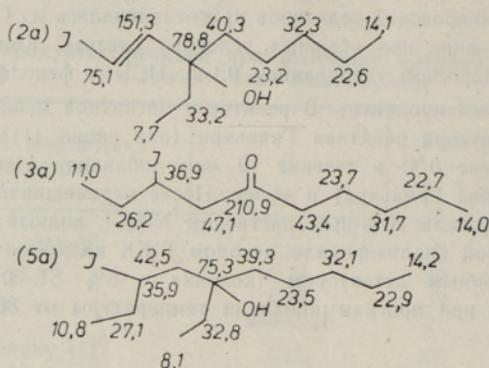
Методика без выделения продуктов. В реактор с магнитной мешалкой вводили пипеткой 1 ммоль 1 н. раствора реактива Гриньяра (или енона (1)) в эфире и, перемешивая, при температуре 0°C в течение 10 мин добавляли 1 ммоль 1 н. раствора енона (1) (или реактива Гриньяра) в эфире. После перемешивания в течение 30 мин при 0° смесь гидролизовали 20%-ным раствором NH_4Cl , водный слой экстрагировали эфиром и эфирный слой анализировали методом ГЖХ на хроматографе «Выру-хром» с пламенно-ионизационным детектором (колонка с 5% SE-30 на хроматоне AW HMDS, длиной 1,0 м при программировании температуры от 80 до $160^\circ\text{C}/\text{мин}$).



Разделение продуктов реакции 1,2- и 1,4-присоединения: I — (2а), (3а) и (5а) на силикагеле; II — (2а) и (5а) на сефадексе LH-20; III — отделение (2а) и (4а) от енона (1); IV — (4а) и (2а) на сефадексе LH-20.

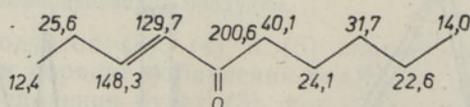
Препаративная методика. К 40 мл 1 н. раствора EtMgBr в эфире при 0° добавляли в течение 5 мин 5,0 г (19,8 ммоль) енона (1) в 20 мл сухого эфира и перемешивали при 0° в течение 45 мин. После гидролиза получили 4,8 г сырого продукта, содержащего (в %): 3-йодо-*н*-декан-5-она (3а) — 52, транс-1-йодо-1-октен-3-этил-3-ола (2а) — 30 и 3-йодо-*н*-декан-5-этил-5-ола (5а) — 14. 1,1 г сырого продукта хроматографи-

ровали на колонке, содержащей 60 г силикагеля Л 40/100 (Чехословакия). Элюировали смесью гексан—хлористый метилен (35 : 65). Фракции брались по 100 мл и анализировались на пластинках «силуфол» (Чехословакия) и ГЖХ. Фракция 2 содержала 0,456 г (3а), фракции 3 и 4 — 0,270 и 0,308 г смеси (2а) и (5а) (рисунок, I). 4 фракция (0,308 г) смеси разделялась на 10 г сефадекса LH-20 (Pharmacia fine chemicals). Элюировали смесью хлористый метилен—гексан (60 : 40). Собирали фракции по 5 мл. 3 и 4 фракции содержали 44 мг спирта (5а), 5 и 6 фракции — 149 мг спирта (2а) (рисунок, II). Спектры продуктов синтеза ЯМР¹³C снимались на спектрометре WH-90*; ядерные сдвиги (м. д.) измерялись относительно тетраметилсилана:



В случае смешивания реагентов в обратном порядке к раствору 5,0 г (19,8 ммоль) енона (1) в 40 мл эфира добавляли в течение 5 мин при 0° 20 мл 1 н. раствора EtMgBr в эфире. При добавлении EtMgBr в реакционной смеси образовывалось два слоя. После перемешивания (20 мин) и гидролиза получили 4,2 г сырого продукта реакции, содержащего, по данным ГЖХ, в %: 37 3-децен-5-она (4а), 37 (2а) и 19 непрореагировавшего исходного енона (1). 2 г сырого продукта хроматографировали на силикагеле по методике, описанной выше (хроматограмму см. на рисунке, III).

Фракция 2 содержала 355 мг исходного енона (1), фракции 4—8 — 1198 мг смеси спирта (2а) и енона (4а). Фракции 4—8 разделялись на сефадексе LH-20. Фракция 3 содержала 420 мг (4а), фракции 4 и 5 — 730 мг (2а) (рисунок, IV). Спектр ЯМР¹³C продукта (4а):



Выводы

1. Соотношение продуктов 1,2- и 1,4-присоединения, полученных при реакции *транс*-1-йодо-1-октен-3-она с алкилгриньяровскими реагентами, уменьшается в ряду алкильных радикалов метил-, этил-, пропил- и изопропил- в зависимости от очередности добавления реагентов и их соотношения примерно в 10—25 раз.
2. Состав продуктов 1,4-присоединения, в частности соотношение продукта присоединения и продукта его последующего дегидрогалогенирования, зависит от тех же факторов.

* Спектры снимались в секторе физики Института кибернетики АН Эстонской ССР.

3. Все основные продукты реакции разделяются препаративно последовательным хроматографированием на силикагеле и модифицированном сефадексе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахрем А., Левина И. С., Титов Ю. А. Алкилирование непредельных карбонильных соединений реактивом Гриньяра. Минск, 1973.
2. Лопп М., Лилле Ю. О препаративном синтезе 11-дезоксипростагландина E_1 , его 15-метилпроизводного и протановой кислоты купратным методом (в печати).
3. Skotnicki, J. S., Schaub, R. E., Bernady, K. F., Siuta, G. J., Poletto, J. F., Weiss, M. J., Dessy, F. Prostaglandins and congeners. 15. Synthesis and bronchidilator activity of dl-11-deoxy-15- or 16-alkylprostaglandins. — J. Med. Chem., 1977, v. 20, p. 1551—1557.

Институт химии
Академии наук Эстонской ССР

Поступила в редакцию
26/X 1978

M. LOPP, Ü. LILLE

TRANS-1-JODO-1-OKTEEN-3-OONI REAKTSIOON ALKÜÜLMAGNEESIUM-BROMIIDIDEGA. SÜNTEES JA PRODUKTIDE LAHUTAMINE

On määratud nimetatud reaktsiooni produktide saagis ja struktuur, selgitatud 1,2- ja 1,4-liitumisproduktide hulga suhte sõltuvus alküülahela pikkusest alküülmagneesiumbromiidi molekulis ning esitatud reaktsiooni produktide ratsionaalne lahutamisskeem.

M. LOPP, Ü. LILLE

REACTION OF TRANS-1-iodo-1-octene-3-one WITH ALKYL MAGNESIUM BROMIDES. ASPECTS OF SYNTHESIS AND SEPARATION

Products of reaction of *trans*-1-iodo-1-octene-3-one with methyl-, ethyl-, isopropyl-, and propylmagnesium bromide were separated by gas and liquid chromatography (in the last case silicagel and sephadex columns were used) and their structure was determined by NMR¹³C spectroscopy.