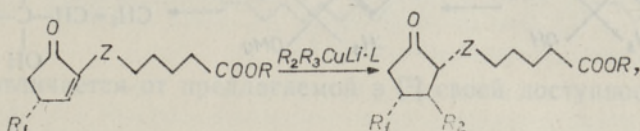


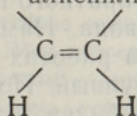
М. ЛОПП, Ю. ЛИЛЛЕ

О ПРЕПАРАТИВНОМ СИНТЕЗЕ 11-ДЕЗОКСИПРОСТАГЛАНДИНА E_1 , ЕГО 15-МЕТИЛПРОИЗВОДНОГО И ПРОСТАНОВОЙ КИСЛОТЫ КУПРАТНЫМ МЕТОДОМ

Среди многочисленных тотальных химических синтезов простагландинов (ПГ) купратный метод является наиболее универсальным. С его помощью осуществлен синтез 11-дезоксипГ E_1 [1-3] и ПГ E_1 [4]. Общая схема синтеза следующая:



где R — CH_3 или C_2H_5 , R_1 — OH или H , R_2 — алкенильный радикал,
 R_3 — R_2 или $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_3\text{H}_7$, Z — $-\text{C}_2\text{H}_4$ или



к купрату.

Данный синтез включает в себя 3 группы самостоятельных проблем:

1. Получение исходных циклопентенонов.
2. Получение исходных галогенидов, соответствующих ω -цепям разных ПГ.
3. Получение купратов из галогенидов и их присоединение к циклопентенонам.

Цель настоящей работы заключалась в нахождении оптимального варианта в решении 2-й и 3-й групп проблем: синтеза соответствующих галогенидов, получения на основе 2(6-карбоэтоксигексил)-циклопент-2-ен-1-она (1) 11-дезоксипГ E_1 (7), его 15-метилпроизводного (8), а также 9-оксострановой (9) и простановой (10) кислот.

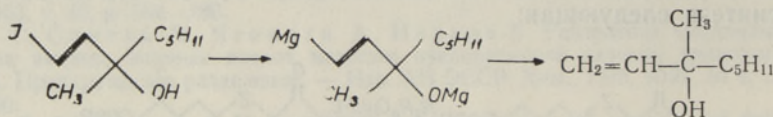
Выбор оптимальных схем синтеза. Получение ω -цепей для синтеза 11-дезоксипГ E_1 и его 15-метилпроизводного

Купратным методом к енону (1) возможно сразу присоединить готовую ω -цепь [2-4] или наращивать ее после присоединения винильного радикала к енону (1) [1]. В первом случае исходные йодоспирты можно син-

тезировать отдельно в больших количествах. Их присоединение к енону (1) происходит в один прием с умеренным выходом. Во втором случае многостадийное наращивание ω -цепи ПГ начиная с винильного радикала представляет собой ряд последовательных реакций, которые в конечном счете дают низкий выход продуктов. Поэтому наши усилия были направлены на получение готовых ω -цепей *транс*-1-йодо-1-октен-3-ола (2) и *транс*-1-йодо-1-октен-3-метил-3-ола (3).

Йодоспирт (2) можно получить из 1-октин-3-ола (4) [3, 5] и из *транс*-1-йодо-1-октен-3-ола (5) [2, 6]. Спирт (4) восстанавливается до спирта (2) неудобным при пользовании диизобутилалюминийгидридом [3] или недоступным 9-борбицикло-(3.3.1)нонаном [5] (выход $\approx 50\%$); йодоенон (5) можно восстановить до нужного спирта (2) NaBH_4 [6] или LiAlH_4 [1] (выход 90—95%). Мы осуществили восстановление, применив NaBH_4 (выход 91%) [7]. Кроме того, присоединением к йодоенону (5) CH_3MgI удалось синтезировать *транс*-1-йодо-1-октен-3-метил-3-ол (3) (выход 93%). Таким образом, через общее исходное соединение удалось получить ω -цепи для 11-дезоксипг E_1 и 11-дезоксипг 15-метилпг E_1 .

При синтезе йодоспирта (3) наблюдается некоторое ($\approx 6\%$) восстановление с образованием 1-октен-3-метил-3-ола (6) — предположительно по следующей схеме:



Получение купратов и их присоединение к енону (1)

В реакциях купратного присоединения к енону спиртовая группа должна быть блокирована. Нами для синтеза 11-дезоксипг E_1 (7) использовался, как и в работах группы Си [3, 4], 1-(1-этокс)этановый блок, как наиболее доступный. Йодоспирт (2) блокируется с выходом 89% [7]. Он достаточно стабилен, вследствие чего возможна его хроматографическая очистка на силикагеле. Блок снимается в мягких условиях разбавленной уксусной кислотой.

В синтезе 11-дезоксипг 15-метилпг E_1 (8) спиртовая группа в (3) была блокирована в виде триметилсилильного эфира.

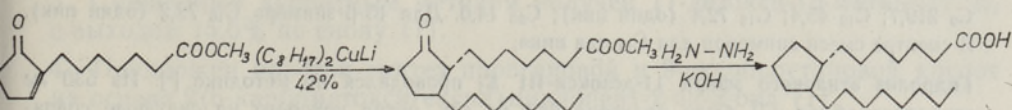
Для получения купратов из блокированных йодоспиртов сначала синтезируются соответствующие литиевые производные, а затем их медные ат-комплексы. В синтезах 11-дезоксипг E_1 группой Си при замене йода литием применялся металлический литий [3]. В других синтезах ПГ были использованы также *n*-бутиллитий и третичный бутиллитий [4, 6]. Лучшие результаты дало применение 2 эквивалентов третичного бутиллития [4, 6].

Источником меди при получении медных ат-комплексов служат в основном растворимые в эфире комплексы одновалентной меди: $(\text{C}_4\text{H}_9)_3\text{P}\cdot\text{CuI}$ [3], $[(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_3\text{P}]_2\cdot\text{CuCN}$ [2], $[(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_3\text{P}]_2\text{CuI}$ [1], $\text{C}_3\text{H}_7\text{C}\equiv\text{C}-\text{Cu}\cdot[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_3\text{P}$ [6]. Надо отметить принципиальную разницу между комплексами фосфорные лиганды—цианистая и йодистая медь, фосфорные лиганды—пентинилмедь. Первый из них дает с литиевыми производными йодоспиртов (2) и (3) дивинилкупраты с 2 эквивалентными винилрадикалами, при реакции которых с енонами реагирует только половина исходного винильного спирта, а вторая часть превращается в

неракционноспособный монокупрат. Второй комплекс образует винилпентинилкупраты, в которых активность винилрадикала [8] значительно превышает активность пентинильного радикала, при этом винильный спирт расходуется без потерь.

Оба метода дали высокие выходы 11-дезоксипростагландина E_1 (7), — соответственно, 59 и 60%. Однако в целях оптимального использования объема реактора, рационального расходования исходного спирта (2) и получения чистого конечного продукта очевидное предпочтение должно быть отдано смешанному купратному методу. С его помощью был синтезирован 11-дезоксипростагландин E_1 (8), являющийся аналогом природного ПГ и имеющий ряд особых биологических свойств. Его низкий выход в расчете на енон (1) (16%) обусловлен, по всей вероятности, стерическими факторами при присоединении купрата. Возможности повышения выхода требуют дальнейшего изучения.

Учитывая интерес медиков и биологов к ПГ с различной структурой, мы предлагаем синтез 9-оксопростановой и простановой кислот на основе енона (1):



Эта схема отличается от предлагаемой в [9] своей доступностью и простотой.

Экспериментальная часть

Все синтезы с литий- и медь-органикой проводились в атмосфере очищенного аргона в реакторах, предварительно прогретых пламенем в вакууме. Эфир непосредственно перед использованием перегонялся в атмосфере аргона над гидридом кальция. Низкие температуры -20° и -78°C достигались в сосудах Дюара (смесь сухого льда с ацетоном).

ИК-спектры снимались на спектрометре Specord IR 75; спектры ЯМР ^{13}C были сняты сотрудниками Института кибернетики АН Эстонской ССР. (Ниже приведены сдвиги ядер синтезированных соединений в м. д.)

Продукты синтеза разделялись колоночной хроматографией на силикагеле Л 40/100 (Чехословакия) и анализировались на пластинках «силуфол» (Чехословакия). Все сольвенты перед хроматографированием перегонялись.

Газохроматографический анализ продуктов синтеза осуществлялся на хроматографе «Выру-хром» (колонка с 5% SE-30, хроматон *N-AW HMDS*, длина 2 м).

По известным методикам были синтезированы тетраakis [йодистая (три-*n*-бутилфосфин)медь (1)] [10], пентинилмедь [11], третичный бутиллитий и октиллитий [12], гексаметилтриамид фосфористой кислоты (ГМФТА) [13].

транс-1-Йодо-1-октен-3-ол (2) был получен из *транс*-1-йодо-1-октен-3-она (5) по методу [6] (выход 91%) [7].

транс-1-Йодо-1-октен-3-метил-3-ол (3). К реактиву Гриньяра, приготовленного из 0,8 г (33 ммоль) Mg и 5,0 г (35 ммоль) CH_3J в 60 мл эфира, добавлялось при 0° в течение 40 мин 2,5 г (10 ммоль) *транс*-1-йодо-1-октен-3-она (5) в 10 мл эфира. Реакционная смесь гидролизовалась смесью 10%-ного раствора NH_4Cl с льдом. Было получено 2,9 г сырого йодоспирта (3), который затем был очищен хроматографически на 50 г силикагеля элюированием при 8° хлористым метилом. Отбирались фракции по 20 мл.

Фракции 4—9 содержали 2,5 г йодоспирта (3), фракции 14—20 — 0,1 г 1-октен-3-метил-3-ола (6). Выход йодоспирта (3) после очистки составил 93%.

Структура полученных соединений подтверждается спектрами ИК и ЯМР¹³С: ИК-спектр — 3300—3400 см^{-1} ОН; 3050, 1600, 950 см^{-1} С=C, ЯМР¹³С — C₁ 74,9; C₂ 152,5; C₃ 76,2; C₈ 14,1; C₉ 27,5 (3); ЯМР¹³С — C₁ 111,5; C₂ 145,4; C₃ 74,3; C₈ 14,0; C₉ 27,6 (6).

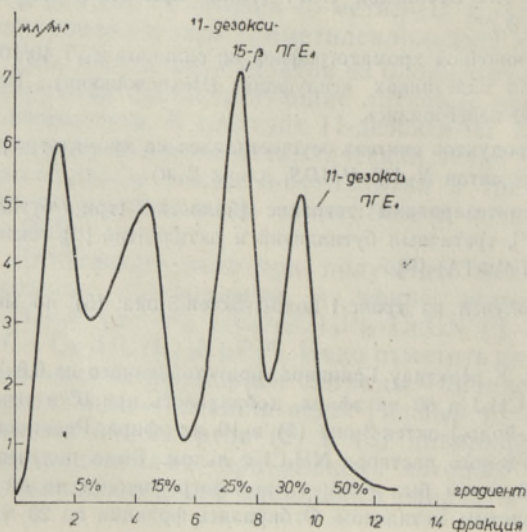
11-Дезокси-ПГ E₁ (7). Дикупратный метод. По методике [4] из 1956 мг (6 ммоль) блокированного йодоспирта (2) и 667 мг (2,8 ммоль) енона (1) было получено 579 мг смеси 15-эпимеров этилового эфира (7). Выход по енону (1) 59%.

Смешанный купратный метод. По методике [4] из 1956 мг (6 ммоль) блокированного йодоспирта (2) и 1344 мг енона (1) получено 1179 мг смеси 15-эпимеров этилового эфира (7). Выход по енону (1) 60%.

Очистка 11-дезоксипг E₁ на силикагеле с разделением 15-эпимеров. На 5 г сырого продукта синтеза (7) бралось 50 г силикагеля. Элюирование проводилось ступенчато смесью этилацетата в гексане (%/объем смеси в мл): 5/400, 15/200, 25/200, 30/200 и 50/500. Фракции отбирались по 100 мл. Фракции 7—8 содержали 0,92 г этилового эфира (7) 15-β-эпимера, 9 фракция — 0,20 г смеси 15-эпимеров, а фракции 10 и 11 — 0,63 г 15-α-эпимера (7) (рисунок). Спектры ЯМР¹³С этиловых эфиров (7): C₁ 173,4; C₇ 27,4; C₉ 219,7; C₁₂ 45,4; C₁₅ 72,4 (один пик); C₂₀ 14,0. Для 15-β-эпимера C₁₅ 72,2 (один пик). В спектре смеси эпимеров для C₁₅ два пика.

Гидролиз этилового эфира 11-дезоксипг E₁ проводился по методике [9]. Из 530 мг этилового эфира (7) было получено 382 мг (7), пятно которого на силуфоле совпадает с пятном стандартного 11-дезоксипг E₁.

11-Дезокси-15-метил-ПГ E₁ (8). К 1311 мг (4,9 ммоль) йодоспирта (3) в 20 мл тетрагидрофурана (ТГФ) добавлялось 6,0 мл гексаметилдисилазана и 1,0 мл триметилхлорсилана. Смесь отстаивалась 16 ч. Избыточные реагенты и ТГФ удалялись в вакууме, добавлялся дважды по 10 мл толуол, который затем отгонялся. Блокированный спирт (3) профильтровывался через стеклофильтр. После приготовления смешанного купрата по методу [4] добавлялось 1050 мг (4,4 ммоль) енона (1), и смесь перемешивалась при -78° в течение 15 мин и при -15° — -18° в течение 45 мин. После гидролиза реакционной смеси раствором (NH₄)₂SO₄ триметилсилильная группа снималась смесью CH₃COOH : H₂O : ТГФ (12 : 5 : 5) перемешиванием при 20° в течение 30 мин. Сырой продукт синтеза в количестве 2,4 г очищался хроматографически на силикагеле, аналогично



очистке (7). Фракции 7 и 8 содержали 0,26 г 11-дезоксипг E₁. Выход по енону (1) составил 15,6%. Спектры ЯМР¹³С: C₁ 173,7; C₈ 54,6; C₉ 219,7; C₁₂ 45,5; C₁₃ 129,5 и 129,6; C₁₄ 138,0; C₁₅ 72,5; C₂₀ 14,0; C₂₁ 28,1 и 27,8 (8). При C₁₃ и C₂₁ наблюдалось расщепление линии углерода, что свидетельствует о смеси эпимеров при C₁₅.

9-Оксопростановая кислота (9). Было взято 2,48 г (13 ммоль) CuI и 16 мл 1,5 н. раствора *n*-октиллития в пентане, при перемешивании при -78° в течение 3 ч

Разделение продуктов синтеза 11-дезоксипг E₁ на силикагеле.

образовался диоктилкупрат, к которому в течение 15 мин добавлялось 0,67 г (3 ммоль) енона (1) в 10 мл эфира. После перемешивания при -78° в течение 30 мин реакционная смесь гидролизовалась раствором NH_4Cl . После отгонки летучих примесей и эфира было получено 1,2 г жидкого вещества, содержащего, по данным ГЖХ, 35% (0,42 г) метилового эфира (9). Выход по енону (1) 41%. После очистки продукта препаративной ГЖХ получено 0,32 г метилового эфира (9). Его спектр ЯМР ^{13}C : C_1 172,6; C_8 54,4; C_9 217,6; C_{12} 41,7; C_{20} 13,7.

Простановая кислота (10). Из 70 мг 9-оксопростановой кислоты, восстановленной по методу Хуанг-Минлона [14], получено после очистки на силикагеле 42 мг простановой кислоты.

Выводы

1. Выявлено преимущество смешанного купратного метода для препаративного синтеза 11-дезоксипро-ПГ E_1 .
2. Синтезирован *транс*-1-октен-3-метил-3-ол с выходом 93%, необходимый для дальнейшего синтеза 11-дезоксипро-15-метил-ПГ E_1 .
3. Смешанным купратным методом получен 11-дезоксипро-15-метил-ПГ E_1 с выходом 15,6% по енону (1).
4. Предложен простой синтез простановой и 9-оксопростановой кислот на основе 2(6-карбометоксигексил)циклопент-2-ен-3-она (1).

ЛИТЕРАТУРА

1. Kluge, A. F., Untch, K. G., Fried, J. H. Synthesis of prostaglandin models and prostaglandins by conjugate addition of a functionalized organocuprate reagent. — J. Amer. Chem. Soc., 1972, v. 94, p. 7827—7832.
2. Alvarez, F. S., Wren, D., Prince, A. Synthesis of (\pm)prostaglandin E_1 , (\pm)9-oxo-13-*cis*-protenoic acid by conjugate addition of vinylcopper reagents. — J. Amer. Chem. Soc., 1972, v. 94, p. 7823—7827.
3. Sih, C. J., Salomon, R. G., Price, P., Sood, R., Peruzzotti, G. Stereospecific total synthesis of prostaglandins via reaction of α -acylcyclopentenones with organocuprates. — J. Amer. Chem. Soc., 1975, v. 97, p. 857—865.
4. Sih, C. J., Heather, J. B., Sood, R., Peruzzotti, G., Lee, L. F., Hsu, Lee, S. S. Asymmetric total synthesis of (–)PGE $_1$ and (–)PGE $_2$. — J. Amer. Chem. Soc., 1975, v. 97, p. 865—874.
5. Corey, E. J., Mann, J. A new stereocontrolled synthesis of prostaglandins via PGA. — J. Amer. Chem. Soc., 1973, v. 95, p. 6832—6833.
6. Corey, E. J., Beams, D. J. Mixed cuprate reagents of type $\text{R}_1\text{R}_2\text{CuLi}$ which allow selective group transfer. — J. Amer. Chem. Soc., 1972, v. 94, p. 7210—7211.
7. Лопп М. И., Степин С. Д. Синтез β -хлоро- и β -йодовинильных кетонов и спиртов. — В кн.: Тезисы докладов II республиканской конференции молодых ученых-химиков. Ч. I. Таллин, 1977, с. 63—64.
8. Mandville, W. H., Whitesides, G. M. Selectivity in organic group transfer in reaction of mixed lithium diorganocuprates. — J. Org. Chem., 1974, v. 39, p. 400—405.
9. Намон, А., Ласоуме, В., Оливер, А., Пилграм, В. Р. Synthesis of prostanoid acid. — Tetrahedron Lett., 1975, p. 4481—4482.
10. Каuffman, G. B., Teter, L. A. Tetrakis(iodo(tri-*n*-butylphosphine)copper(I)/ and iodo(2,2'-bipyridine)-(tri-*n*-butylphosphine)copper(I). — Inorg. Synth., 1963, v. 7, p. 9—12.
11. Несмеянов А. Н. Медноорганические соединения. — В кн.: Методы элементо-органической химии, подгруппы Cu, Sc, Ti, М., 1974, с. 23.
12. Талалаева Т. В., Кочешков К. А. Методы элементоорганической химии, Li, Na, K, R, Cs. Т. I. М., 1971, с. 109.
13. Физер Л., Физер М. Реагенты для органического синтеза. Т. I. М., 1974, с. 193.
14. Бюлер К., Пирсон Д. Органические синтезы. Ч. I. М., 1973, с. 12.

M. LOPP, Ü. LILLE

11-DESOKSÜPROSTAGLANDIIN E₁, TEMA 15-METÜÜLDERIVAADI JA PROSTAANHAPPE SÜNTEES KUPRAATMEETODIL

On analüüsitud 11-desoksüprostaglandiinide preparatiivse sünteesi võimalusi kupraatmeetodil, lähtudes 2(6-karboetoksüheksüül)tsüklopent-2-een-1-oonist. On toodud andmeid 11-desoksüprostaglandiin E₁, 11-desoksü-15-metüülprostaglandiin E₁, prostaanhappe ja neile vastavate ω-ahelate sünteesi kohta.

M. LOPP, Ü. LILLE

ON SYNTHESIS OF 11-DEOXY PGE₁, ITS 15-METHYL DERIVATIVE AND PROSTANOIC ACID BY ORGANOCUPRATES

The possibilities of preparative synthesis of 11-deoxy prostaglandins by organocuprates proceeding from 2(6-carboethoxyhexyl)cyclopent-2-en-1-one are discussed. Data on the synthesis of 11-deoxy PGE₁, its 15-methyl derivative, prostanoic acid and corresponding ω-chains and their purification are given.