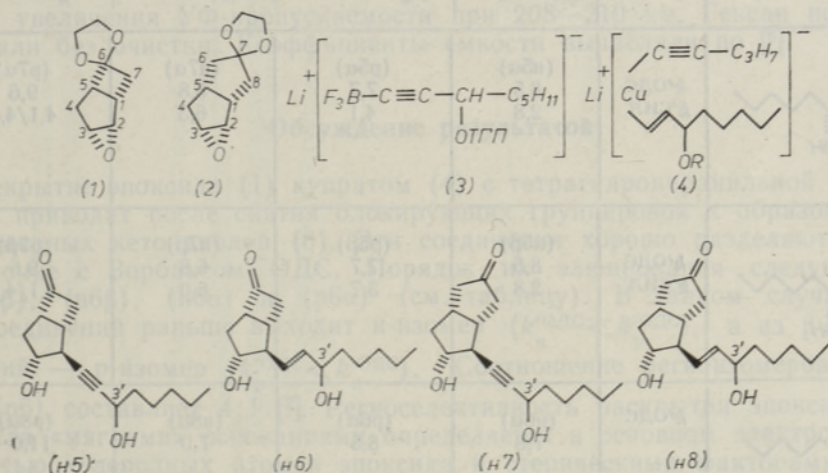


УДК 547.514+547.35+547.71+543.544

М. ЛЫХМУС, О. ПАРВЕ, Анне МЮРАУС, Т. КАНГЕР,
 М. ЛОПП, Ю. ЛИЛЛЕ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИЗОМЕРНОГО СОСТАВА ПРОДУКТОВ РЕАКЦИИ РАСКРЫТИЯ БИЦИКЛООКСИРАНОВЫХ СИНТОНОВ ПРОСТАНОИДОВ МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Раскрытие эпоксида (1) нуклеофилами (3) [1] и (4) [1,2], приводящее к кетондиолам (5) и (6), является универсальным методом получения простагландинов и их аналогов. Недавно нами показано [3,4], что эпоксид (2), не вступающий во взаимодействие с нуклеофилом (4), легко реагирует с нуклеофилом (3), что позволяет получить интермедиаты карбациклина — ацетиленовые кетондиолы (7) и, после восстановления тройной связи, этиленовые кетондиолы (8) (структурные формулы и продукты синтеза приведены в таблице).



Целью настоящей работы было выявление возможностей разделения методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) регио- и стереоизомеров, образующихся при реакции раскрытия эпоксидов (1) и (2), и определение изомерного состава продуктов синтеза, т.е. степени регио- и стереоселективности этой реакции.

Экспериментальная часть

Методика проведения купратного раскрытия эпоксида (1) приведена в [1,2] и боратного раскрытия эпоксида (2) — в [4].

Методика раскрытия эпоксида (1) боратным реагентом (3). К 4,5 г 3(1-тетрагидропиранилокси)окт-1-ина в 25 мл тетрагидрофурана (ТГФ) под аргоном добавляли при $-78^\circ C$ за 15 мин 13 мл 1,6 N *n*-бутиллития

В гексане и перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли 2,7 мл (3 г) $\text{BF}_3 \cdot (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$ в 5 мл ТГФ, реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин и добавляли 2,5 г этиленкетала 3-оксатрицикло[4.2.0.0^{2,4}]октан-7-она (эпоксид (1)). После перемешивания при -78°C в течение 30 мин реакционную смесь гидролизovali 10%-ным раствором NH_4Cl , добавляли этилацетат, органический слой дважды промывали насыщенным раствором NaCl и сушили над Na_2SO_4 . После отгонки растворителя сырой продукт фильтровали через силикагель (гексан:этилацетат 1:3) и деблокировали смесью ацетонитрил:вода:2N H_2SO_4 (10:4:1) в течение 20 ч. После нейтрализации, экстракции и отгонки растворителей получили 1,48 г сырого продукта для анализа.

Структурные формулы и коэффициенты емкости на колонках с Зорбаксом ОДС (k' ОДС) и Зорбаксом СИЛ (k' СИЛ) исследуемых кетондиолов

Условия хроматографирования: Зорбакс СИЛ, $4,6 \times 150$ мм, гексан:изопропанол 90:10, T 35°C , скорость потока 36 мл/ч; Зорбакс ОДС, $4,6 \times 150$ мм, ацетонитрил:вода 30:70, T 35°C , скорость потока 36 мл/ч.

R	Коэффициенты емкости	Синтон *			
	k' ОДС k' СИЛ	(н5а) 8,5 2,8	(р5а) 7,7 4,1	(н7а) 6,8 6,3	(р7а) 9,6 4,1/4,2
	k' ОДС k' СИЛ	(н5β) 8,5 2,8	(р5β) 7,7 3,7	(н7β) 6,8 6,0	(р7β) 9,6 4,1/4,2
	k' ОДС	(н6а) 7,8	(р6а) 8,5	(н8а) 7,0	(р8а) 11,0
	k' ОДС	(н6β) 7,2	(р6β) 6,5	(н8β) 5,5	(р8β) 8,4

* н — продукт нормального присоединения, приводящий к простаноидам с природным расположением ω -цепи; р — продукт, приводящий к региоизомерам по ω -цепи простанойдов.

Методика превращения ацетиленовых кетондиолов (5) и (7) в этиленовые кетондиолы (6) и (8). 2 мг 2-экзо-(3-гидрокси-окт-1-инил)-3-эндо-гидрокси-бицикло[3.3.0]октан-7-она (кетондиола (7)) растворяли в 6 мл бензола, добавляли 50 мкл этиленгликоля и 1 мг *n*-толуолсульфокислоты и перемешивали при 80°C в течение 3 ч. К реакционной смеси добавляли одну каплю триэтиламина, сольвент отгоняли. Полученный остаток растворяли в 5,5 мл ТГФ, добавляли 10 мг LiAlH_4 и перемешивали при 70°C в течение 10 ч. Потом добавляли 1 мл этилацетата и 10%-ный раствор NH_4Cl . Продукт экстрагировали этилацетатом, дважды промывали насыщенным раствором NaCl и сушили над Na_2SO_4 . После отгонки растворителя продукт деблокировали смесью ацетонитрил:вода:2N H_2SO_4 (10:4:1) при комнатной температуре в течение 20 ч. После нейтрализации, экстракции и отгонки растворителей получили пробы для анализа.

Хроматографирование. Для измерений использовали жидкостный хроматограф «Du Pont 8845» (США) с двумя детекторами — ультрафиолетовым (при 208—210 нм) и рефрактометрическим (отражающим с 20%-ной точностью весовые соотношения продуктов [5]), чтобы полнее выявить из смеси с сильно поглощающими примесями промежуточные соединения синтеза простагландинов, слабо поглощающие в УФ-области.

Из многочисленных элюентов для разделения продуктов синтеза мы выбрали для силикагелевой колонки смесь гексана с изопропанолом, а для обращенно-фазной колонки — смесь воды с ацетонитрилом (структурные формулы и коэффициенты емкости (k') изученных соединений приведены в таблице).

Ацетонитрил и изопропанол перед применением ректифицировали для увеличения УФ-пропускаемости при 208—210 нм. Гексан использовали без очистки. Коэффициенты емкости вычисляли по [6].

Обсуждение результатов

Раскрытие эпоксида (1) купратом (4) с тетрагидропиранильной защитой приводит после снятия блокирующих группировок к образованию изомерных кетондиолов (6). Эти соединения хорошо разделяются на колонке с Зорбаксом ОДС. Порядок их элюирования следующий: ($\text{p}\beta$), ($\text{n}\beta$), ($\text{n}\alpha$) и ($\text{p}\alpha$) (см. таблицу). В данном случае из α -соединений раньше выходит n -изомер ($k'_{\text{n}}^{\text{ОДС}} < k'_{\text{p}}^{\text{ОДС}}$), а из β -соединений — p -изомер ($k'_{\text{p}}^{\text{ОДС}} < k'_{\text{n}}^{\text{ОДС}}$). Соотношение региоизомеров ($\text{n}\beta$) и ($\text{p}\beta$) составляет 4:1 [2]. Региоселективность раскрытия эпоксидного цикла «мягкими» основаниями определяется в основном электрофильностью углеродных атомов эпоксида и стерическими факторами [7, 8]. Поскольку в эпоксиде (1) различие химических сдвигов ядер C_2 и C_3 в спектре ЯМР ^{13}C довольно значительно (65,4 и 61,1 м. д. соответственно), возможно существенное различие и в их электрофильности. Стерически оба углеродных атома хорошо доступны для атаки типа $\text{S}_{\text{N}}2$, что, однако, не исключает возможности специфически координационного влияния кислородных атомов в эпоксиде (1) на купрат, что определяет региоселективность присоединения.

Соотношение α - и β -изомеров было 1:1 для обоих региоизомеров, что указывает на полное отсутствие стереоселективности по отношению к гидроксилу у C_3' в данной реакции. Замена тетрагидропиранильной группы на объемную ахиральную диметил-трет-бутилсилильную не влияет на регио- и стереоселективность этой реакции.

В случае раскрытия эпоксида (1) боратным реагентом (3) разделение продуктов на колонке с Зорбаксом ОДС достигнуто лишь для

региоизомеров ацетиленовых кетондиолов ($p5$) и ($n5$). Стереизомеры по гидроксилу у $C3'$ ($5a$) и ($5b$) не поддаются разделению, как и в случае аналогичных ацетиленовых лактондиолов и простагландинов [9, 10]. Соотношение региоизомеров ($n5$) и ($p5$) составляет от 3:2 до 4:2 (рис. 1) в разных экспериментах. Зависимость соотношения этих региоизомеров от условий проведения реакции требует дальнейшего уточнения. Снижение региоселективности при переходе от купратных к боратым реагентам должно быть связано с меньшей избирательностью данного нуклеофила, возможно, за счет координации «жесткой» кислоты Льюиса (BF_3) в ходе реакции с эпоксидным кис-

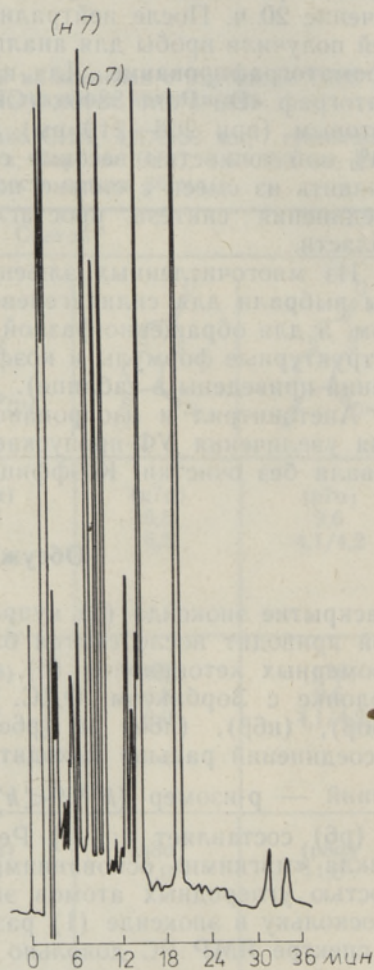
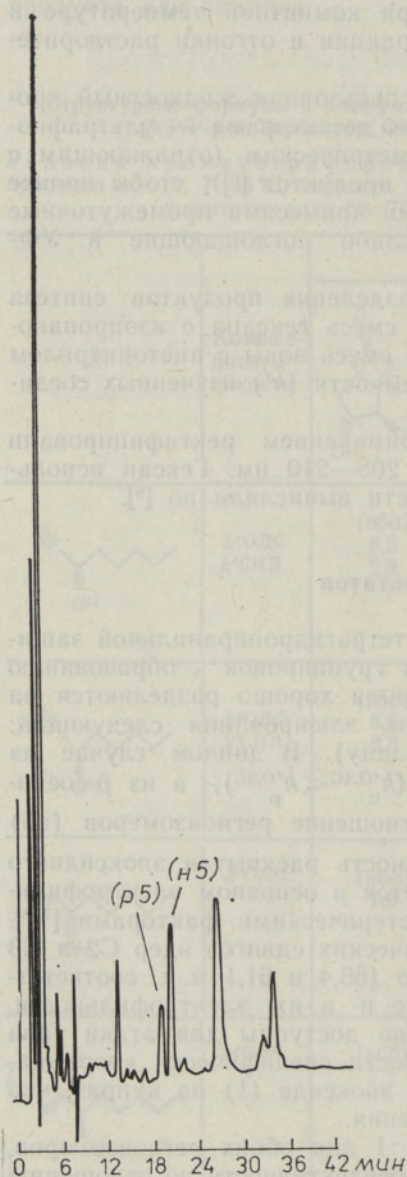


Рис. 2. Хроматограмма соотношения соединений ($n7$) и ($p7$). Подвижная фаза — ацетонитрил: вода 40:60. Остальные условия см. в подписи к рис. 1.

Рис. 1. Хроматограмма соотношения соединений ($n5$) и ($p5$). Условия: колонка — Зорбакс ОДС, $4,6 \times 150$ мм, подвижная фаза — ацетонитрил: вода 30:70, скорость потока — 36 мл/ч, температура колонки — 35°C , УФ-детектирование при 208 нм, чувствительность — 0,16 ед. абсорбции по всей шкале, скорость ленты — 10 см/ч.

лородом субстрата, снижающей величину разницы в электрофильности реакционных центров [7].

Эпоксид (2), неактивный по отношению к купратному реагенту, легко реагирует с боратом (3) — выход ацетиленовых кетондиолов (7) достигает 78% [4]. Как и в предыдущем случае, из этих соединений разделяются на колонке с Зорбаксом ОДС лишь региоизомеры ($n7$) и ($p7$), в то время как ($7a$)- и ($7b$)-изомеры не делятся (рис. 2). Соотношение региоизомеров ($n7$) и ($p7$) составляет 1:1. Отсутствие региоселективности в данном случае не удивительно, если учесть очень маленькое различие в химических сдвигах C2 и C3 (62,0 и 62,4 м.д.

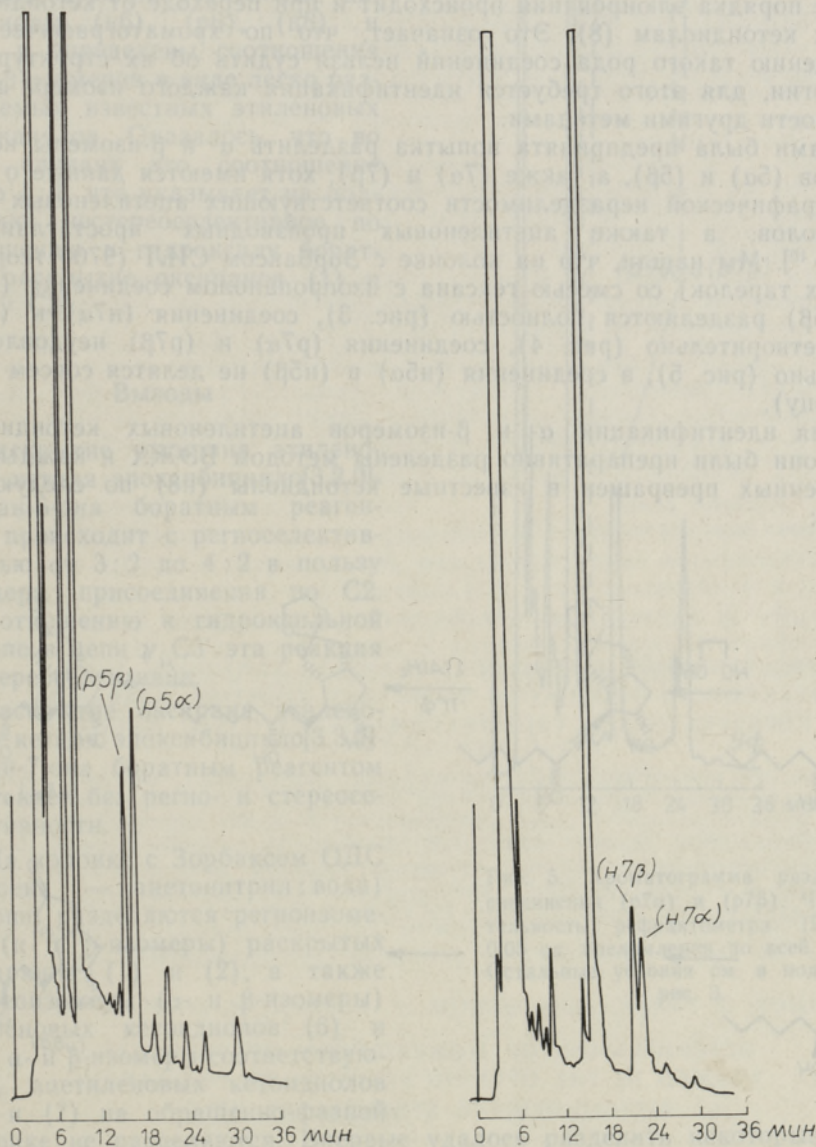


Рис. 3. Хроматограмма разделения соединений ($p5a$) и ($p5b$). Условия: колонка — Зорбакс СИЛ, $4,6 \times 150$ мм, подвижная фаза — гексан:изопропанол 90:10, скорость потока — 36 мл/ч, температура колонки — 35°C , детектирование — УФ 210 нм, чувствительность — 0,16 ед. абсорбции по всей шкале, скорость ленты — 10 см/ч.

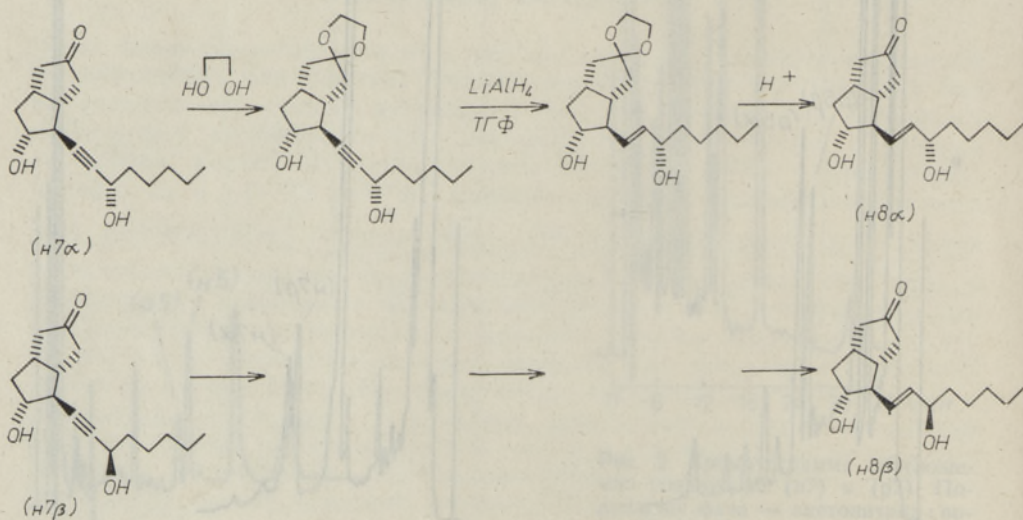
Рис. 4. Хроматограмма разделения соединений ($n7a$) и ($n7b$). Условия см. в подписи к рис. 3.

соответственно) в эпоксице (2), свидетельствующее о небольшом различии в электрофильности этих углеродов. Кроме того, снизить селективность этой реакции может и фактор координации эпоксидной функциональной группы с BF_3 , как и в боратной реакции с эпоксидом (1). В обоих случаях стерические влияния не должны быть велики, поскольку оба реакционных центра в обоих эпоксидах доступны для атаки типа $\text{S}_{\text{N}}2$.

Важно отметить, что при переходе от кетондиола (5) к кетондиолам (7) меняется порядок элюирования н- и р-изомеров на колонке с Зорбаксом ОДС ($k'_{\text{5p}}^{\text{ОДС}} < k'_{\text{5н}}^{\text{ОДС}}$, а $k'_{\text{7р}}^{\text{ОДС}} > k'_{\text{7н}}^{\text{ОДС}}$). Аналогичное изменение порядка элюирования происходит и при переходе от кетондиола (6) к кетондиолам (8). Это означает, что по хроматографическому поведению такого рода соединений нельзя судить об их структуре по аналогии, для этого требуется идентификация каждого изомера в отдельности другими методами.

Нами была предпринята попытка разделить α - и β -изомеры кетондиола (5а) и (5б), а также (7а) и (7б), хотя имеются данные о хроматографической неразделимости соответствующих ацетиленовых лактондиола, а также ацетиленовых производных простагландина $\text{F}_{2\alpha}$ [9, 10]. Мы нашли, что на колонке с Зорбаксом СИЛ (9700 теоретических тарелок) со смесью гексана с изопропанолом соединения (р5а) и (р5б) разделяются полностью (рис. 3), соединения (н7а) и (н7б) удовлетворительно (рис. 4), соединения (р7а) и (р7б) неудовлетворительно (рис. 5), а соединения (н5а) и (н5б) не делятся совсем (см. таблицу).

Для идентификации α - и β -изомеров ацетиленовых кетондиола (н7) они были препаративно разделены методом ВЭЖХ и каждый из полученных превращен в известные кетондиолы (н8) по следующей схеме:



Аналогично были идентифицированы α - и β -изомеры соединения (р5). Мы нашли, что α - и β -изомеры ацетиленовых кетондиола элюируют на силикагеле в том же порядке, что и соответствующие изомеры этиленовых кетондиола. На основе полученных результатов можно сделать вывод, что для биологических испытаний можно получить небольшие количества α - и β -изомеров некоторых ацетиленовых аналогов

карбоциклина путем препаративного разделения на силикагеле их кетондиоловых синтонов.

Чтобы установить степень стереоселективности реакции боратного раскрытия эпоксидов по отношению к гидроксилу у $C3'$, смеси α - и β -изомеров ацетиленовых кетондиолов (н5), (р5), (н7) и (р7) были превращены в соответствующие этиленовые кетондиолы (н6), (р6), (н8) и (р8) и определены соотношения α - и β -изомеров в виде легко разделяемых известных этиленовых кетондиолов. Оказалось, что во всех случаях это соотношение было 1:1, что указывает на полностью нестереоселективное по отношению к гидроксилу боратное раскрытие оксиранов (1) и (2) у $C3'$.

Выводы

1. Раскрытие оксирана этиленового кетала эпоксибицикло[3.2.0]гептан-6-она боратным реагентом происходит с региоселективностью от 3:2 до 4:2 в пользу изомера присоединения по $C2$. По отношению к гидроксильной группе в цепи у $C3'$ эта реакция нестереоселективна.

2. Раскрытие оксирана этиленового кетала эпоксибицикло[3.3.0]октан-7-она боратным реагентом протекает без регио- и стереоселективности.

3. На колонке с Зорбаксом ОДС (элюент — ацетонитрил; вода) хорошо разделяются региоизомеры (н- и р-изомеры) раскрытых оксиранов (1) и (2), а также стереоизомеры (α - и β -изомеры) этиленовых кетондиолов (6) и (8). α - и β -изомеры соответствующих ацетиленовых кетондиолов (5) и (7) на обращенно-фазной колонке не разделяются. Впервые удалось разделить некоторые α - и β -изомеры ацетиленовых кетондиолов (5) и (7) на силикагелевой колонке (элюент — гексан:изопропанол).

4. Региоселективность раскрытия оксирана этиленового кетала эпоксибицикло[3.2.0]гептан-6-она при переходе от купратных реагентов к боратным уменьшается, причины этого явления требуют дальнейшего изучения.

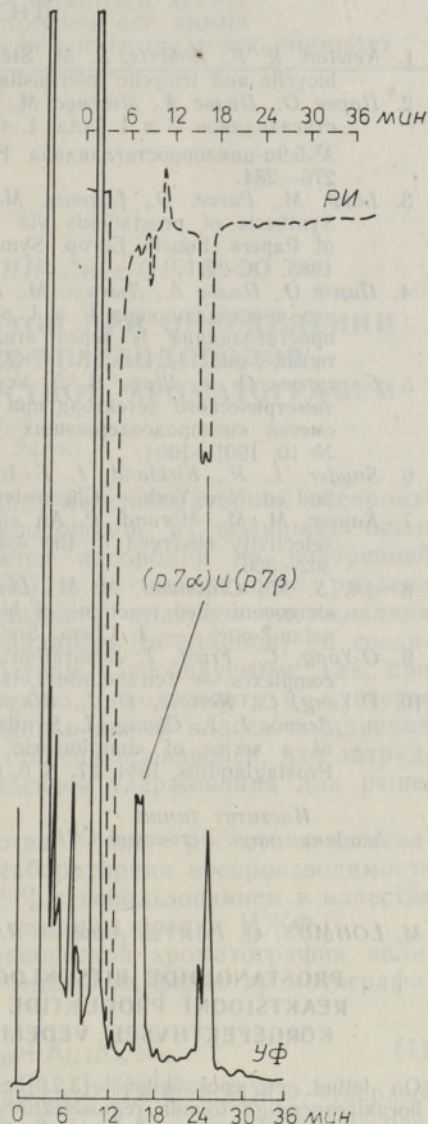


Рис. 5. Хроматограмма разделения соединений (р7 α) и (р7 β). Чувствительность рефрактометра (РИ) — 0,05 ед. преломления по всей шкале. Остальные условия см. в подписи к рис. 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Newton, R. F., Roberts, S. M. Steric control in prostaglandin synthesis involving bicyclic and tricyclic intermediates. — Tetrahedron, 1980, **36**, N 15, 2163—2196.
2. Парве О., Пальс А., Лыхмус М., Вялимяэ Т., Лопп М., Лилле Ю. Синтез простагландинов F и I ряда. 1. Синтез (\pm)простагладина F_{2 α} и (\pm)9-дезоксид Δ^5 -6,9 α -циклопростагладина F₁. — Изв. АН ЭССР. Хим., 1985, **34**, № 4, 276—284.
3. Lopp, M., Parve, O., Lõhmus, M., Müras, A., Pals, A., Välimäe, T., Lille, Ø. Synthesis of prostanoids via alkynyl borate oxirane opening. — In: Abstr. of Papers. Fourth Europ. Symp. on Organic Chem. Aix-en-Provence (France), 1985, OC-29.
4. 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 α -метано-простагладина I₂ через этиленовый кеталь 2,3-эндо-эпоксидибисцикло[3.3.0]-октан-7-она. — Изв. АН ЭССР. Хим., 1985, **34**, № 4, 285—291.
5. Сахартова О. В., Шатц В. Д. Усредненный калибровочный коэффициент рефрактометрического детектора при высокоэффективной жидкостной хроматографии смесей кислородсодержащих соединений. — Ж. анал. хим., 1984, **XXXIX**, № 10, 1901—1904.
6. Snyder, L. R., Kirkland, J. J. Introduction to Modern Liquid Chromatography. 2nd ed. New York — Chichester, et al., 1979, 22—43.
7. Kayser, M. M., Morand, P. An analysis of the factors contributing to the regioselectivity observed in the opening of oxiranes. — Can. J. Chem., 1980, **58**, 302—306.
8. Ali, S. M., Crossland, N. M., Lee, T. V., Roberts, S. M., Newton, R. F. Some stereocontrolled reactions of bicyclo[3.2.0]heptan-6-ones and 2-oxabicyclo[3.3.0]octan-3-ones. — J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1979, N 1, 122—125.
9. O-Yang, C., Fried, J. Separation of acetylenic prostaglandin isomers as cobalt complexes. — Tetrahedron Lett., 1983, **24**, N 25, 2533—2536.
10. O-Yang, C., Kertesz, D. J., Kluge, A. P., Kuenzler, P., Li, T., Marx, M. M., Bruno, J. J., Chang, L. Synthesis and platelet aggregation inhibition activity of a series of enantiomeric bicyclo[3.2.0]heptane-6-oximinoacetic acids. — Prostaglandins, 1984, **27**, N 6, 851—863.

Институт химии
Академии наук Эстонской ССР

Поступила в редакцию
10/I 1986

M. LÕHMUS, O. PARVE, Anne MÜRAUS, T. KANGER, M. LOPP, Ü. LILLE

PROSTANOIDIDE BITSÜKLOOKSIRAANSETE SÜNTONITE AVAMIS- REAKTSIOONI PRODUKTIDE ISOMEERSE KOOSTISE MÄÄRAMINE KÕRGEFEKTIIVSEL VEDELIKKROMATOGRAAFILISEL MEETODIL

On leitud, et epoksübitsüklo[3.2.0]heptaan-6-ooni etüleenketaali oksiraani avamine boraatreagendiga toimub regioselektiivsusega 3:2 kuni 4:2 2-asendatud liitumisprodukti kasuks. Antud reaktsioon ei olnud stereoselektiivne 3'-asendis hüdroksüülühma sisaldavate kõrvalahelate liitumise suhtes. Tehti kindlaks, et epoksiidi avamisel boraatreagendiga toimub regioselektiivsuse vähenemine, võrreldes tema avamisega kupraatreagendiga, ja et epoksübitsüklo[3.3.0]oktaan-7-ooni etüleenketaali oksiraani avamisel sama boraatreagendiga puudub nii regio- kui ka stereoselektiivsus.

M. LÕHMUS, O. PARVE, Anne MÜRAUS, T. KANGER, M. LOPP, Ü. LILLE

DETERMINATION OF ISOMERIZATION OF PRODUCTS FORMED IN THE OPENING REACTION OF PROSTANOID BICYCLO-OXIRANE SYNTHONS BY HPLC

It was ascertained that the oxirane opening of ethylene ketale of epoxybicyclo[3.2.0]heptane-6-one proceeds with a regioselectivity of 3:2 to 4:2 for a 2-substituted addition product. This reaction is not stereoselective in terms of addition of the side chains containing hydroxylic groups in the 3'-position. It was established that stereoselectivity is reduced by the opening of the given epoxide with a borate reagent, as compared with the opening with a cuprate reagent.

The oxirane opening of ethylene ketale of epoxybicyclo[3.3.0]octane-7-one with the same borate reagent was found to lack both regioselectivity and stereoselectivity.