

УДК 577.1

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

СИНТЕЗ ПРОСТАГЛАНДИНОВ F И I РЯДА

3. СИНТЕЗ 3-ЭНДО-ГИДРОКСИ-2-ЭКЗО-(*E*)-3-ОКСООКТ-1-ЕНИЛ]-6-ОКСАБИ-ЦИКЛО[3.3.0]ОКТАН-7-ОНА ЧЕРЕЗ ЭТИЛЕНОВЫЙ КЕТАЛЬ 2,3-ЭНДО-ЭПОКСИБИЦИКЛО[3.2.0]ГЕПТАН-6-ОНА

Совершенствование методов получения универсальных ключевых синтонов классических схем синтеза простагландинов не потеряло своего значения [1-4]. Эти синтоны широко используются для получения многих протаноидов с применением синтетических методов, уже применяемых в обычной лабораторной практике.

Нами разработана (настоящая работа ранее кратко доложена [5]) удобный трехстадийный синтез (рис. 1) предшественника простагландинов F и I ряда (а также других протаноидов) — енон-лактона Кори (7) исходя из этиленового кетала 2,3-эндо-эпоксидибцикло [3.2.0] гептан-6-она (1) [6]. К эпоксиду (1) присоединялась прохиральная еноновая ω-цепь в виде кетального купрата (2) [7, 8]. Полученные полной декетализацией сырого продукта (бис-кеталей (3) и (4)) реакции региоизомерные дикетоны (5) и (6) были разделены кристаллизацией. Синтез был завершён окислительным расширением цикла в дикетоне (5) по Байеру—Виллигеру.

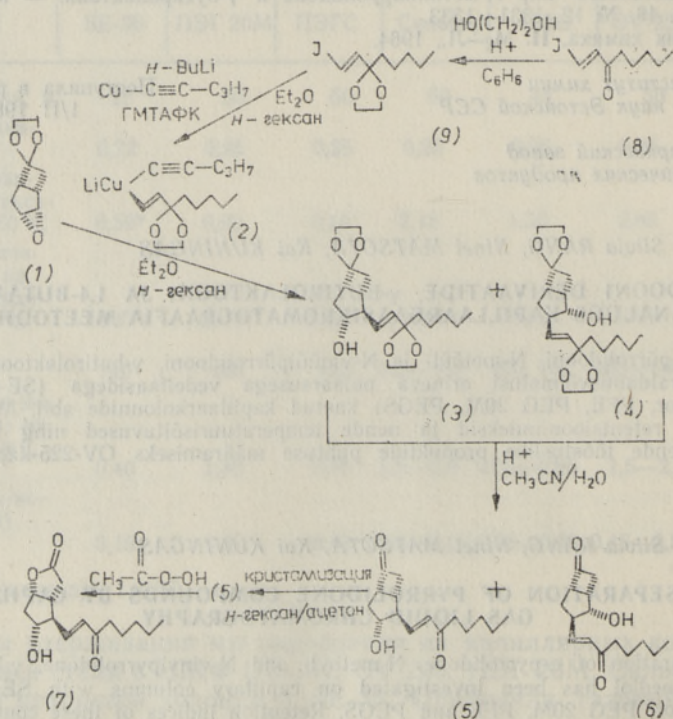


Рис. 1. Схема синтеза енон-лактона (7).

Достоинства этой простейшей схемы заключаются в следующем:

1) эпоксид (1) [6, 9-11] и йодокеталь (9) [12] являются легкодоступными синтетическими продуктами (нам, в отличие от ранее описанных результатов [12], удалось кетализировать йодокетон (8) приблизительно с количественным выходом; полученный йодокеталь (9) использовался в дальнейшем синтезе без очистки);

2) разделение региоизомеров, образующихся при присоединении купрата (2) к эпоксиду (1), осуществляется после полной декетализации отфильтрованного на силикагеле сырого продукта реакции однократной кристаллизацией дикетона (5) (нами также показана возможность полного разделения региоизомерных продуктов в виде бис-кеталей (3) и (4) хроматографией на силикагелевой колонке);

3) окисление дикетона (5) по Байеру—Виллигеру надуксусной кислотой идет с высоким выходом в обычных условиях [10]; образование γ -лактона (7) происходит также под действием кислорода воздуха на растворенный дикетон (5) (тут нужно отметить, что кристаллический дикетон (5) относительно устойчив к воздействию кислорода воздуха — при хранении препарата в течение года при -4°C вне атмосферы инертного газа наблюдалось окисление не более чем на 5%);

4) разработанная схема предоставляется особенно выгодной для случая оптически активного эпоксидного синтона (1), так как восстановление кето-группы в енон-лактоне (7) осуществимо с высокой стереоселективностью [4].

Экспериментальная часть

Сведения об общих экспериментальных методиках изложены в [11]. Этиленовый кеталь 2,3-эндо-эпоксибицикло [3.2.0] гептан-6-она (1) получен по [11] и очищен перекристаллизацией из смеси *n*-гексан—ацетон (6:1) при температуре -20°C (т. пл. $29,5-31^\circ\text{C}$). *транс*-1-Йодокт-1-ен-3-он (8) синтезировали по [13].

1. Этиленовый кеталь *транс*-1-йодокт-1-ен-3-она (9), *транс*-1-Йодокт-1-ен-3-он (8) (25,21 г; 0,1 моля) растворяли в бензоле (1 л), добавляли этиленгликоль (24,8 г; 0,4 моля) и пара-толуолсульфокислоту (1,0 г; 0,0058 моля). Смесь перемешивали с одновременной азеотропной перегонкой выделявшейся воды, используя ректификационную установку. Реакция завершилась (по ТСХ) после 26-часовой ректификации. Смесь промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (70 мл), водой (50 мл) и насыщенным раствором NaCl (50 мл), высушивали над MgSO_4 . После удаления растворителя получили 29,26 г целевого продукта (выход: 98,8% от теор.), гомогенного по данным ТСХ, который использовали в дальнейшем синтезе без очистки.

ТСХ: (9) $R_f=0,314$ (элюент: бензол — *n*-гексан 1:1).

ИК-спектр: (9) 3030, 1600, 1200, 1000 cm^{-1} .

^{13}C -ЯМР-спектр: C_1 78,7; C_2 145,9; C_3 110,4; C_4 37,9; C_5 22,8; C_6 31,9; C_7 22,5; C_8 14,0; C'_1 и C'_2 64,7.

2. Купратное присоединение еноновой ω -цепи к этиленовому кеталю 2,3-эндо-эпоксибицикло [3.2.0] гептан-6-она. Синтез провели по методике [12]. Купратный реагент синтезировали исходя из 5,627 г (0,019 моля) йодокетала (9), растворенного в 35 мл диэтилового эфира (ДЭЭ), 14,6 мл *n*-бутиллития (1,3 н. раствора) и смеси 2,482 г (0,019 моля) пент-1-инилмеди с гексаметилтриамидом фосфористой кислоты (6,2 г; 0,38 моля) в 60 мл ДЭЭ. К полученному купратному реагенту добавляли 2,011 г (0,012 моля) эпоксида (1) в 20 мл ДЭЭ.

Сырой продукт синтеза разделяли на две равные доли. Одну половину

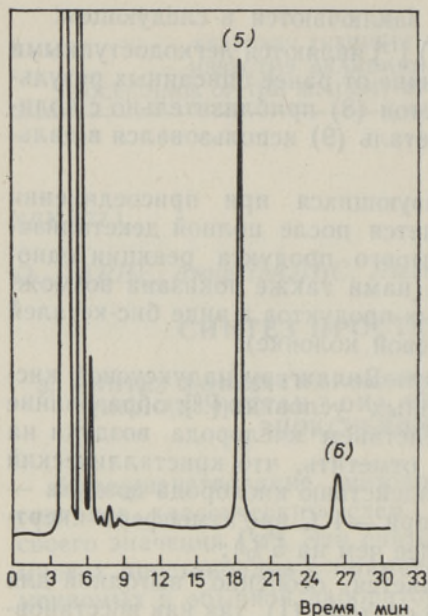


Рис. 2. ВЭЖХ-анализ дикетонов (5) и (6). Условия хроматографирования: колонка Zorbax SIL, 4,6×250 мм; элюент — 90% *n*-гексана и 10% 2-пропанола; скорость потока — 36 мл/ч; детектор — УФ абсорбционный (220 нм); чувствительность — 0,64 ед. абс. по всей шкале; температура колонки — 35 °С; количество пробы — 40 мкг; скорость ленты — 20 см/ч.

подвергали кислотному гидролизу по [12], полученные региоизомерные дикетоны (5) и (6) выделяли из сырого продукта фильтрацией через силикагелевый слой. Целевой дикетон (5) далее выделяли кристаллизацией при перемешивании раствора смеси дикетонов (5) и (6) в системе *n*-гексан—ацетон (6 мл:1 мл). Получили 473 мг гомогенного по ТСХ и ВЭЖХ целевого дикетона (5) (рис. 2). Из маточного раствора

получили 255 мг смеси дикетонов (5) и (6). Суммарный выход присоединения составлял 48,6% от теоретического.

Остальную половину сырого продукта купратного присоединения хроматографировали на силикагелевой колонке (80 г силикагеля, элюент: бензол—ацетон 20:3), получили три фракции:

- 1) 0,651 г целевого бис-кетала (3);
- 2) 0,092 г смеси (3) и (4);
- 3) 0,182 г региоизомера (4).

Все три фракции содержали примеси продуктов декетализации. Попытки селективной декетализации (3) привели к образованию смесей продуктов.

ТСХ: (3) $R_f=0,209$;

(4) $R_f=0,155$ (элюент: бензол—ацетон 20:3).

ИК-спектр: (3) 970, 1010, 1025, 1200, 1250, 1465, 2900, 2970, 3480 см^{-1} .

ТСХ: (5) $R_f=0,53$;

(6) $R_f=0,49$ (элюент: бензол—ацетон 2:1).

ИК-спектр: (5) 916, 982, 1070, 1170, 1230, 1362, 1600, 1642, 1663, 1747, 2760, 2810, 3255 см^{-1} .

УФ-спектр: (5) $\lambda_{\text{макс}}=229,6$ нм ($\epsilon=14706$; $\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3\text{CN}$ 1:1).

^{13}C -ЯМР-спектр: (5) C_1 33,9; C_2 55,8; C_3 80,1; C_4 38,6; C_5 63,2; C_6 211,6; C_7 53,0; C'_1 145,5; C'_2 130,1; C'_3 200,3; C'_4 41,0; C'_5 23,9; C'_6 31,6; C'_7 22,5; C'_8 13,9.

3. Синтез 3-эндо-гидрокси-2-экзо-[(*E*)-3-оксоокт-1-енил]-6-окса-бицикло[3.3.0]октан-7-она (7). 3-Эндо-гидрокси-2-экзо-[(*E*)-3-оксоокт-1-енил]бицикло[3.2.0]гептан-6-он (5) (196 мг; 0,00078 моля) растворяли в хлористом метиле (10 мл), добавляли ацетат натрия (0,6 г) и охлаждали полученную смесь до -24°C . Добавляли по каплям надуксусную кислоту (1,5 мл; 2,6 экв.) и выдерживали реакционную смесь при температуре -12°C в течение 24 ч. Затем реакцию заканчивали добавлением водного раствора двууглекислого натрия и сульфита натрия. Продукты окисления экстрагировали хлористым метиленом (100 мл), соединенные вытяжки промывали насыщенным раствором NaCl (30 мл), высушивали над MgSO_4 , растворитель удаляли, целевой продукт выделяли хроматографически на силикагелевой колонке. Собирали две фракции целевого

продукта: 1) 24 мг (енон-лактон (7), вероятно, с изомерной примесью); 2) 161 мг (гомогенный (7)).

Суммарный выход (0,185 г) составлял 89% от теоретического. Соотношение региоизомеров 9 : 1 (по данным ВЭЖХ).

ТСХ: (7) $R_f=0,21$ (элюент: бензол—ацетон 10 : 3).

^{13}C -ЯМР-спектр: (7) C_1 42,3; C_2 56,1; C_3 76,6; C_4 34,7; C_5 83,1; C_7 177,0; C_8 40,3; C'_1 144,3; C'_2 131,3; C'_3 200,5; C'_4 41,1; C'_5 23,7; C'_6 31,4; C'_7 22,9; C'_8 13,9.

Выводы

1. Предлагаемая трехстадийная схема синтеза 3-эндо-гидрокси-2-экзо-[(E)-3-оксоокт-1-енил]-6-оксабицикло[3.3.0]октан-7-она исходя из этиленового кетала 2,3-эндо-эпоксибицикло[3.2.0]гептан-6-она является эффективным переходом от сэлфордской схемы синтеза простанонидов к схемам через норборнен.

2. Описано купратное присоединение прохиральной еноновой ω -цепи простагландина к этиленовому кеталу 2,3-эндо-эпоксибицикло[3.2.0]гептан-6-она.

3. Впервые получен и охарактеризован 3-эндо-гидрокси-2-экзо-[(E)-3-оксоокт-1-енил]бицикло[3.2.0]гептан-6-он — специфический простанонидный синтон, обладающий часто присущими разным известным схемам структурными фрагментами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tömösközi, I., Gruber, L., Kovács, G., Székely, J., Simonidesz, V. Regiospecific Prins reaction, a new way to prostanoids. — Tetrahedron Lett., 1976, 17, N 50, 4639—4642.
2. Толстиков Г. А., Мифтахов М. С., Валеев Д. А., Востриков Н. С., Ахметвалеев Р. Р. 7 α -формилокси-8 β -формилоксиметилен-цис-2-оксабицикло[3.3.0]октан-3-он как полезный синтон для простагландинов. — Ж. орг. хим., 1984, 20, вып. 1, 221—222.
3. Sato, M., Sekiguchi, K., Kaneko, Ch. A short synthesis of cis-2-formyl-5-hydroxy-2-cyclopentene-1-acetic acid γ -lacton. The key intermediate of prostaglandin synthesis. — Chem. Lett., 1985, 1057—1058.
4. Noyori, R., Tomino, J., Yamada, M., Nishizawa, M. Synthetic applications of the enantioselective reduction by binaphthol-modified lithium aluminium hydride reagents. — J. Amer. Chem. Soc., 1984, 106, 6717—6725.
5. Парве О. В., Пальс А. Х., Паю А. И., Лыхмус М. В., Вялимяэ Т. К., Лопп М. И., Лилле Ю. Э. Синтез енон-лактона Кори из 3-оксатрицикло[4.2.0 2 .4]октан-7-спиро-2'-[1,3]-диоксолана. — В кн.: Синтез и исследование простагландинов. Тез. докл. III Всесоюз. симп. Таллин, 1986, 62.
6. Newton, R. F., Roberts, S. M. Steric control in prostaglandin synthesis involving bicyclic and tricyclic intermediates. — Tetrahedron, 1980, 36, N 15, 2163—2196.
7. Кориц В. Р., Соколов Г. П., Фрейманис Я. Ф. Тотальный синтез и свойства простагландинов. III. Синтез 11-дезокси-15-кето простагландина E₁ и некоторых его производных. — Изв. АН Латв. ССР. Сер. хим., 1981, № 3, 324—328.
8. Raju, A., Välimäe, T., Gulácsi, E., Gruber, L., Lopp, M., Lille, Ü. Synthesis of (-)PGE₂ methyl ester and (-)-15-keto PGE₂ methyl ester. — Proc. Acad. Sci. ESSR. Chem., 1986, 35, N 2, 138—141.
9. Ferrier, R. J., Tyler, P. C., Gainsford, G. J. Functionalized carbocycles from a d-glucose derivative. X-Ray crystal structure of 3-endo-benzoyloxy-2-exo-(1,3-diphenyl-1,3,2-diazophospholan-2-yl)oxymethyl-6-oxobicyclo[3.3.0]octane. — J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1985, 295—300.
10. Howard, C., Newton, R. F., Reynolds, D. P., Roberts, S. M. Total synthesis of (\pm)-prostaglandin E₂ methyl ester from exo-2-bromo-endo-3-hydroxybicyclo[3.2.0]heptan-6-one using dimethyl-t-butylsilyl protected intermediates. — J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1981, 2049—2054.

11. Парве О., Пальс А., Лыхмус М., Вялимяэ Т., Лопп М., Лилле Ю. Синтез простагландинов F и I ряда. 1. Синтез (\pm)простагландина F_{277} и (\pm)9-дезоксид Δ^5 -6,9 α -циклопростагландина F_1 . — Изв. АН ЭССР. Хим., 1985, 34, № 4, 276—284.
12. Вельдер Я. Л., Мифтахов М. С., Данилова Н. А., Толстиков Г. А. О реакции кетализации йодвинилкетонатов. — В кн.: Тез. докл. всесоюз. симп. «Синтез и исследование простагландинов». Таллин, 1986, 50.
13. Лопп М. И., Парве О. В., Лилле Ю. Э., Андресон Н. Х. Способ получения 1-йод-3-гидрокси-транс-1-октена. Авт. свид. № 1102200 (приоритет от 7 декабря 1982 г.).

Институт химии
Академии наук Эстонской ССР

Поступила в редакцию
29/IV 1988

Институт химической и биологической физики
Академии наук Эстонской ССР

O. PARVE, Anne PALS, Lilja LAHE, M. LOPP, Ü. LILLE

F JA I REA PROSTAGLANDIINIDE SÜNTEES

3. 3-endo-hüdroksü-2-ekso-[(E)-3-oksookt-1-enüül]-6-oksabitsüklo[3.3.0]oktaan-7-ooni süntees 2,3-endo-epoksübitsüklo[3.2.0]heptaan-6-ooni etüleenketaali kaudu

On välja töötatud prostanoidide sünteesi universaalse vaheühendi 3-endo-hüdroksü-2-ekso-[(E)-3-oksookt-1-enüül]-6-oksabitsüklo[3.3.0]oktaan-7-ooni kolmeetapiline sünteesiskeem, mis lähtub 2,3-endo-epoksübitsüklo[3.2.0]heptaan-6-ooni etüleenketaalist. Skeem kujutab endast võimalust üleminekuks prostanoidide sünteesi Salfordi skeemidele, mis põhiliselt lähtuvad norborneenist.

On kirjeldatud PG prohiraalse enoone ω -ahela kupraatliitmine 2,3-endo-epoksübitsüklo[3.2.0]heptaan-6-ooni etüleenketaalile ja iseloomustatud sellisel teel saadud võtmesüntoonit 3-endo-hüdroksü-2-ekso-[(E)-3-oksookt-1-enüül]bitsüklo[3.2.0]heptaan-6-ooni.

O. PARVE, Anne PALS, Lilja LAHE, M. LOPP, Ü. LILLE

SYNTHESIS OF PROSTAGLANDINS OF F AND I SERIES

3. Synthesis of 3-endo-hydroxy-2-exo-[(E)-3-oxooct-1-enyl]-6-oxabicyclo[3.3.0]octan-7-one over ethylene ketal of 2,3-endo-epoxybicyclo[3.2.0]heptan-6-one

The authors describe a simple 3-step synthesis of an universal prostanoid synthon 3-endo-hydroxy-2-exo-[(E)-3-oxooct-1-enyl]-6-oxabicyclo[3.3.0]octan-7-one, starting from ethylene ketal of 2,3-endo-epoxybicyclo[3.2.0]heptan-6-one. This 3-step synthesis offers an additional simple and effective way from the characteristic Salford epoxide synthon to the schemes of prostanoid syntheses which usually start from norbornene.

A cuprate addition of prochiral enone ω -chain of PG to 2,3-endo-epoxybicyclo[3.2.0]heptan-6-one ethylene ketal is described; physical data on the resulting synthon 3-endo-hydroxy-2-exo-[(E)-3-oxooct-1-enyl]bicyclo[3.2.0]heptan-6-one are given.