



УДК 547.514.47 + 548.737

СИНТЕЗ МЕТИЛОВОГО ЭФИРА
3 α -ТЕТРАГИДРОФУРАНИЛОКСИ-5-ОКСО-2 β -
(3 α -ТЕТРАГИДРОФУРАНИЛОКСИ-*ТРАНС*-1-ОКТЕНИЛ)-
ЦИКЛОПЕНТАН-1 α -УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ
И ЕГО РЕНТГЕНОСТРУКТУРНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

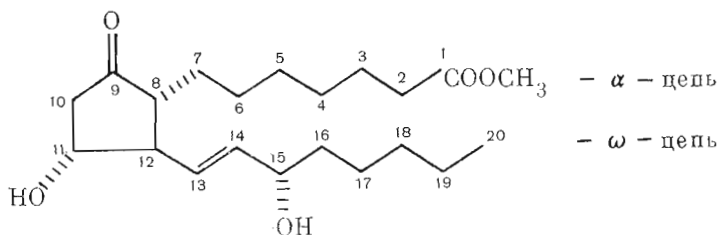
Кудряшова В. В., Мишнев А. Ф., Диковская Г. И.,
Фрейманис Я. Ф., Влейделис Я. Я., Сахартова О. В.

Институт органического синтеза Академии наук ЛатвССР, Рига

Получен метиловый эфир 3 α -тетрагидрофуранилокси-5-оксо-2 β -(3 α -тетрагидрофуранилокси-*транс*-1-октенил)циклопентан-1 α -уксусной кислоты из соответствующего 3 α -гидроксикетозфира обработкой 2,3-дигидрофураном в присутствии *n*-толуолсульфонокислоты. Целевой продукт представляет собой смесь двух кристаллических диастереомеров по хиральному центру тетрагидрофуранильной группы. Методом рентгеноструктурного анализа исследована его пространственная структура.

Метиловый эфир 3 α -тетрагидрофуранилокси-5-оксо-2 β -(3 α -тетрагидрофуранилокси-*транс*-1-октенил)циклопентан-1 α -уксусной кислоты (бис-Thf-кетозфир (III)) может дополнить ряд уже известных и широко используемых синтонов [1—4], важных промежуточных соединений синтеза как природных, так и модифицированных простагландинов и простациклинов.

Нас это соединение заинтересовало, кроме того, как весьма упрощенная модель эфира простагландина E₁ (I) с защищенными C11- и C15-гидроксильными группами (простагландиновая нумерация), поскольку соединение (III) является фактически эфиром 2,3,4,5,6-пентанор-простагландина E₁.



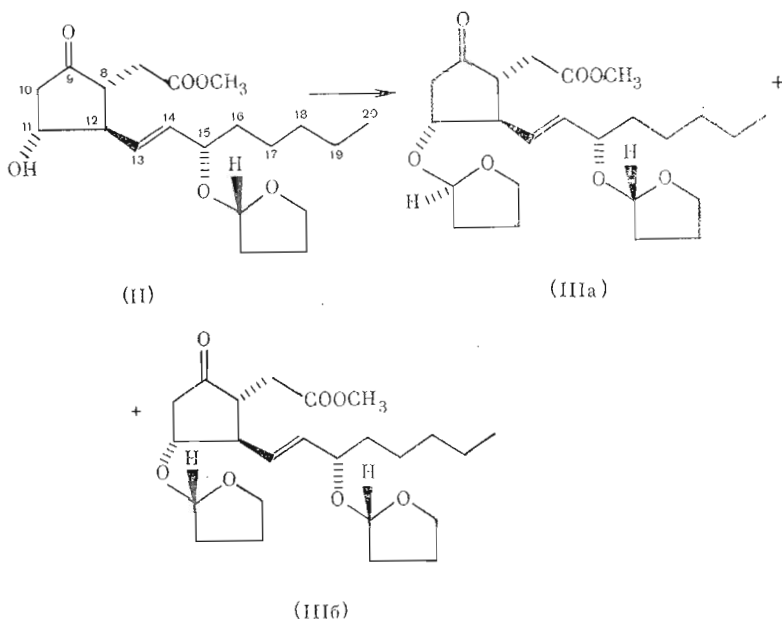
Известно, что для природного простагландина E₁ характерна *цис*-, *транс*-изомерия заместителей при C8- и C12-атомах протаноидного скелета [5, 6]. Недавно удалось показать наличие динамической 8,12-*цис-транс*-изомерии также для 11-дезоксипростагландина E₁ [7]. Предполагалось, что существенно укороченная α -цепочка в кетозфире (III) будет отличаться способностью к 8-эпимеризации в присутствии оснований от α -цепи нормальной длины в протаноидах.

В данном сообщении описан метод получения бис-Thf-кетозфира (III) и результаты исследования его структуры методом рентгеноструктурного анализа.

Тетрагидрофуранильная группа (Thf) в химии простагландинов впервые применена в нашей лаборатории для защиты 1-иод-*транс*-окт-1-ен-3-ола, используемого в качестве октенольного лиганда в купратном синтезе простагландинов [8, 9]. При этом было показано, что в некоторых случаях она имеет несомненные преимущества перед широко используемой тетрагидрофуранильной (Thp) группой [9]. Thf-группа более основная,

чем Thр, ее гидролиз происходит в более мягких условиях (рН 5), и в то же время она вполне устойчива ко многим нуклеофильным реагентам. По-видимому, незначительный интерес к ней до сих пор объясняется прежде всего отсутствием хорошего общего метода фуранилирования. В литературе описано несколько методов получения Thf-эфиров, но все они характеризуются достаточно низким выходом целевого продукта [10—13]. В 1976 г. был предложен метод получения Thf-эфиров путем воздействия сульфурилхлорида на тетрагидрофуран и полученного тетрагидрофуранилхлорида на спирт в присутствии триэтиламина. Этим методом Thf-эфиры получают с достаточно высокими выходами [14].

Мы использовали более простой метод, аналогичный получению тетрагидропиранильных эфиров. Бис-Thf-кетозфир * (III) получают из метилового эфира 3 α -гидрокси-5-оксо-2- β -(3 α -тетрагидрофуранилокси-*транс*-1-октенил)циклопентан-1 α -уксусной кислоты (моно-Thf-кетозфир (II)) обработкой 2,3-дигидрофураном (DHF) в присутствии *n*-толуолсульфокислоты. В качестве растворителей были использованы бензол, тетрагидрофуран, гексан, гептан или петролейный эфир. Бис-Thf-кетозфир (III) хорошо растворяется в тетрагидрофуране и бензоле, плохо в гексане, гептане, петролейном эфире.



Фуранилирование моно-Thf-кетозфира (II) проводят при концентрации его в растворе 0,2 ммоль/мл с 1,5 ммоль DHF в присутствии 5 мкмоль *n*-толуолсульфокислоты на 1 ммоль соединения (II).

Выделенный продукт (III) кристаллизуют из гексана или гептана. Кристаллизацию соединения (III) проводят при той же концентрации его в растворе, что и при фуранилировании эфира (II), — 0,2 ммоль/мл.

Содержание основного вещества в кристаллическом продукте (III) и в фильтрате (после упаривания его и высушивания остатка в вакууме) определяют методом ВЭЖХ с использованием в качестве внутреннего стандарта 100%-ного чистого бис-Thf-кетозфира (III). Наиболее высокий и воспроизводимый выход целевого продукта получен при фуранилировании моноэфира (II) в тетрагидрофуране или бензоле, причем в препаративных масштабах бензол более удобный растворитель (табл. 1).

Реакция завершается за 10—15 мин. Бензольный раствор промывают водой, сушат над $MgSO_4$ и упаривают в вакууме. Полученный сырец (III) кристаллизуют из гексана или гептана. Выход кристаллического продукта (III) составляет 69—75%, суммарный выход с учетом продукта в фильтрате — 81—84%. Время выдерживания реакционной смеси при комнат-

* Все упомянутые в этом сообщении соединения представляют собой рацематы.

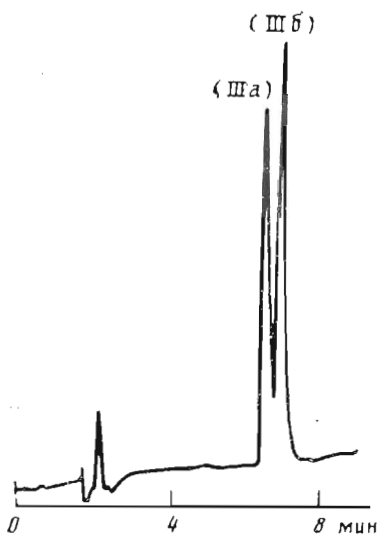


Рис. 1. Аналитическая хроматограмма разделения диастереомеров бис-Thf-кетозэфира (III)

ной температуре до начала выпадения осадка существенно не влияет на выход конечного продукта. Оптимальными условиями можно считать кристаллизацию бисэфира (III) из гептана или гексана в течение 5—15 мин при комнатной температуре и 18—24 ч при -5°C .

При разработке удобного метода получения бис-Thf-эфира (III) были использованы также гексан, гептан и петролейный эфир — растворители, на первый взгляд, не очень подходящие для реакции фуранилирования. Но они привлекли нас прежде всего тем, что уже по ходу реакции фуранилирования из реакционной смеси кристаллизуется бис-Thf-кетозэфир (III), который далее отфильтровывают, промывают соответствующим растворителем и водой, сушат в вакууме; содержание основного вещества в полученных кристаллических осадках 91—100%. Однако выход кристаллического бис-Thf-эфира (III), как и суммарный его выход с учетом про-

дукта, оставшегося в маточнике, довольно низок и плохо воспроизводим (табл. 1).

Таким образом, оптимальными условиями можно считать фуранилирование моно-Thf-кетозэфира (II) в бензоле и кристаллизацию полученного бис-Thf-кетозэфира (III) из гексана или гептана.

Введение Thf-групп вызывает образование в молекуле новых асимметрических центров. Поскольку исходный моноэфир (II) представляет собой индивидуальный диастереомер по хиральному центру Thf-группы (у гидроксила в C15-положении), при введении еще одной Thf-группы для защиты C11-гидроксила образуется смесь двух диастереомеров: (IIIa) и (IIIб).

Последние не делятся ТСХ, но их можно получить в индивидуальном состоянии с помощью ВЭЖХ (рис. 1). В продукте-сырце, полученном сра-

Таблица 1

Получение бис-Thf-кетозэфира (III)

Растворитель для		Время кристаллизации при		Кристаллический продукт		Фильтрат		Суммарный выход (III), % *
Фуранилирования	кристаллизации	20° С (мин)	-5° С (ч)	содержание основного вещества (ВЭЖХ, %)	выход в расчете на (II), %	содержание (III) (ВЭЖХ, %) *	выход (III) в расчете на (II), % *	
		Thf Бензол	Гексан					15
»	15		18	98	75	—	—	—
Гептан	60		18	98	69	46	15	84
»	»	15	18	96	70	35	11	81
	»	5	24	97	72	34	12	84
	Гексан	15	4	96	58	60	17	75
»	»	15	4	98	62	52	9	71
	Гептан	90	18	79	54	36	12	66
	»	30	6	93	64	41	25	89
»	»	30	6	100	56	40	8	64
	Петролейный эфир	50	6	99	51	8	15	66
	То же	30	6	91	41	43	28	69
»	»	30	6	92	54	57	26	80

* Прочерк означает отсутствие данных.

зу после фуранилирования моноэфира и обработки реакционной смеси, наблюдается незначительное преобладание менее полярного диастереомера (IIIa). При кристаллизации продукта из гептана в осадке увеличивается количество более полярного диастереомера (IIIб). В силу этого температура плавления образцов кетозфира (III), полученных в разных опытах или на разных стадиях кристаллизации (при одинаковой степени их химической чистоты), колеблется в большом интервале: 68—78° С. С увеличением содержания более полярного диастереомера (IIIб) температура плавления кетозфира (III) повышается.

Индивидуальные диастереомеры (IIIa) и (IIIб) были выделены ВЭЖХ и перекристаллизованы из гептана. Температура плавления их соответственно 63,5—64,5 и 90,5—91,5° С. Соответствующее бис-тетрагидропиранильное производное γ -кетозфира оказалось вязким маслом (синтез не описан).

Структура эфира (III) была исследована методом рентгеноструктурного анализа. Для получения монокристалла использован образец (III) с содержанием диастереомеров (IIIa) и (IIIб) соответственно 37,5 и 62,5%. Образец кристаллизовали из гептана. Соотношения диастереомеров в полученных таким образом отдельных кристаллах определены ВЭЖХ и оказались равными 1 : 3 — 1 : 4 (IIIa : IIIб).

Методом рентгеноструктурного анализа в кристалле обнаружена разупорядоченность в виде сокристаллизации молекул двух диастереомеров (IIIa) и (IIIб), соотношение которых, по рентгеноструктурным данным, составляет $\sim 1 : 4$. На рис. 2 дана модель молекулы преобладающего изомера (IIIб). Результаты обчета модели приведены в табл. 2 и 3.

Тетрагидрофурановые циклы в молекуле (III) имеют конформацию конверта с выходами атомов C17 и C21 из средних плоскостей ($+0,05$ и $\pm 0,04$ Å соответственно) остальных четырех атомов на 0,45 (2) и 0,31 (1) Å соответственно, причем циклы расположены друг к другу под углом 18°.

Конформация диастереомера (IIIб) характеризуется *цис*-расположением Н(C11)- и Н(C21)- и Н(C3)- и Н(C17)-атомов.

Таблица 2

Торсионные углы в соединении (III), град

Атомы	Данная работа	Простагландин E ₁ [16] *
Циклопентан		
C1—C2—C3—C4	41,8	40 (37)
C2—C3—C4—C5	-27,5	-28 (-26)
C3—C4—C5—C1	1,4	5 (5)
C4—C5—C1—C2	24,6	20 (19)
C5—C1—C2—C3	-40,1	-37 (-34)
α -Цепь		
C3—C2—C4—C8	-164,7	-165 (-158)
C2—C1—C8—C7	-166,0	-69 (62)
C1—C8—C7—O1	-141,3 (-160,2) **	—
C1—C8—C7—O2	43,4 (9,9)	—
C8—C7—O1—C6	179,7 (-177,4)	—
ω -Цепь		
C8—C1—C2—C9	75,7	73 (78)
C1—C2—C9—C10	-119,3	-137 (-142)
C2—C9—C10—C11	-179,8	-168 (-172)
C9—C10—C11—C12	-122,7	-124 (-134)
C10—C11—C12—C13	175,7	71 (66)
C11—C12—C13—C14	175,2 (-170,8) **	177 (179)
C12—C13—C14—C15	-174,6 (151,6)	-174 (180)
C13—C14—C15—C16	48,2 (69,5)	180 (178)
Другие		
C5—C4—C3—O4	-145,0	-154 (-49)
C4—C3—O4—C17	-74,4 (-145,1)	—
C3—O4—C17—O5	-62,7	—
C9—C10—C11—O6	119,9	116 (102)
C10—C11—O6—C21	-77,7	—
C11—O6—C21—O7	-76,2	—

* В скобках значения для второй независимой молекулы.

** В скобках значения для изомера (IIIa).

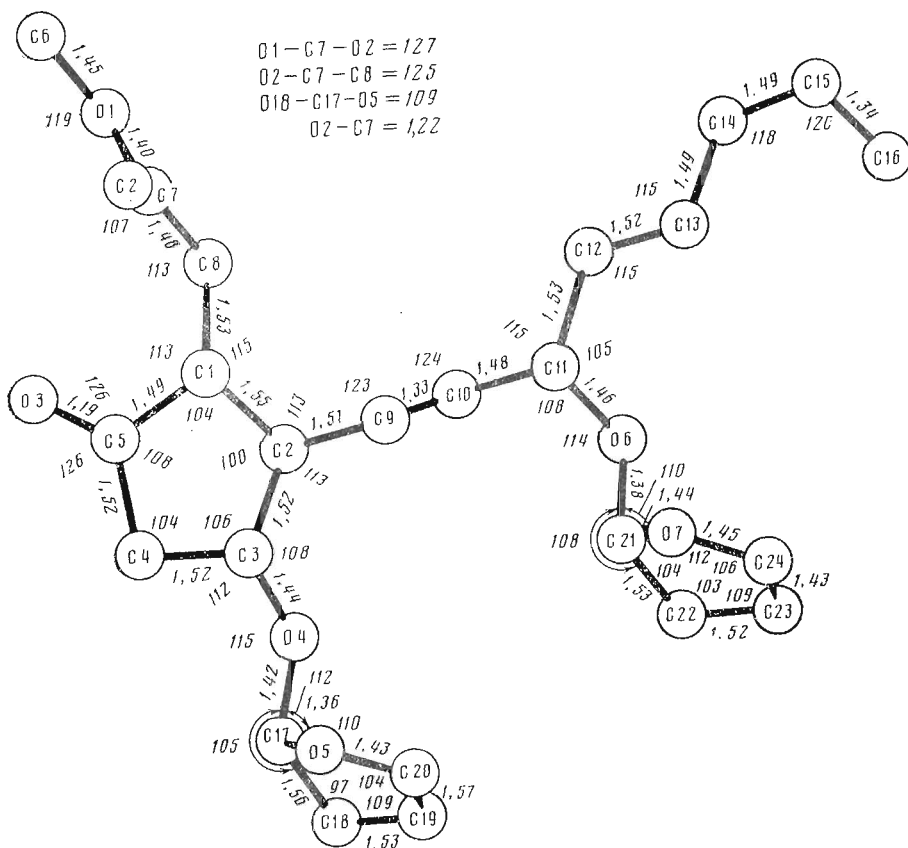


Рис. 2. Длины связей (Å) и валентные углы (град) в молекуле диастереомера (IIIб)

В молекуле (III) наблюдается значительное укорочение C (sp^3) — C(sp^3)-связей в ω -цепи по сравнению со стандартным значением (1,54 Å). Этот эффект, увеличивающийся к концу цепочки, присущ молекулам линейного типа и вызван анизотропией тепловых колебаний атомов [15].

Таблица 3

Координаты атомов в молекуле (III) ($\times 10^3$)

Атом	x/a	y/b	z/c	Атом	x/a	y/b	z/c
C1	476(1)	585(1)	-283(1)	C22	1010(2)	509(1)	491(1)
C2	592(1)	535(1)	-216(1)	C23	1052(2)	554(2)	322(2)
C3	517(1)	395(1)	-229(1)	C24	940(2)	588(2)	362(1)
C4	435(1)	355(1)	-352(1)	O1	432(2)	833(4)	-447(4)
C5	408(1)	480(1)	-384(1)	O2	312(2)	774(2)	-306(2)
C6	334(3)	896(4)	-500(1)	O3	347(1)	491(1)	-475(1)
C7	406(2)	773(1)	-354(1)	O4	618(1)	322(1)	-206(1)
C8	522(1)	716(1)	-317(1)	O5	502(1)	188(1)	-100(1)
C9	642(1)	602(1)	-092(1)	O6	932(1)	682(1)	126(1)
C10	770(1)	669(1)	-048(1)	O7	836(1)	581(1)	260(1)
C11	822(1)	736(1)	074(1)	O1'	439(3)	861(7)	-415(7)
C12	884(1)	879(1)	090(1)	O2'	286(6)	735(7)	-346(7)
C13	928(1)	950(1)	215(1)	O5'	572(5)	266(5)	-043(4)
C14	999(2)	1088(3)	232(2)	C6'	316(4)	926(4)	-449(7)
C15	1056(3)	1160(3)	352(2)	C14'	968(9)	1086(7)	235(7)
C16	1132(4)	1113(4)	429(3)	C15'	944(8)	1162(6)	355(6)
C17	565(2)	194(2)	-194(2)	C16'	1054(9)	1119(7)	430(7)
C18	691(3)	136(3)	-173(3)	C17'	647(7)	291(6)	-096(6)
C19	731(2)	177(2)	-041(3)	C18'	735(9)	176(8)	-123(9)
C20	601(2)	197(2)	003(2)	C19'	642(8)	070(8)	-141(6)
C21	886(1)	564(1)	156(1)	C20'	533(8)	118(7)	091(7)

Аналогично простагландинам молекула эфира (III) имеет *транс*-присоединение α - и ω -цепи с торсионным углом C8—C1—C2—C9, равным 75,7°.

Циклопентановый фрагмент имеет конформацию конверта, атом C2 отклонен от средней плоскости ($\pm 0,008$ Å) остальных четырех атомов на 0,65 Å (0,54 Å в простагландине E₁ [16]). В отличие от молекулы простагландина E₁, фактически плоской ($\pm 0,7$ Å) и имеющей параллельное расположение α - и ω -цепей, молекула (III) менее планарна ($\pm 1,4$ Å), а укороченная α -цепь и ω -цепь разведены под углом, близким к 90°. Двугранный угол между средними плоскостями циклопентанового кольца и α -цепочки равен 80,9°. ω -Цепь имеет вытянутую конформацию, но не повторяет в точности ее ход в простагландине E₁ [16]. Если в последнем конформация ω -цепи характеризуется *gosh*-расположением связей C10—C11 и C12—C13 и *транс*-расположением C13—C14 и C15—C16, то в диэфире (III) — наоборот, *транс*- и *gosh*-расположением соответственно. Такое различие, по-видимому, связано с отсутствием в кетозфире (III) межцепочечных дисперсионных взаимодействий, стабилизирующих шпильчатую конформацию простагландинов, ввиду сильного укорочения α -цепи в кетозфире (III).

Таким образом, впервые синтезирован кристаллический близкий предшественник простагландинов γ -кетозфирного типа, по своей структуре позволяющий моделировать 8,12-изомеризацию простаноидов E-ряда, а также исследовать влияние пространственного экранирования 11-гидроксильной функции на реакционную способность диастереомеров.

Экспериментальная часть

2,3-Дигидрофуран очищали перегонкой над гидридом кальция при 54—55° С.

Контроль за ходом реакции фуранилирования осуществляли ТСХ на пластинках силуфол UV₂₅₄ и с помощью ВЭЖХ.

Для хроматографических исследований использовали жидкостный хроматограф (Du Pont, Model 8800), снабженный рефрактометрическим детектором (Du Pont), колонку длиной 250 мм, внутренним диаметром 4,6 мм, заполненную сорбентом Zorbax-Sil с размером частиц 6 мкм. Подвижной фазой служил раствор диоксана в гексане (1 : 7). В приведенных условиях хроматографирования относительные времена удерживания диастереомеров (IIIa) и (IIIб) составляют соответственно 1,0 и 1,07.

Для препаративного выделения диастереомеров (IIIa) и (IIIб) использовали колонку длиной 250 мм, внутренним диаметром 21,2 мм. Сорбент и состав подвижной фазы такие же, как в аналитическом варианте. Температуры плавления определяли на микроприборе «Voëtius».

Масс-спектр снимали на приборе АЕИМС-50 при ионизирующем напряжении 70 В. Спектр ¹H-ЯМР снят на спектрометре WM-360 в дейтерохлороформе, в качестве внутреннего стандарта использовали гексаметилдисулfoxан.

Метилловый эфир 3 α -тетрагидрофуранилокси-5-оксо-2 β -(3 α -тетрагидрофуранилокси-транс-1-октенил)циклопентан-1 α -уксусной кислоты (III) (типовая методика). К 1 ммоль моно-Thf-кетозфира (II), растворенного в 5 мл бензола, добавляли при перемешивании 5 ммоль *n*-толуолсульfoxикислоты и 1,5 ммоль 2,3-дигидрофурана. Смесь продолжали перемешивать 15 мин, затем промывали водой и сушили над MgSO₄, фильтровали и отгоняли бензол в вакууме при температуре не выше 40° С. Остаток (желтое масло) заливали 5 мл гептана (или гексана), перемешивали 5—15 мин при 20° С до начала выпадения осадка и оставляли на 18—24 ч при —5° С. Осадок отфильтровывали, промывали гептаном (или гексаном), отжимали на фильтре, сушили в вакууме. Конечный продукт получали в виде кристаллов желтоватого цвета с выходом 69—75%.

R_f (II) 0,29, R_f (III) 0,69 (этилацетат — гексан, 1 : 1). Масс-спектр (III) (m/z (I , %)): 280 (17) (M — Thf-OH — DHF), 263 (21) (M — Thf-OH — ThfO), 262 (17) (M — 2Thf-OH), 231 (40) (M — 2Thf-OH — OCH₃), 209 (80) (M — Thf-OH — DHF — C₅H₁₁), 181 (51), 149 (100).

¹H-ЯМР (δ , м. д., CDCl₃): 0,87 (3H, CH₃), 3,63 (3H, COOCH₃), 5,23 (1H, α -H в ThF), 5,38—5,62 (2H, CH=CH).

Кристаллы (III) состава C₂₄H₃₈O₇ триклинные: a 10,276(2), b 10,866(2), c 11,954(2) Å, α 97,78(1), β 100,60(1), γ 102,56(1)°, V 1259,1(4) Å³, M 438,6, $d_{\text{выч}}$ 1,16 г·см⁻³, μ (CuK α) 6,9 см⁻¹, Z 2, пространственная группа P1, F_{000} 476. Интегральные интенсивности 3515 независимых отражений измерены на дифрактометре Syntex-P2₁ (США) (Cu K α -излучение, графитовый монохроматор, $\theta/2\theta$ -сканирование, $2\theta_{\text{max}}$ 135°). В расчетах использовано 2733 отражения с $I \geq 2\sigma_I$. Структура расшифрована прямым методом и уточнена методом наименьших квадратов в анизотропном приближении до $R = 0,11$. Координаты неводородных атомов даны в табл. 3 (штрихами обозначены атомы диастереомера (IIIa)). Стандартные отклонения меж-атомных расстояний и валентных углов для диастереомера (IIIб) не превышают 0,02 Å и 1° соответственно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Subramaniam C. S., Thomas P. J., Mandapur V. R., Chadha M. S. Indian J. Chem., 1978, v. 16, B, № 9, p. 840—841.
2. Shono T., Hamaguchi H., Aoki K. Chem. Lett., 1977, № 9, p. 1053—1056.
3. Szantay C., Novak L. Synthesis of prostaglandins. Recent developments in the chemistry of natural carbon compounds. Budapest: Akad. Kiado, 1978, v. VIII.
4. Newton R. F., Roberts S. M., Taylor R. J. K. Synthesis, 1984, № 6, p. 449—478.
5. Pike J. E., Lincoln F. H., Schneider W. P. J. Org. Chem., 1969, v. 34, № 11, p. 3552—3557.
6. Daniels E. G., Krueger W. C., Kupicki F. P., Pike J. E., Schneider W. P. J. Amer. Chem. Soc., 1968, v. 90, № 21, p. 5894—5895.
7. Фрейманис Я. Ф., Кориц В. Р., Соколов Г. П., Шату В. Д., Сахартова О. В., Розите С. Х., Гагарс М. П., Симомян С. П., Фридманис Ю. Э., Туровский И. В. Журн. орган. химии, 1984, т. 20, вып. 10, с. 2129—2136.
8. Соколов Г. П., Кориц В. Р., Фрейманис Я. Ф. Журн. орган. химии, 1984, т. 20, вып. 4, с. 683—690.
9. Кориц В. Р., Соколов Г. П., Фрейманис Я. Ф., Сахартова О. В., Милман И. А., Флейшер М. Б., Глезер В. Т., Мишнев А. Ф., Блейделис Я. Я. Журн. орган. химии, 1985, т. 21, вып. 2, с. 305—313.
10. Sosnovsky G. J. Org. Chem., 1960, v. 25, № 3, p. 874—879.
11. Lawesson S. O., Berglund C. Acta chem. scand., 1960, v. 14, № 8, p. 1856—1858.
12. Sosnovsky G. Tetrahedron, 1961, v. 13, № 4, p. 241—246.
13. Elial E. L., Nowak B. E., Daignault R. A., Badding V. G. J. Org. Chem., 1965, v. 30, № 7, p. 2441—2447.
14. Kruse C. G., Broekhof N. L., van der Gen A. Tetrahedron Lett., 1976, № 20, p. 1725—1728.
15. Busing W. R., Levy H. A. Acta crystallogr., 1964, v. 17, № 2, p. 142—146.
16. Spek A. L. Acta crystallogr., 1977, v. 33, № 3, p. 816—824.

Поступила в редакцию
31.V.1985

После доработки
30.VIII.1985

SYNTHESIS OF METHYL 3 α -TETRAHYDROFURANYLOXY-5-OXO-2 β - (3 α -TETRAHYDROFURANYLOXY-TRANS-1-OCTENYL)CYCLOPENTAN- 1 α -ACETATE AND ITS X-RAY ANALYSIS

KUDRYASHOVA V. V., MISHNEV A. F., DIKOVSKAYA K. I.,
FREIMANIS J. F., BLEIDELIS J. J., SAKHARTOVA O. V.

Institute of Organic Synthesis, Academy of Sciences of the Latvian SSR, Riga

A procedure for preparing of methyl 3 α -tetrahydrofuranlyoxy-5-oxo-2 β -(3 α -tetrahydrofuranlyoxy-trans-1-octenyl)cyclopentan-1 α -acetate from the corresponding 3 α -hydroxy ketoester by treating it with 2,3-dihydrofuran in the presence of *p*-toluenesulphonic acid is described. The target product is a mixture of two crystalline diastereomers with respect to the chiral center of the tetrahydrofuranly group. Its spatial structure is examined by X-ray analysis.