



УДК 577.175.859'17 : 543.422.25

СИНТЕЗ И АНТИАГРЕГАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ АНАЛОГОВ ПРОСТАЦИКЛИНА

III*. ПРЯМОЙ СИНТЕЗ 15-ФТОР-13,14-ДИДЕГИДРОКАРБАЦИКЛИНА

*Лопп М. И., Бергманн М. А., Безуглов В. В.,**
*Вяллияэ Т. Б.,** Лопп А. Х., Лилле Ю. Э.*

Институт химии Академии наук ЭССР, Таллин;
Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина
Академии наук СССР, Москва;

*** Институт химической и биологической физики*
Академии наук ЭССР, Таллин

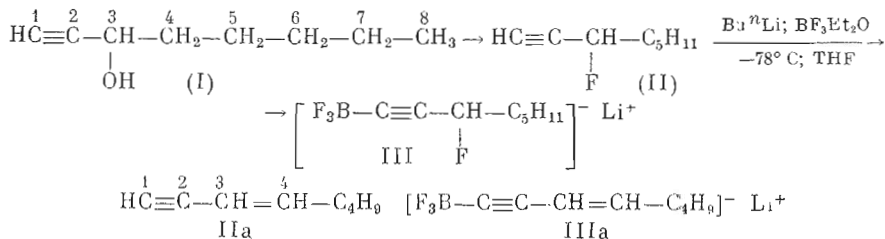
15-Фтор-13,14-дидегидрокарбациклин синтезирован из 2,3-эпоксидибцикло[3,3,0]-октан-7-ена с использованием фторсодержащего боратного реагента. Полученные соединения охарактеризованы с помощью ^{13}C -ЯМР-спектроскопии. Антиагрегационная активность 15-фтор-13,14-дидегидрокарбациклина составила $2 \cdot 10^{-4}$ от активности соответствующего карбациклина.

Одно из направлений модификации простагландинов составляет введение атомов фтора в различные положения скелета или вместо имеющихся функциональных групп [2—7]. Ряд фторсодержащих аналогов простаноидов обладает сильным и достаточно избирательным биологическим действием [8].

Метод введения в простагландины атома фтора вместо гидроксильной группы требует обычно селективной защиты оставшихся ОН-функций (что является отнюдь не простой проблемой), а также этерификации карбоксильной группы [5]. В настоящей работе осуществлен прямой и короткий синтез 15-фтор-13,14-дидегидрокарбациклина исходя из известных простагландиновых синтонов и фторсодержащего фрагмента алкильной боковой цепи.

Ранее показано, что алкинидборатные реагенты с успехом применены в синтезе целого ряда аналогов простагландинов и простациклина [9—11]. Теперь нами найдено, что 3-фтор-1-октин (II), полученный из 1-октин-3-ола (I), достаточно стабилен для образования алкинидбората (III).

Схема 1



1-Октин-3-ол (I) действием диметиламинотрифторсульфурана в модифицированных условиях Марковского [12] превращали в 3-фтор-1-октин (II), который после перегонки содержал 20—30% 1-октин-3-ена (IIa).

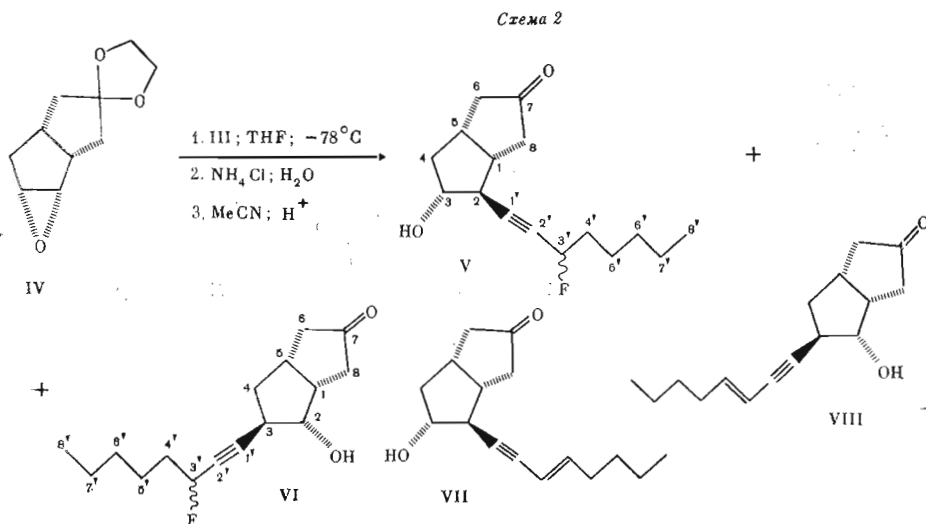
Алкинидборат (III), полученный из фтороктина (II), гладко реагирует с эпоксидным синтоном синтеза карбациклина (IV) по методике [13], давая

* Сообщение I см. [1].

Данные спектров ^{13}C -ЯМР соединений (II), (IIa), (V)–(VIII) (δ , м. д., CDCl_3)

Номер атома углерода	(II)		(IIa)		(V)		(VI)		(VII)		(VIII)	
	δ	J_{CF}	δ	J_{CF}	δ	J_{CF}	δ	J_{CF}	δ	J_{CF}	δ	J_{CF}
1	—	—	—	—	46,3	—	43,3	—	47,2	—	43,2	—
2	—	—	—	—	44,8	—	78,8	—	45,1	—	79,2	—
3	—	—	—	—	79,0	—	36,4	—	79,2	—	35,9	—
4	—	—	—	—	41,1	—	38,0	—	41,1	—	38,4	—
5	—	—	—	—	35,8	—	38,8	—	35,7	—	39,7	—
6	—	—	—	—	45,4	—	45,9	—	45,7	—	46,0	—
7	—	—	—	—	219,0	—	220,8	—	219,6	—	220,8	—
8	—	—	—	—	43,5	—	38,0	—	43,5	—	37,9	—
1'	86,2	9,8	81,4	—	88,7	8,8	89,6	10,1	93,6	—	94,5	—
2'	80,8	22,0	80,7	—	79,9	26,4	79,3	26,4	80,0	—	79,5	—
3'	82,5	168,5	108,4	—	83,01	166,0	83,07	166,0	108,9	—	109,0	—
4'	36,0	22,0	146,1	—	36,1	22,6	36,2	22,6	143,8	—	143,5	—
5'	24,3	7,3	30,1	—	24,2	—	24,2	—	29,6	—	29,8	—
6'	31,6	—	31,1	—	31,3	—	31,3	—	31,0	—	31,0	—
7'	22,6	—	22,4	—	22,5	—	22,5	—	22,3	—	22,3	—
8'	14,0	—	14,0	—	13,9	—	14,0	—	13,9	—	13,9	—

региоизомерные фторкетолы (V) и (VI) в соотношении 1 : 1, разделение которых на силикагеле не представляет трудностей. Так же хорошо отделяются от основных продуктов реакции побочные дефторированные кетолы (VII) и (VIII), образующиеся из примесного октиненбората (IIa) (схема 2) или в ходе реакции.



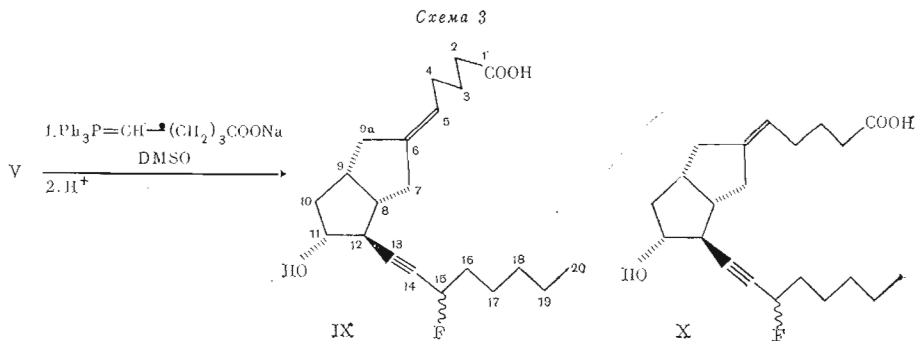
Структура соединений (II), (V–VIII) подтверждена спектрами ^{13}C -ЯМР (табл. 1).

Отнесение химических сдвигов ядер ^{13}C соединения (II) на основе химических сдвигов 1-октина [14] и констант спин-спинового взаимодействия (KCCB) $^n J_{\text{CF}}$ ($n = 1, 2, 3$) не представляет трудностей. Таким же образом, учитывая диамагнитный эффект тройной связи при α -углероде, отнесение линий в спектре ^{13}C -ЯМР инена (IIa) можно считать прямым.

Фторкетол (V) превращен в *E*- и *Z*-изомеры 15-фтор-13,14-дидегидрокарбацклина (IX и X соответственно) реакцией Виттига в обычных условиях синтеза [15, 16]. Тут важно то обстоятельство, что в этих условиях (NaH , DMSO) не происходит существенного отщепления HF . Изомеры (IX) и (X) разделены на силикагеле. Их структура установлена методом ^{13}C -ЯМР (табл. 2).

Данные спектров ^{13}C -ЯМР соединений (IX) и (X) (δ , м. д., CDCl_3)

Номер атома углерода	(IX)		(X)	
	$\delta\alpha/\beta$	J_{CF}	$\delta\alpha/\beta$	J_{CF}
1	178,5	—	179,2	—
2	33,25	—	38,34	—
3	24,75	—	24,74	—
4	28,63	—	28,63	—
5	121,54/121,38	—	121,34/121,18	—
6	141,89/142,22	—	141,95/142,19	—
7	35,49/35,59	—	33,3	—
8	46,75/46,99	—	47,42/47,52	—
9	37,91	—	37,12/36,96	—
9 α	38,77	—	40,45/40,32	—
10	41,14/41,01	—	40,75/40,86	—
11	78,12/78,34	—	78,13/78,27	—
12	45,08/45,20	—	45,74/45,90	—
13	89,83	9	89,7	9
14	78,90	26,2	78,90	26
15	83,20	166,4	83,16	165,1
16	36,25	23,3	36,17	22,6
17	24,28	5,1	24,23	5
18	31,29	—	31,23	—
19	22,49	—	24,46	—
20	13,95	—	13,92	—



Определение структуры и конфигурации полупродуктов (V) и (VIII) произведено на основании ранее известных ЯМР-характеристик аналогичных 3'-гидроксипроизводных [40] и соединений (II) и (IIa).

С учетом различий в замещении при С15 хим. сдвиги конечных продуктов (IX) и (X) хорошо совпадают с хим. сдвигами 15-гидроксианалогов [10]. Сделанные отнесения всех фторпроизводных, т. е. соединений (II), (V), (IX) и (X), подтверждаются величинами K_{CCF} , причем, как и следовало ожидать [47], $^1J_{\text{CF}} \gg ^2J_{\text{CF}} > ^3J_{\text{CF}}$.

Отметим, что отнесение хим. сдвигов углеродов 15 α (15S)- и 15 β (15R)-диастереомеров (IX) и (X) в табл. 2 приведено условно, так как сигналы углеродов С13 — С16 в спектрах ^{13}C -ЯМР не расщеплены.

Антиагрегационные свойства аналогов (IX) и (X) определены *in vitro* на обогащенной тромбоцитами плазме крови кролика [1, 18]. Величина концентрации 50% ингибирования ADP-индуцированной агрегации тромбоцитов (IC_{50}) составила для *E*-изомера более 300 мкМ. Известно, что антиагрегационная активность 13,14-дидегидрокарбацклина выше активности карбацклина (IC_{50} в пределах $31 \cdot 10^{-3}$ мкМ) [19]. Полученные в настоящей работе данные о том, что 13,14-дидегидро-15-фтор-карбацклин (IX) приблизительно в 2000 раз менее активен, чем соответствующее 15-гидроксисоединение, указывают на существенную роль 15-ОН-группы в проявлении карбацклином антиагрегационной активности.

Авторы выражают благодарность В. Е. Пашиннику, В. И. Товстенко и Л. Н. Марковскому за предоставление диметиламинотрифторсульфурана.

Экспериментальная часть

Спектры ^{13}C -ЯМР снимали на спектрометре AM-500 (Bruker, ФРГ) в CDCl_3 при комнатной температуре. Хим. сдвиги ^{13}C определяли с использованием тетраметилсилана в качестве внутреннего стандарта (табл. 1 и 2). ТСХ проводили на пластинках с силикагелем Kieselgel 60F₂₅₄ (Merck), вещества обнаруживали фосфономolibденовой кислотой в этаноле. Продукты синтеза разделяли колоночной хроматографией на силикагеле L 40/100 мм (Chemapol).

Синтезы с использованием металлоорганических реагентов проводили в атмосфере аргона. Для синтезов использовали абсолютные сольвенты: тетрагидрофуран (THF) и диэтиловый эфир перегоняли над LiAlH_4 , *n*-гексан — над металлическим натрием; диметилсульфоксид (DMSO) дважды перегоняли под вакуумом при 65°C над CaH_2 .

1-Октин-3-ол (I) готовили из 1-гексаналя реакцией с $\text{HC}\equiv\text{CMgBr}$ по методу [20]. Этиленкеталь эндо-2,3-эпоксидбицикло[3,3,0]октан-7-она (IV) получали по методике [21]. Способ определения антиагрегационной активности аналогов простагличина приведен в статьях [1, 18].

3-Фтор-1-октин (II). К суспензии сухого тонкорастертого NaF (2 г) в 15 мл абс. эфира при перемешивании в атмосфере аргона прибавляли 3,65 г (27,4 ммоль) диметиламинотрифторсульфурана и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и при интенсивном перемешивании прибавляли по каплям раствор 3,46 г (27 ммоль) 1-октин-3-ола (I) в 5 мл эфира. По окончании прибавления спирта (20 мин) смесь перемешивали при 0°C еще 0,5 ч и осторожно выливали в насыщенный охлажденный водный раствор NaHCO_3 . Эфирный слой отделяли, водный экстрагировали эфиром (2×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaCl , сушили Na_2SO_4 и фильтровали через безводную окись алюминия. Эфир отгоняли, остаток перегоняли. Получили 2,5 г (71%) 3-фтор-1-октина (II) в виде бесцветной прозрачной жидкости (т. кип. $12-123^\circ\text{C}$), которая, по данным ГЖХ, содержит 82% целевого продукта.

2-Экзо(3'-фтор-1'-октинил)-3-эндо-гидроксидицикло[3,3,0]октан-7-он (V) и 2-эндо-гидрокси-3-экзо(3'-фтор-1'-октинил)бицикло[3,3,0]октан-7-он (VI). К раствору 425 мг 3-фтор-1-октина (II) в 4 мл THF при -78°C в аргоно добавляли 2,1 мл 1,46 н. раствора *n*-бутиллития в гексане, перемешивали 10 мин, добавляли раствор 0,4 мл $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (Fluka) в 0,5 мл THF и перемешивали еще 10 мин. К полученному реагенту (III) добавляли 400 мг этиленкетала 2,3-эндо-эпоксидбицикло[3,3,0]октан-7-она (IV) в 2,4 мл THF. Реакционную смесь перемешивали 30 мин при -78°C и гидролизировали 5 мл насыщенного раствора NH_4Cl . После добавления 10 мл раствора NaCl продукт экстрагировали этилацетатом, вытяжку промывали 9% раствором NaHCO_3 , NaCl и сушили Na_2SO_4 .

После отгонки растворителей остаток (743 мг) растворяли в 22 мл ацетонитрила, добавляли 9 мл H_2O и 1 мл H_2SO_4 , перемешивали 4 ч, затем нейтрализовали 9% раствором NaHCO_3 , ацетонитрил отгоняли и водный раствор экстрагировали этилацетатом, вытяжку промывали насыщенным раствором NaCl и сушили Na_2SO_4 . После отгонки этилацетата продукты синтеза разделяли колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесь гексан — этилацетат, 2 : 1. Получили (по порядку выхода с колонки) 12 мг эфина (VIII) (R_f 0,54; гексан — этилацетат, 1 : 1), 215 мг «регно»-изомера (VI) (R_f 0,47), 10 мг синна (VII) (R_f 0,4) и 217 мг изомера (V) (R_f 0,33). Общий выход фторсодержащих соединений (V) и (VI) составил 74%.

5Е-6а-Карба-15-фтор-13,14-дидегидропростагличин I₂ (IX) и 5Z-6а-карба-15-фтор-13,14-дидегидропростагличин I₂ (X). Суспензию из 202 мг (4,8 ммоль) 57% дисперсного NaN в минеральном масле (Fluka) промывали трижды под аргоном *n*-гексаном, остаток упаривали досуха, добавляли 4,5 мл DMSO. Смесь перемешивали 1 ч при $65-70^\circ\text{C}$ и охлаждали до 20°C . При перемешивании добавляли 1,0 г (2,4 ммоль) 4-карбокситетрафенилфосфонийбромид. Реакционную смесь темно-красного цвета перемешивали 30 мин при 20°C . Затем добавляли раствор 133 мг кетона (V) в 2 мл THF, смесь перемешивали 24 ч и гидролизировали водой. Раствор подкисляли 1 н. раствором NaHSO_4 до pH 3 и экстрагировали эфиром. Эфирные вытяжки объединяли, подкисляли 1 н. раствором NaHSO_4 до pH 3 и снова экстрагировали эфиром. Эфирные вытяжки сушили Na_2SO_4 , растворитель удаляли. E- и Z-Изомеры разделяли и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гексан — этилацетат — изопропанол, 3 : 1 : 0,05. Получили 15 мг соединения (X) (R_f 0,29; трижды элюирован) и 54 мг соединения (IX) (R_f 0,2; трижды элюирован). Общий выход 28%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lonn M. H., Myraus A. H., Parvee O. B., Vajlmaz T. K., Lonn A. X., Luulae Ю. Э. // Биоорган. химия. 1988. Т. 14. № 2. С. 222—231.
2. Barnette W. E. // CRC Crit. Rev. Biochem. 1984. V. 15. № 3. P. 201—235.
3. Bannai K., Toru T., Oba T., Tanaka T., Okamura N., Vatanabe K., Hazato A., Kurozumi S. // Tetrahedron. 1983. V. 39. № 22. P. 3807—3818.

4. Djuric S. W., Garland R. B., Nysted L. N., Parro R., Plume G., Swenton L. // *J. Org. Chem.* 1987. V. 52. № 6. P. 978—990.
5. Безуглов В. В., Бергельсон Л. Д. // *Биооргани. химия*. 1979. Т. 5. № 10. С. 1531—1536.
6. Безуглов В. В., Серков И. В., Гафуров Р. Г., Бергельсон Л. Д. // *Докл. АН СССР*. 1984. Т. 277. № 6. С. 1400—1402.
7. Bezuglov V. V., Manevich E. M., Bergelson L. D., Ovchinnikov Y. A. // *Prostaglandins and cardiovascular diseases* / Eds Ozawa T., Yamada K., Yamamoto S. *Jap. Sci. Soc. Press*, 1986. P. 191—200.
8. Aristoff P. A. // *Advances in Prostaglandins, Tromboxanes and Leukotrienes Research*. V. 14 / Eds. Pike J. E., Morton D. R., Jr. N. Y.: Raven Press, 1985. P. 309—392.
9. Lopp M., Parve O., Lõhmus M., Müraus A., Pals A., Välimäe T., Lille Ü. // *Abstr. of Papers ESOC IV Aix-en-Provence (France)*, 1985. OC-29.
10. Парве О., Пальс А., Лõхмус М., Вялимяэ Т., Лале Л., Лопп М., Лилле Ю. // *Изв. АН ЭССР. Химия*. 1985. Т. 34. № 4. С. 285—291.
11. Lopp M. // *Proc. Acad. Sci. ESSR. Chemistry*. 1987. V. 36. № 3. P. 165—171.
12. Markovsky L. N., Pashinnik V. E., Kirsanov A. V. // *Synthesis*. 1973. № 12. P. 787.
13. Yamaguchi M., Hirao I. // *Tetrahedron Lett.* 1983. V. 24. № 4. P. 391—394.
14. Stothers J. B. *Carbon-13 NMR Spectroscopy*. N. Y.: Acad. Press, 1972. P. 85—90.
15. Greenwald R., Chaykovsky M., Corey E. J. // *J. Org. Chem.* 1963. V. 28. № 4. P. 1128—1129.
16. Corey E. J., Kwiatkowski G. T. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1966. № 23. V. 88. P. 5653—5656.
17. Marchand A. P. // *Methods in Stereochemical Analysis*. V. 1 / Ed. Marchand A. P. Deelfield Beach. Florida: Verlag Chemie International. 1982. P. 102—165.
18. Born G. V. R. // *Nature*. 1962. V. 194. № 4832. P. 927—929.
19. Ceserani R., Longiave D., Grossoni M., Bergamaschi H., Gandolji C., Mongelli N., Zuliani L. // *IRCS Med. Sci. Libr. Compend.* 1981. V. 9. № 4. P. 364.
20. Данилова Н. А., Мифтахов М. С., Лопп М. И., Лилле Ю. Э., Толстиков Г. А. // *Докл. АН СССР*. 1983. Т. 273. № 3. С. 620—622.
21. Cave R., Howard C. C., Klinkert G., Newton R. F., Reynolds D. P., Wadsworth A. H., Roberts S. // *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I*. 1979. № 12. P. 2954—2958.

Поступила в редакцию
25.XI.1987

SYNTHESIS AND ANTIAGGREGATION ACTIVITY OF PROSTACYCLIN ANALOGUES. II. A DIRECT SYNTHESIS OF 15-FLUORO-13,14-DEHYDROCARBACYCLIN

LOPP M., BERGMANN M., BEZUGLOV V.*,
VÄLIMÄE T.**, LOPP A., LILLE Ü.

Institute of Chemistry, Academy of Sciences of the Estonian SSR, Tallinn;
**M. M. Shemyakin Institute of Bioorganic Chemistry,*
*Academy of Sciences of the USSR, Moscow; **Institute of Chemical Physics and*
Biophysics,
Academy of Sciences of the Estonian SSR, Tallinn

E- and *Z*-isomers of 15-fluoro-13,14-dehydrocarbacyclin were synthesized starting from 2,3-epoxy-bicyclo[3.3.0]octan-6-one ethylene ketal with the use of 3-fluoro-1-octynylolithium-BF₃ reagent and Wittig condensation. The ratio of isomeric the oxirane opening reaction and Wittig olefinization products was in each case 1:1. The synthesized compounds were identified by ¹³C NMR spectra. The antiaggregating activity of 5*E*-isomer was 2·10⁻⁴ of the activity of corresponding 15-hydroxy compound, 5*Z*-isomer being even less active.