



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕДЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(11) 1003754

(61) Дополнительный к патенту -

(22) Заявлено 18.10.79 (21) 2837202/23-04

(23) Приоритет - (32) 18.10.78

(31) P2845770.7 (33) ФРГ

Опубликовано 07.03.83 Бюллетень № 9

Дата опубликования описания 07.03.83

(51) М. Кл.³

С 07 С 177/00//
А 61 К 31/557

(53) УДК 547.514.
.71.07(088.8)

(72) Авторы
изобретения

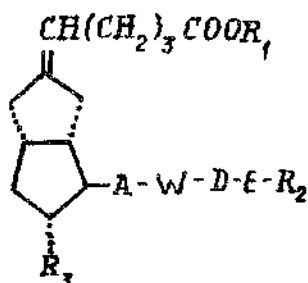
Иностранцы
Вернер Скубалла, Бернд Радюхель, Хельмут Форбрюгген,
Герда Маннесманн, Вольфганг Лозерт (ФРГ)
и Хорхе Казальс (Испания)

(71) Заявитель

Иностранная фирма
"Шеринг АГ"
(ФРГ)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ПРОСТАЦИКЛИНА
ИЛИ ИХ СОЛЕЙ

Изобретение относится к получе-
нию не описанных в литературе произ-
водных простациклина общей формулы

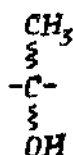


где R_1 - водород или низший алкил;

A - этилен, транс-винилен или

-C ≡ C-группа;

W - свободный или защищенный тет-
рагидропиранильной группой
оксиметиленовый радикал или
радикал



где гидроксил может находиться
в α-или β-положении;

D и E вместе - прямая связь,
или D - прямая или разветв-
ленная алкиленовая группа с
1-6 атомами углерода, незаме-
щенная или замещенная ато-
мом фтора;

E - группа -C ≡ C - или прямая
связь;

R_2 - алкил с 1-6 атомами углерода
или алкенил с 1-6 атомами уг-
лерода;

R_3 - гидроксил или тетрагидропира-
нилокси-группа,

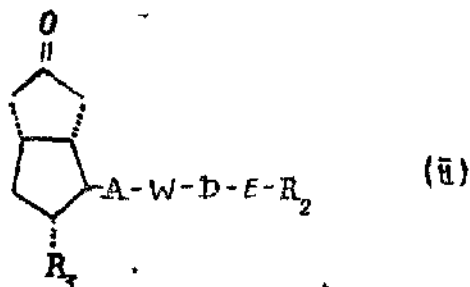
или их солей, обладающих фармаколо-
гической активностью.

Известен способ получения олефи-
нов с помощью реакции Виттига - вза-
имодействия карбонильных соединений
с илидами трифенилфосфония [1].

Цель изобретения - получение но-
вых фармакологически активных произ-
водных простациклина общей формулы I

или их солей, основанные на использовании известной реакции.

Поставленная цель достигается описываемым способом получения производных простаглицлина общей формулы I или их солей, заключающимся в том, что соединение общей формулы



где R_2 , R_3 , A, W, D, E имеют указанные значения, подвергают взаимодействию с реактивом Виттига формулы



а затем в любой последовательности разделяют на изомеры и/или освобождают защищенные оксигруппы, и/или этерифицируют свободную карбоксильную группу, или карбоновую кислоту переводят в соль с последующим выделением целевого продукта известными методами.

Взаимодействие соединения общей формулы II с реагентом Виттига формулы III, который получают из соответствующей соли фосфония с метансульфинилметилнатрием или метансульфинилметилкалием, трет-бутилатом калия в диметилсульфоксиде, проводят при 0-100°C, преимущественно при 20-80°C, в апротонном растворителе, преимущественно диметилсульфоксиде или диметилформамиде. Разделение полученных при этом олефинов, конфигурации Z и E проводят хроматографией на колонках или в тонком слое.

Омыление эфира простаглицлина проводят известными методами, например с основными катализаторами.

Карбоксисоединения превращают, например, с диазоуглеводородами известным способом. Этерификацию с диазоуглеводородами проводят, например раствором диазоуглеводорода в инертном растворителе, преимущественно в диэтиловом эфире, смешивают с карбоксисоединением в этом или в другом инертном растворителе, например, таком, как метилхлорид.

Предлагаемые соединения понижают давление крови и обладают бронхорасширяющим действием. Кроме того, они приемлемы для подавления тромбоцитарной агрегации.

Таким образом, новые простаглицлиновые производные общей формулы I являются ценными фармакологическими агентами. Их сравнение с соответствующими простаглицлинами показывает, что они обладают эффективностью в аналогичном спектре, повышенной специфичностью и, что важнее всего, значительно более длительным действием. В сравнении с PGI_2 они отличаются повышенной стойкостью. Новые простаглицлиновые аналоги общей формулы I обладают свойствами, типичными для простаглицлинов, в частности способностью понижать сопротивление периферических артериальных и коронарных сосудов, подавлять тромбоцитарную агрегацию, обеспечивать лизис сгустков, тромбоцитов, миокардиальную цитозащиту, а значит способностью понижать системное давление крови без одновременного уменьшения минутного объема сердца, коронарной перфузии крови и ударного объема. Их можно использовать для профилактики и терапевтического лечения сердечной недостаточности, тромбоза коронарных сосудов, инфаркта миокарда, заболевания периферических сосудов, заболевания периферических артериальных сосудов, артериосклероза, тромбоза, при шоковой терапии, подавлении бронхоспазма, подавлении секреции желудочного сока и защиты клеток желудка, а также слизистой оболочки кишечника. Они обладают антиаллергическими свойствами, способностью уменьшать сопротивление легочных сосудов и давление крови в легких, усиливать кровяной поток в почках. Их применяют вместо гепарина и в качестве стимуляторов диализа гемофильтрации, для консервации кровяной плазмы, в особенности тромбоцитов, ослабления боли при родах, для лечения токсикоза беременности, улучшения мозгового кровообращения. Кроме этого, эти новые простаглицлиновые аналоги общей формулы I проявляют антипролиферативные свойства.

При внутривенном введении наркотизированным кроликам соединения общей формулы I дают по сравнению с PGF_2

более сильное и существенно более длительное снижение кровяного давления без влияния на другие гладкомышечные органы или функции органов.

Пример 1.

1а. (1S, 5R, 6S, 7R)-6-Бензилоксиметил-7-(тетрагидропиранил-2-ил-окси)-2-оксабицикло/3.3.0/октан-3-он.

Раствор 14,5 г (1S, 5R, 6S, 7R)-6-бензилоксиметил-7-окси-2-оксабицикло/3.3.0/октан-3-она, 6 мл дигидропирана и 40 мг п-толуолсульфокислоты в 300 мл абсолютного метилхлорида перемешивают 1 ч при 5°C. Затем разбавляют эфиром, встряхивают с 4%-ным раствором бикарбоната натрия, промывают водой до нейтрального значения pH, сушат сульфатом магния и упаривают в вакууме. Получают 21 г эфира тетрагидропирана в виде бесцветного масла. ИК-спектр: 2950, 2860, 1770, 1458 см⁻¹.

1б. (1S, 3SR, 5R, 6S, 7R)-6-Бензилоксиметил-3-окси-7-(тетрагидропиран-2-илокси)-2-оксабицикло/3.3.0/октан.

К раствору 21 г полученного по примеру 1а продукта в 940 мл абс. толуола прикапывают при -70°C в атмосфере аргона 160 мл 1,2 М раствора гидроксида диизобутилалюминия в толуоле. Перемешивают 30 мин при -70°C, по каплям смешивают с 5 мл изопропанола (можно нагреть до -10°C), смешивают с 70 мл воды, перемешивают 2 ч при комнатной температуре, фильтруют и упаривают в вакууме. Получают 20 г лактола в виде бесцветного масла. ИК-спектр: 3600, 3400 (шир); 2950, 2860, 1457 см⁻¹.

1в. (1S, 2R, 3S, 4R)-3-Бензилоксиметил-2-(проп-2-ен-1-ил)-4-(тетрагидропиран-2-илокси)-циклопентанол.

К раствору 26,8 г метилтрифенилфосфоний бромида в 75 мл абс. диметилсульфоксида (ДМСО) прикапывают при 15°C в атмосфере аргона 77 мл 1,04 М раствора метилсульфинилметилнатрия в ДМСО и перемешивают 1 ч при комнатной температуре. Затем добавляют раствор 7 г полученного по примеру 1б лактола в 50 мл абс. ДМСО и перемешивают 3 ч при комнатной температуре. Смешивают с 500 мл ледяной воды, четыре раза экстрагируют порциями по 200 мл смеси пентан-простой эфир (1:1) промывают органический экст-

ракт водой до нейтральной реакции, сушат сульфатом магния и упаривают в вакууме. Остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле с градиентным проявителем пентан-простой эфир. Получают 6,1 г циклопентанола в виде бесцветного масла. ИК-спектр: 3500, 2940, 2855, 920, 968, 998 см⁻¹.

1г. (1S, 2R, 3S, 4R)-Бензилоксиметил-2-(проп-2-ен-1-ил)-1-тозилокси-4-(тетрагидропиран-2-илокси)-циклопентан.

К раствору 12,5 г полученного по примеру 1в спирта в 26 мл пиридина добавляют 13,6 г п-толуолсульфонилхлорида и перемешивают 2 дня при комнатной температуре в атмосфере аргона. Затем смешивают с 6 мл ледяной воды, перемешивают 2 ч при комнатной температуре, разбавляют 0,6 л эфира и встряхивают последовательно с водой, очень холодным 4%-ным раствором серной кислоты, водой, 5%-ным раствором бикарбоната натрия и три раза с водой. Сушат сульфатом магния и упаривают в вакууме. Получают 17,3 г тозилата в виде бесцветного масла. ИК-спектр: 2950, 2863, 1600, 1365, 1175, 803 см⁻¹.

1д. (1R, 2R, 3S, 4R)-3-Бензилоксиметил-2-(проп-2-ен-1-ил)-4-тетрагидропиран-2-илокси)-циклопентанол.

К раствору 17 г полученного по примеру 1г тозилата в 500 мл ДМСО прибавляют 51 г нитрита калия и перемешивают 2,5 ч при 65°C в атмосфере аргона. Затем выливают в 20%-ный раствор хлорида натрия, экстрагируют 5x250 мл смесью пентан-эфир (1:1), трижды промывают органическую фазу 100 мл рассола, сушат сульфатом магния и упаривают в вакууме. После хроматографии остатка на силикагеле получают со смесью эфир-пентан (3:2) 7,8 г инертного спирта в виде бесцветного масла. ИК-спектр: 3600, 3450, 2950, 2864, 1000, 974, 918 см⁻¹.

1е. (1R, 2R, 3S, 4R)-3-Бензилоксиметил-2-(проп-2-ен-1-ил)-4-тетрагидропиран-2-илокси)-1-тозилоксициклопентан.

По аналогии с примером 1г получают из 6,8 г изготовленного по примеру 1д спирта, 9,5 г тозилата в виде бесцветного масла. ИК-спектр: 2950, 2863, 1645, 1602, 1375, 1177, 975, 910 см⁻¹.

1ж. (1S, 2S, 3S, 4R)-1-(бис-Этоксикарбонил)-метил-3-бензилоксиметил-2-(проп-2-ен-1-ил)-4-тетрагидропиран-2-илокси)-циклопентан.

К раствору 30,2 г диэтилового эфира малоновой кислоты в 125 мл трет-бутанола добавляют 10,6 г трет.-бутанола калия и перемешивают 1 ч при 60-80°C, затем добавляют раствор 9,5 г полученного по примеру 1 е тозилата в 45 мл трет.-бутанола и перемешивают 26 ч с обратным потоком в атмосфере аргона. Затем разбавляют эфиром, промывают водой до нейтрального значения pH, сушат сульфатом магния и упаривают в вакууме. Летучие компоненты отгоняют от остатка с помощью дистиллятора из кварцевого стекла при давлении 0,1 торр и 60-80°C. После хроматографической очистки на силикагеле со смесью пентан-уксусный эфир (4:1) получают 5,5 г указанного двойного эфира в виде бесцветного масла.

1з. (1R, 2S, 3S, 4R)-1-Этоксикарбонилметил-3-бензилоксиметил-2-(проп-2-ен-1-ил)-4-(тетрагидропиран-2-илокси)-циклопентан.

4,6 г полученного по предыдущему примеру двойного эфира, 1,06 г цианида натрия в 30 мл ДМСО перемешивают 20 ч при 150°C в атмосфере аргона, затем разбавляют 300 мл смеси эфир-пентан (1:1), трижды встряхивают с порциями по 50 мл воды и сушат сульфатом магния и упаривают в вакууме. После хроматографической очистки на силикагеле со смесью пентан-уксусный эфир (9:1) получают 2,8 г моноэфира в виде бесцветного масла. ИК-спектр: 2950, 2860, 1730, 1643, 973, 916 см⁻¹.

1и. (1R, 2S, 3S, 4R)-1-Этоксикарбонилметил-3-бензилоксиметил-2-формилметил-4-(тетрагидропиран-2-илокси)-циклопентан.

К раствору 2,5 г полученного по примеру 1з эфира в 31 мл тетрагидрофурана и 7,8 мл воды добавляют при 25°C раствор 16 мг четырехокси осмия в 2 мл тетрагидрофурана, затем в течение 45 мин смешивают по порциям с 3,2 г периодата натрия, перемешивают 30 мин при 25°C, фильтруют и разбавляют эфиром, затем один раз встряхивают с разбавленным раствором кислого сернистого натрия и промывают водой до нейтральной реакции. Су-

шат сульфатом магния и упаривают в вакууме. Получают 2,8 г альдегида в виде ярко-желтого масла. ИК-спектр: 2950, 2860, 2730, 1725, 970 см⁻¹.

1к. (1R, 2S, 3S, 4R)-1-Этоксикарбонилметил-3-бензилоксиметил-2-карбоксиметил-4-(тетрагидропиран-2-илокси)-циклопентан.

К раствору 2,5 г полученного по примеру 1и альдегида в 60 мл ацетона прикапывают при 5°C 2,5 мл реагента Джонса и перемешивают 45 мин при 5°C. Затем нейтрализуют избыточное количество реагента прикапыванием изопропанола, перемешивают 5 мин, разбавляют эфиром и промывают водой до нейтральной реакции, сушат сульфатом магния, упаривают в вакууме и остаток очищают методом колоночной хроматографии на силикагеле. Со смесью пентан-уксусный эфир (3:2) получают 1,9 г карбоновой кислоты в виде бесцветного масла. ИК-спектр: 3500 (шир), 2950, 2860, 1725, 970 см⁻¹.

1л. (1R, 2S, 3S, 4R)-1-Этоксикарбонилметил-3-бензилоксиметил-2-метоксикарбонил-4-(тетрагидропиран-2-илокси)-циклопентан.

К раствору 1,3 г полученной по примеру 1к кислоты в 30 мл метилена хлорида прикапывают при температуре ледяной бани 7 мл эфирного раствора диазометана, перемешивают 3 мин и упаривают в вакууме. Получают 1,3 г метилового эфира в виде бесцветного масла. ИК-спектр: 2958, 2860, 1731, 970 см⁻¹.

1м. (1R, 5S, 6S, 7R)-6-Бензилоксиметил-7-(тетрагидропиран-2-илокси)-бицикло[3.3.0]-октан-3-он.

Смесь 1,3 г полученного по примеру 1л двойного эфира и 3 г трет.-бутилата калия в 60 мл тетрагидрофурана перемешивают 3 ч при комнатной температуре в атмосфере аргона. Затем подкисляют 10%-ным раствором лимонной кислоты до pH 5, разбавляют простым эфиром и промывают водой до нейтральной реакции. Сушат сульфатом магния и упаривают в вакууме. Получают 1,2 г смеси стереоизомерных β-кетозэфиров.

Для декарбалкоксилирования сырой продукт растворяют в 24 мл ксилола, добавляют 2,4 г 1,4-дiazобикло-ло/2.2.2/ октана и перемешивают 4 ч при температуре бани 160°C в атмосфере аргона. Затем разбавляют эфиром, встряхивают последовательно с водой.

очень холодным 3%-ным раствором серной кислоты, раствором бикарбоната натрия и водой, сушат сульфатом магния и упаривают в вакууме. Получают 980 мг кетона в виде масла ярко-желтого цвета. ИК-спектр: 2935, 2860, 1735, 970 см^{-1} .

1н. (1R, 5S, 6S, 7R)-6-Бензилоксиметил-7-оксибицикло-/3.3.0/октан-3-он.

0,9 г полученного по примеру 1м кетона перемешивают 3 ч при 45°C с 17 мл смеси уксусная кислота-вода-тетрагидрофуран (65:35:10) и затем упаривают в вакууме. Остаток хромато-графически очищают на силикагеле. Со смесью пентан-уксусный эфир (3:2) получают 0,68 г спирта в виде бесцветного масла. ИК-спектр: 3540, 2860, 1739, 1095 см^{-1} .

1о. (1R, 5S, 6S, 7R)-7-Бензоилокси-6-бензилоксиметил-бицикло-/3.3.0/октан-3-он.

К раствору 0,55 г полученного по примеру 1г спирта в 4 мл пиридина добавляют 0,4 мл воды, перемешивают 2 ч, разбавляют эфиром, встряхивают последовательно с водой, 5%-ным раствором серной кислоты, водой, 4%-ным раствором бикарбоната натрия и трижды с водой. После сушки сульфатом магния упаривают в вакууме и получают 720 мг бензоата в виде бесцветного масла. ИК-спектр: 2945, 2860, 1739, 1602, 1588, 1276 см^{-1} .

1п. (1R, 5S, 6S, 7R)-7-Бензоилокси-6-оксиметил-бицикло-/3.3.0/октан-3-он.

Раствор 680 мг полученного по примеру 1с бензоата в 10 мл уксусного эфира и 0,5 мл ледяной уксусной кислоты смешивают с 120 мг палладия на угле (10%) и 8 ч встряхивают в атмосфере водорода. После фильтрации и упаривания раствора в вакууме получают 600 мг маслянистого сырого продукта, который хроматографически очищают на силикагеле со смесью пентан-уксусный эфир (1:1) и получают 395 мг очищенного спирта в виде бесцветного масла. ИК-спектр: 3500, 2945, 1739, 1712, 1602, 1588, 1278 см^{-1} .

1р. (1R, 5S, 6S, 7R)-3,3-Этилендиокси-7-бензоилокси-6-оксиметил-бицикло-/3.3.0/октан.

320 мг полученного по примеру 1п спирта, 0,5 мл этиленгликоля, 4 мг

л-толуолсульфокислоты и 10 мл бензола перемешивают 1,5 ч с водоотделителем при температуре кипения. Охлаждают, разбавляют эфиром, встряхивают один раз с 4%-ным раствором бикарбоната натрия, промывают водой до нейтральной реакции, сушат сульфатом магния и упаривают в вакууме. Получают 390 мг кетала в виде бесцветного масла. ИК-спектр: 3500, 2945, 2882, 1708, 1604, 1588, 1280, 928 см^{-1} .

1с. (1R, 5S, 6R, 7R)-3,3-Этилендиокси-7-бензоилокси-6-формил-бицикло-/3.3.0/октан.

К раствору 5,4 г реагента Коллинса в 63 мл абс. метиленхлорида прикапывают при перемешивании и 5°C раствор 1,03 г полученного по примеру 1р кетала в 32 мл. абс. метиленхлорида и перемешивают 20 мин при 5°C. Затем разбавляют эфиром, встряхивают трижды с раствором бикарбоната натрия, трижды с рассолом, сушат сульфатом магния и упаривают в вакууме при 25°C. Получают 840 мг альдегида в виде масла желтого цвета. ИК-спектр: 2960, 2730, 1720, 1603, 1588, 1275, 948 см^{-1} .

Пример 2.

5-[(E)-(1S, 5S, 6R, 7R)-7-Окси-6-[(E)-3-оксид-1-октенил]-бицикло-/3.3.0/октан-3-илиден]-пентановая кислота.

К раствору 3,04 г бромид 4-карбокситетрагидропиран-2-илфосфония в 6 мл высушенного диметилсульфоксида (ДМСО) прикапывают при 15°C в атмосфере аргона 12 мл 1,04 моль раствора метилсульфинилметилнатрия в ДМСО и перемешивают 30 мин при комнатной температуре. К красному раствору прикапывают раствор 495 мг (1R, 5S, 6R, 7R)-(тетрагидропиран-2-окси)-6-[(E)-(3S)-3-(тетрагидропиран-2-ил-окси)-1-октенил]-бицикло-/3.3.0/октан-3-она в 3 мл. абс. ДМСО и перемешивают 2 ч при 45°C. Реакционную смесь выливают в ледяную воду, подкисляют 10%-ным раствором лимонной кислоты до pH 4-5 и трижды экстрагируют метиленхлоридом. Органическую фазу встряхивают с рассолом, сушат сульфатом магния и упаривают в вакууме. После хроматографии остатка на силикагеле получают со смесью эфир-пентан (3:2) 462 мг олефина, который для снятия защитных групп перемешивают с 15 мл смеси уксусная кислота-вода-тет-

рагидрофуран (65:35:10) 20 ч при 25°C, упаривают в вакууме и остаток хроматографируют на силикагеле. Со смесью метиленхлорид-изопропанол (95:5) получают 65 мг 5-{(Z)-(1S, 5S, 6R, 7R)-7-окси-6-[(E)-(3S)-3-окси-1-октенил]-бицикло /3.3.0/октан-3-ил-иден]-пентановой кислоты (т.пл. 95°C), а также в качестве полярного компонента 103 мг основного соединения в виде бесцветного масла. ИК-спектр: 3600, 3450 (ширина), 2940, 2865, 1712, 1604, 975 см⁻¹.

Исходное вещество для названного соединения получают следующим образом.

2а. (1R, 5S, 6R, 7R)-3-Этилендиокси-7-бензоилокси-6-[(E)-3-окси-1-октенил]-бицикло/3.3.0/октан.

К суспензии 126 мг гидрида натрия (55%-ная суспензия в масле) в 11 мл абс. диметоксиэтана (ДМЭ) прикапывают при комнатной температуре раствор 664 мг 2-оксо-гептилфосфоновой кислоты диметилового эфира в 5,5 мл абс. ДМЭ, перемешивают 10 мин, добавляют 121 мг хлорида лития и перемешивают 2 ч при комнатной температуре в атмосфере аргона. Затем при -20°C смешивают с раствором 755 мг полученного по примеру 1ж альдегида в 11 мл ДМЭ (абс.) и перемешивают 2,5 ч при комнатной температуре в атмосфере аргона. Затем реакционную смесь выливают в 120 мл насыщенного раствора хлорида аммония, экстрагируют трижды эфиром, промывают органический экстракт водой до нейтральной среды, сушат сульфатом магния и упаривают в вакууме. Остаток хроматографически очищают на силикагеле. Со смесью эфир-пентан (1:1) получают 795 мг соединения в виде бесцветного масла. ИК-спектр: 2940, 2862, 1715, 1670, 1628, 1275, 979, 948 см⁻¹.

2б. (1R, 5S, 6R, 7R)-3,3-Этилендиокси-7-бензоилокси-6-[(E)-3-окси-1-октенил]-бицикло/3.3.0/октан.

К раствору 790 мг полученного по примеру 2а кетона в 24 мл метанола прибавляют при -40°C по порциям 420 мг боргидрида натрия и перемешивают 1 ч при -40°C в атмосфере аргона. Затем разбавляют эфиром, промывают водой до нейтральной реакции, сушат сульфатом магния и упаривают в вакууме.

С помощью колоночной хроматографии на силикагеле со смесью простой эфир-пентан (7:3) получают 245 мг основного соединения в виде бесцветного масла. В качестве полярного компонента получают 152 мг (1R, 5S, 6R, 7R)-3,3-этилендиокси-7-бензоилокси-6-[(E)-3-окси-1-октенил]-бицикло /3.3.0/октана. ИК-спектр: 3610, 3400 (ширина), 2940, 1715, 1604, 1588, 1279, 971, 948 см⁻¹.

2в. (1R, 5S, 6R, 7R)-3,3-Этилендиокси-7-окси-6-[(E)-3-окси-1-октенил]-бицикло/3.3.0/октан.

Смесь 500 мг полученного по примеру 2б α-спирта и 333 мг безводного карбоната калия в 35 мл метанола перемешивают 16 ч при комнатной температуре в атмосфере аргона. Затем концентрируют в вакууме, разбавляют эфиром и промывают рассолом до нейтральной реакции. Сушат сульфатом магния и упаривают в вакууме. Получают 495 мг основного соединения в виде бесцветного масла. ИК-спектр: 3600, 3450 (шир.), 2940, 975, 948 см⁻¹.

2г. (1R, 5S, 6R, 7R)-7-Окси-6-[(E)-3-α-окси-1-октенил]-бицикло-/3.3.0/октан-3-он.

495 мг полученного по примеру 2в диола перемешивают 22 ч с 18 мл смеси уксусная кислота - тетрагидрофуран - вода (65:10:35). Затем упаривают при добавлении толуола в вакууме, остаток растворяют в метиленхлориде, дважды встряхивают с рассолом, сушат сульфатом магния и упаривают в вакууме. Остаток хроматографируют на силикагеле со смесью уксусный эфир-пентан (9:1). Получают 282 мг соединения в виде бесцветного масла. ИК-спектр: 3660, 3610, 2940, 2870, 1739, 973 см⁻¹.

2д. (1R, 5S, 6R, 7R)-7-(Тетрагидропиран-2-илокси)-6-[(E)-3-α-(тетрагидропиран-2-илокси)-1-октенил]-бицикло/3.3.0/-октан-3-он.

Раствор 260 мг полученного по примеру 2г кетона, 0,36 мл дигидропирана и 2,5 мг п-толуолсульфокислоты в 11 мл метиленхлорида перемешивают 20 мин при 5°C. Затем разбавляют эфиром, встряхивают с 4%-ным раствором бикарбоната натрия, промывают водой до нейтральной реакции, сушат сульфатом магния и упаривают в вакууме. Получают 490 мг бис-тетрагидропира-

нилового эфира, который без дальнейшей очистки используют в реакции Виттига. ИК-спектр: 2955, 2862, 1739, 970 см^{-1} .

Пример 3. 5-[(E)-(1S, 5S, 6R, 7R)-2-Окси-6-[(E)-4R, S)-3 α -окси-4-метил-1-октенил]-бицикло/3.3.0/октан-3-илиден]-пентановая кислота.

24 мл 1,04 мл раствора метилсульфинилметилнатрия в ДМСО прикапывают при 15°C в атмосфере аргона к 6,1 г бромид 4-карбоксибутилтрифенилфосфония в 12 мл абс. ДМСО и перемешивают 30 мин при комнатной температуре. К красному раствору прикапывают раствор 0,95 г (1R, 5S, 6R, 7R)-7-(тетрагидропиран-2-илокси)-6-[(E)-(4R, S)-4-метил-3 α -(тетрагидропиран-2-илокси)-1-октенил] бицикло/3.3.0/октан-3-она в 6 мл абс. ДМСО и перемешивают 2 ч при 45°C. Реакционную смесь выливают в ледяную воду, подкисляют 10%-ным раствором лимонной кислоты до pH 5 и трижды экстрагируют метиленхлоридом. Органический слой встряхивают с рассолом, сушат сульфатом магния и упаривают в вакууме. После хроматографирования остатка на силикагеле получают со смесью эфир-пентан (3:2) 0,89 г олефина, который для снятия защитных групп перемешивают с 28 мл смеси уксусная кислота-вода-тетрагидрофур (65:35:10). Упаривают в вакууме и остаток хроматографируют на силикагеле. Со смесью метиленхлорид-изопропанол (95:5) получают 142 мг 5-[(Z)-(1S, 5S, 6R, 7R)-7-окси-6-[(E)-(4RS)-3 α -окси-4-метил-1-октенил]-бицикло/3.3.0/октан-3-илиден]-пентановой кислоты, а также в качестве полярного компонента 230 мг основного соединения в виде бесцветного масла. ИК-спектр: 3610, 3440 (шир.), 2940, 2860, 1712, 976 см^{-1} .

Исходное вещество для приведенного основного соединения получают следующим образом.

3а. (1R, 5S, 6R, 7R)-3,3-Этилендиокси-7-бензоилокси-6-[(E)-(4RS)-4-метил-3-оксо-1-октенил]-бицикло/3.3.0/октан.

По аналогии с примером 2а получают из 1,5 г изготовленного по примеру 1ж альдегида и 1,3 г диметилового эфира 3-метил-2-оксогептанфосфоновой кислоты 1,62 г основного соединения в виде бесцветного масла.

ИК-спектр: 2940, 2860, 1715, 1672, 1628, 1275, 978, 948 см^{-1} .

3б. (1R, 5S, 6R, 7R)-3,3-Этилендиокси-7-бензоилокси-6-[(E)-(4RS)-3 α -окси-4-метил-1-октенил]-бицикло/3.3.0/октан.

К раствору 1,5 г полученного по примеру 3а кетона в 48 мл метанола добавляют при -40°C по порциям 850 мг боргидрида натрия и перемешивают 1 ч при -40°C в атмосфере аргона. Затем разбавляют эфиром, промывают водой до нейтральной реакции, сушат сульфатом магния и упаривают в вакууме. Разделением в хроматографической колонке на силикагеле получают со смесью эфир-пентан (7:3) 520 мг основного соединения (3 α -окси), а также в качестве полярного компонента 320 мг 3 β -окси квомера. ИК-спектр: 3600, 3420 (шир.), 2940, 1715, 1603, 1588, 1278, 972, 948 см^{-1} .

3в. (1R, 5S, 6R, 7R)-3,3-Этилендиокси-6-(E)-(4RS)-3 α -окси-4-метил-1-октенил]-бицикло/3.3.0/октан.

Смесь 510 мг полученного по примеру 3б α -спирта и 320 мг карбоната калия в 35 мл метанола перемешивают 18 ч при комнатной температуре в атмосфере аргона. Затем концентрируют в вакууме, разбавляют эфиром и промывают рассолом до нейтральной реакции. Сушат сульфатом магния и упаривают в вакууме. Получают 485 мг соединения в виде бесцветного масла. ИК-спектр: 3600, 3430 (ширина), 2945, 948 см^{-1} .

3г. (1R, 5S, 6R, 7R)-Окси-6-[(E)-(4RS)-3 α -окси-4-метил-1-октенил]-бицикло/3.3.0/октан-3-он.

По аналогии с примером 2г получают из 485 мг изготовленного по примеру 3в диода 295 мг соединения в виде масла. ИК-спектр: 3600, 3400 (ширина), 2940, 2865, 1740, 973 см^{-1} .

3д. (1R, 5S, 6R, 7R)-7-Тетрагидропиран-2-илокси)-6-[(E)-(4RS)-4-метил-3 α -(тетрагидропиран-2-илокси)-1-октенил]-бицикло/3.3.0/октан-3-он.

По аналогии с примером 2д получают из 280 мг изготовленного по примеру 3г кетона 460 мг бис-тетрагидропиранилового эфира, который без дальнейшей очистки используют в реакции Виттига. ИК-спектр: 2960, 2860, 1740, 972 см^{-1} .

Пример 4. 5-[(E)-(1S, 5S, 6R, 7R)-7-Окси-6-[(E)-(4RS)-4-фтор-

-3- α -окси-1-октенил]-бицикло/3.3.0/октан-3-илиден]-пентановая кислота.

К раствору 4,55 г бромида 4-карбосибутилтрифенилфосфония в 10 мл ДМСО (абс.) по каплям добавляют при 15°C в атмосфере аргона 8 мг 1,04 молярного раствора метилсульфинилметилнатрия в ДМСО и перемешивают 30 мин при комнатной температуре. К красному раствору по каплям добавляют раствор 745 мг (1R, 5S, 6R, 7R)-7-тетрагидропиран-2-илокси)-5-[(E)-(4RS)-4-фтор-3 α -(тетрагидропиран-2-илокси-1-октенил)]-бицикло/3.3.0/октан-3-она в 5 мл абс. ДМСО и перемешивают 2 ч при 45°C. Реакционную смесь выливают в ледяную воду, подкисляют 10%-ным раствором лимонной кислоты до pH 4-5 и трижды экстрагируют метиленхлоридом. Органическую фазу встряхивают с рассолом, сушат сульфатом магния и упаривают в вакууме. После хроматографии остатка на силикагеле со смесью эфир-пентан (3:2) получают 620 мг олефина, который для отщепления защитных групп перемешивают 20 ч при 25°C с 22 мл смеси уксусная кислота - вода - тетрагидрофуран (65:36:10).

Упаривают в вакууме и остаток хроматографируют в вакууме. Со смесью метиленхлорид-изопропанол (95:5) получают 122 мг 5-{(Z)-(1S, 5S, 6R, 7R)-7-окси-6-[(E)-(4RS)-4-фтор-3 α -окси-1-октенил]-бицикло/3.3.0/октан-3-илиден]-пентановой кислоты, а также в качестве полярного компонента 208 мг основного соединения в виде бесцветного масла. ИК-спектр: 3600, 3440 (шир.), 2945, 2860, 1713, 976 см⁻¹.

Исходное вещество для названного основного соединения получают следующим образом.

4а. (1R, 5S, 6R, 7S)-3,3-этилендиокси-7-бензоилокси-6-[(E)-(4RS)-4-фтор-3-окси-1-октенил]-бицикло/3.3.0/октан.

По аналогии с примером 2а получают из 765 мг приготовленного по примеру 1ж альдегида и 665 мг диметилового эфира 3-фтор-2-оксигептанфосфоновой кислоты 620 мг основного соединения в виде бесцветного масла. ИК-спектр: 2945, 2860, 1715, 1670, 1630, 1276, 979, 948 см⁻¹.

4б. (1R, 5S, 6R, 7R)-3,3-этилендиокси-7-бензоилокси-6-[(E)-(4RS)-

-4-фтор 3 α -окси-1-октенил]-бицикло/3.3.0/октан.

По аналогии с примером 2б получают из 410 мг изготовленного по примеру 4а кетона и 230 мг боргидрида натрия 146 мг основного соединения в виде бесцветного масла. ИК-спектр: 3600, 3410 (шир), 2945, 2865, 1715, 1604, 1590, 1278, 974, 948 см⁻¹.

4в. (1R, 5S, 6R, 7R)-3,3-этилендиокси-6-[(E)-(4RS)-фтор-3 α -окси-1-октенил]-бицикло/3.3.0/октан.

По аналогии с примером 2в получают из 525 мг изготовленного по примеру 4б α -спирта и 340 мг карбоната калия 490 мг основного соединения в виде масла. ИК-спектр: 3600, 3400 (шир.) 2950, 2865, 976, 948 см⁻¹.

4г. (1R, 5S, 6R, 7R)-7-окси-6-[(E)-(4RS)-4-фтор-3 α -окси-1-октенил]-бицикло/3.3.0/октан-3-он.

По аналогии с примером 2г получают из 470 мг изготовленного по примеру 4в диола 285 мг соединения в виде масла. ИК-спектр: 3600, 3420 (шир.), 2945, 2865, 2865, 1740, 975 см⁻¹.

4д. (1R, 5S, 6R, 7R)-7-(Тетрагидропиран-2-илокси)-6-[(E)-(4RS)-4-фтор-3-(тетрагидропиран-2-илокси)-1-октенил]-бицикло/3.3.0/октан-3-он.

По аналогии с примером 2д получают из 285 мг изготовленного по примеру 4г кетона 470 мг бистетрагидропиранилового эфира, который без последующей очистки используют в реакции Виттига. ИК-спектр: 2960, 2860, 1740, 975 см⁻¹.

Пример 5. 5-{(E)-(1S, 5S, 6R, 7R)-7-окси-6-[(E)-(3 α)-окси-4,4-метилтен-1-октенил]-бицикло/3.3.0/октан-3-илиден]-пентановая кислота.

36 мл 1,04 молярного раствора метилсульфинилметаннатрия в ДМСО при капывают при 15°C в атмосфере аргона к 9,2 г бромида 4-карбосибутилтрифенилфосфония в 20 мл. абс. ДМСО и перемешивают 30 мин при комнатной температуре. К красному раствору по каплям добавляют раствор 1,45 г (1R, 5S, 6R, 7R)-7-(тетрагидропиран-2-илокси)-6-[(E)-4,4-метилтен-3 α -(тетрагидропиран-2-илокси)-1-октенил]-бицикло/3.3.0/октан-3-она в 10 мл ДМСО и перемешивают 2 ч при 45°C. Реакционную смесь выливают в ледяную воду, подкисляют 10%-ным

раствором лимонной кислоты до pH 5 и трижды экстрагируют метиленхлоридом. Органический слой встряхивают с рассолом, сушат сульфатом магния и упаривают в вакууме. После хроматографирования остатка на силикагеле получают со смесью эфир-пентан (3:2) 1,38 г олефина продукта, который для отщепления защитных групп перемешивают с 35 мл смеси уксусная кислота-вода-тетрагидрофуран (65:35:10), упаривают в вакууме и остаток хроматографируют на силикагеле. Со смесью метиленхлорид-изопропанол (95:5) получают 210 мг 5-{(Z)-(1S, 5S, 6R, 7R)-7-окси-6-[(E)-3 α -окси-4,4-метилден-1-октенил]-бицикло/3.3.0/октан-3-илиден}-пентановой кислоты, а также в качестве полярного компонента 295 мг основного соединения в виде бесцветного масла. ИК-спектр: 3600, 3450 (шир.), 2946, 2865, 1712, 976 см⁻¹.

Исходное вещество для названного основного соединения получают следующим образом.

5а. (1R, 5S, 6R, 7R)-3,3-тилендиокси-7-бензоилокси-6-[(E)-4,4-метилден-3-оксо-1-октенил]-бицикло/3.3.0/октан.

По аналогии с примером 2а получают из 1,48 г изготовленного по примеру 1ж альдегида и 1,3 г диметилового эфира 3,3-метилден-2-оксогептанфосфоновой кислоты 1,55 г соединения в виде бесцветного масла. ИК-спектр: 2940, 2860, 1715, 1670, 1630, 1275, 978 см⁻¹.

5б. (1R, 5S, 6R, 7R)-3,3-этилендиокси-7-окси-6-[(E)-3 α -окси-4,4-метилден-1-октенил]-бицикло/3.3.0/октан.

По аналогии с примером 2б получают из 1,47 г изготовленного по примеру 5а кетона и 850 мг боргидрида натрия 510 мг соединения в виде бесцветного масла. ИК-спектр: 3600, 3400 (шир.), 2945, 2860, 1715, 1603, 1590, 1277, 973, 948 см⁻¹.

5в. (1R, 5S, 6R, 7R)-3,3-этилендиокси-7-окси-6-[(E)-3 α -окси-4,4-метилден-1-октенил]-бицикло/3.3.0/октан.

По аналогии с примером 2в получают из 490 мг изготовленного по примеру 5б α -спирта и 320 мг карбоната калия 470 мг соединения в виде бесцветного масла. ИК-спектр: 3600, 3400 (шир.), 2940, 2860, 976 см⁻¹.

5г. (1R, 5S, 6R, 7R)-7-окси-6-[(E)-3 α -окси-4,4-метилден-1-октенил]-бицикло/3.3.0/октан-3-он.

По аналогии с примером 2г из 470 мг изготовленного по примеру 5в диола получают 280 мг соединения в виде масла. ИК-спектр: 3600, 3400 (шир.), 2945, 2860, 1740, 974 см⁻¹.

5д. (1R, 5S, 6R, 7R)-7-(Тетрагидропиран-2-илокси)-6-[(E)-4,4-метилден-3 α -(тетрагидропиран-2-илокси)-1-октенил]-бицикло/3.3.0/октан-3-он.

По аналогии с примером 2д получают из 270 мг изготовленного по примеру 5г кетона 440 мг бистетрагидропиранилового эфира, который без дальнейшей очистки используют в реакции Виттига. ИК-спектр: 2960, 2860, 1739, 975 см⁻¹.

Пример 6. 5-{(E)-(1S, 5S, 6R, 7R)-7-окси-6-[(E)-3 α -окси-1-ноненил]-бицикло/3.3.0/октан-3-илиден}-пентановая кислота.

К раствору 3,34 г бромида 4-карбоксивбутилтрифенилфосфония в 6,5 мл абс. ДМСО добавляют по каплям при 15°C и в атмосфере аргона 13,2 мл 1,04 молярного раствора метиленсульфинилметилнатрия в ДМСО. Через 15 мин к этому раствору прикапывают раствор 500 мг (1R, 5S, 6R, 7R)-7-тетрагидропиран-2-илокси)-6-[(E)-3 α -(тетрагидропиран-2-илокси)-1-ноненил]-бицикло/3.3.0/октан-3-она в 3 мл абс. ДМСО и нагревают 2 ч до 40-45°C. Затем смесь выливают в ледяную воду, подкисляют лимонной кислотой до pH 5 и экстрагируют метиленхлоридом. Экстракт встряхивают с рассолом, сушат сульфатом магния и упаривают в вакууме. Остаток хроматографируют на силикагеле со смесью эфир-пентан и получают 435 мг масла желтого цвета, которое для отщепления защитных групп перемешивают с 15 мл смеси уксусная кислота-вода-тетрагидрофуран (65:35:10) в течение 16 ч при 40°C. После упаривания раствора остаток хроматографируют на силикагеле со смесью метиленхлорид-изопропанол (95:5). Получают 80 мг 5-{(Z)-(1S, 5S, 6R, 7R)-7-окси-6-[(E)-3 α -окси-1-ноненил]-бицикло/3.3.0/октан-илиден}-пентановой кислоты и в качестве полярного компонента 120 мг основного соединения в виде бесцветного вяз-

кого масла. ИК-спектр: 3600, 3455, (шир.), 2945, 2865, 1710, 978 см⁻¹.

Исходное вещество для основного соединения получают следующим образом.

6а. (1R, 5S, 6R, 7R)-3,3-этилендиокси-7-[(E)-3-оксо-1-ноненил]-бицикло/3.3.0/-октан.

252 мг гидрида натрия (55%) суспендируют в 25 мл абс. диметоксиэтана и прикапывают при 15°C 1,39 г диметилового эфира 2-оксо-октилфосфомовой кислоты в 10 мл диметоксиэтана. Перемешивают, 10 мин смешивают с 245 мг хлорида лития и прикапывают в течение 1 часа при -20°C раствор 1,51 г полученного по примеру 1ж альдегида в 25 мл абс. диметоксиэтана. Затем перемешивают 2 ч при 10-15°C, доводят до 250 мл насыщенным раствором хлорида аммония, многократно экстрагируют эфиром, промывают органический экстракт рассолом, сушат сульфатом магния и упаривают в вакууме. Остаток хроматографируют на силикагеле со смесью эфир-гексан. Получают 1,49 г названного кетона в виде масла. ИК-спектр: 2945, 2860, 1715, 1670, 1630, 1275, 978, 948 см⁻¹.

6б. (1R, 5S, 6R, 7R)-3,3-этилендиокси-7-бензилокси-6-[(E)-3-окси-1-ноненил]-бицикло/3.3.0/-октан.

К раствору 1,44 г полученного по примеру 6а кетона в 40 мл метанола добавляют при перемешивании и -40°C по порциям 800 мг боргидрида натрия, перемешивают 1 ч при -40°C, разбавляют 200 мл эфира, промывают рассолом, сушат сульфатом магния и упаривают в вакууме. Смесью эфирных спиртов разделяют с помощью хроматографии на силикагеле со смесью гексан-эфир. Получают в качестве неполярного компонента 576 мг искомого (3S)-спирта в виде масла, а также в качестве полярного компонента 490 мг (3R)-спирта, также в виде масла. ИК-спектр: 3600, 3400 (шир.), 2945, 1715, 1602, 1588, 1275, 975, 948 см⁻¹.

6в. (1R, 5S, 6R, 7R)-3,3-этилендиокси-7-окси-6-[(E)-3-окси-1-ноненил]-бицикло/3.3.0/-октан.

500 мг (3S)-спирта, полученного в примере 6б, перемешивают в 35 мл метанола с 315 мг карбоната калия 16 ч при 20°C. После концентрирования в вакууме разбавляют 200 мл

эфира, промывают водой до нейтрального значения pH, сушат сульфатом магния и упаривают в вакууме. Вещество без последующей очистки используют в следующей стадии опыта.

6г. (1R, 5S, 6R, 7R)-окси-[(E)-3-окси-1-ноненил]-бицикло/3.3.0/-октан-3-он.

Соединение, полученное в примере 6в, перемешивают 22 ч с 20 мл смеси уксусная кислота-вода-тетрагидрофуран (65:35:10), упаривают с добавлением толуола в вакууме и остаток хроматографируют на силикагеле со смесью уксусный эфир-гексан. Получают 270 мг названного кетона в виде масла. ИК-спектр: 3600, 2945, 2870, 1740, 975 см⁻¹. ИК-спектр: 3600, 2945, 2870, 1740, 975 см⁻¹.

6д. (1R, 5S, 6R, 7R)-7-(Тетрагидрофуран-2-илокси)-6-[(E)-3-окси-1-ноненил]-бицикло/3.3.0/-октан-3-он.

250 мг кетона, полученного в примере 6 г, в 10 мл метиленхлорида перемешивают с 0,35 мо дигидропирана и 2,5 мг п-толуолсульфокислоты в течение 30 мин при 0-5°C. Затем разбавляют 100 мл метиленхлорида, экстрагируют раствором бикарбоната натрия и рассолом, сушат сульфатом магния и упаривают в вакууме. Получают 475 мг бистетрагидропиранилового эфира в виде желтого масла. ИК-спектр: 2955, 2860, 1740, 972 см⁻¹.

Пример 7. 5-[(E)-(1S, 5S, 6R, 7R)-7-окси-6-[(E)-(4RS)-3-окси-4-метил-1-ноненил]-бицикло/3.3.0/-октан-3-илиден]-пентановая кислота.

По аналогии с примером 6 получают из 420 мг (1R, 5S, 6R, 7R)-7-тетрагидропиран-2-илокси)-6-[(E)-(4RS)-4-метил-3-окси-1-ноненил]-бицикло/3.3.0/-3-она 95 мг основного соединения и 85 мг 2-изомера 5-[(Z)-(1S, 5S, 6R, 7R)-7-окси-6-[(E)-(4RS)-3-окси-4-метил-1-ноненил]-бицикло/3.3.0/-октан-3-илиден]-пентановой кислоты. ИК-спектр: (E-изомер) 3600, 3450, (шир.), 2945, 2860, 1710, 978 см⁻¹.

Исходное вещество для исходного соединения получают следующим образом.

7а. (1R, 5S, 6R, 7R)-3,3-этилендиокси-7-бензоилокси-6-[(E)-4-метил-4-оксо-1-ноненил]-бицикло/3.3.0/-октан.

По аналогии с примером 6а получают из 2 г (1R, 5S, 6R, 7R)-3,3-этилендиокси-7-бензоилокси-6-формил-бицикло/3.3.0/-октана с диметиловым эфиром 3-метил-2-оксо-октилфосфоновой кислоты 2,01 г названного кетона в виде вязкого масла. ИК-спектр: 2950, 2860, 1715, 1670, 1630, 1602, 1275, 978, 948 см^{-1} .

7б. (1R, 5S, 6R, 7R)-3,3-этилендиокси-7-бензоилокси-6-[(E)-(4RS)-3-окси-4-метил-1-ноненил]-бицикло/3.3.0/-октан.

По аналогии с примером 6б получают из 1,95 г изготовленного по примеру 7а кетона 800 мг названного (3R)- α -спирта и в качестве полярного компонента 730 мг (3S)- β -спирта. ИК-спектр: 3600, 3400 (шир.), 2950, 1715, 1602, 1588, 1270, 978, 948 см^{-1} .

7в. (1R, 5S, 6R, 7R)-3,3-этилендиокси-7-окси-6-[(E)-(4RS)-3-окси-4-метил-1-ноненил]-бицикло/3.3.0/-октан.

По аналогии с примером 6в получают из 790 мг изготовленного по примеру 7б (3R)- α -спирта 750 мг названного диола в качестве сырья.

7г. (1R, 5S, 6R, 7R)-7-Окси-6-[(E)-(4RS)-3-окси-4-метил-1-ноненил]-бицикло/3.3.0/-октан-3-он.

По аналогии с примером 6г получают из 730 мг изготовленного по примеру 7в диола 420 мг названного кетона в виде бесцветного масла. ИК-спектр: 3600, 2950, 2870, 1740, 978 см^{-1} .

7д. (1R, 5S, 6R, 7R)-7-(Тетрагидропиран-2-илокси)-6-[(E)-(4RS)-4-метил-3- α -(тетрагидропиран-2-илокси-1-ноненил)-бицикло/3.3.0/-октан-3-он.

По аналогии с примером 6д получают из 700 мг изготовленного по примеру 7г кетона 950 мг названного бистетрагидропиранилового эфира в виде масла. ИК-спектр: 2950, 2860, 1740, 978 см^{-1} .

Пример 8.

5-[(E)-(1S, 5S, 6R, 7R)-7-Окси-6-[(E)-3-окси-4-фенил-1-бутенил]-бицикло/3.3.0/-октан-3-илиден]-пентановая кислота.

Раствор 2,21 г бромид 4-карбокси-бутилтрифенилфосфония в 5 мл абс. ДМСО смешивают при 15°C с 9,5 мл 1,04 М раствора метилсульфинил-метилнатрия в ДМСО. Через 15 мин добавляют 440 мг (1R, 5S, 6R, 7R)-7-

-(тетрагидропиран-2-илокси)-6-[(E)-4-фенил-3- α -(тетрагидрофуран-2-илокси)-1-бутенил]-бицикло/3.3.0/-октан-3-она, растворенного в 3 мл абс.

5 ДМСО, и перемешивают 2 ч при 50°C, затем выливают в ледяную воду, подкисляют лимонной кислотой до pH 4,5 и экстрагируют метиленхлоридом. Экстракт встряхивают с рассолом, сушат сульфатом магния и упаривают в вакууме. После очистки методом хроматографии на силикагеле со смесью гексан-эфир обрабатывают для отщепления защитных групп с уксусной кислотой. 15 (аналогично примеру 5) и после хроматографической очистки на силикагеле со смесью метиленхлорид-изопропанол 95:5 получают 75 мг 5-[(2)-1S, 5S, 6R, 7R)-7-Окси-6-[(E)-3-окси-4-фенил-1-бутенил]-бицикло/3.3.0/-октан-3-илиден]-пентановой кислоты и в качестве полярного компонента 110 мг основного соединения в виде бесцветного масла. ИК-спектр: 3600, 3450 (шир.), 2945, 2860, 1710, 1602, 978 см^{-1} .

Исходное вещество для основного соединения получают следующим образом.

8а (1R, 5S, 6R, 7R)-3,3-Этилендиокси-7-бензоилокси-6-[(E)-3-окси-4-фенил-1-бутенил]-бицикло/3.3.0/-октан.

По аналогии с примером 5а получают из 2,5 г (1R, 5S, 6R, 7R)-3,3-этилендиокси-7-бензоилокси-6-формил-бицикло/3.3.0/-октана превращением с натриевой солью диметилового эфира 2-оксо-3-фенил-пропилфосфоновой кислоты 2,45 г названного кетона в виде масла. ИК-спектр: 2955, 2870, 1712, 1670, 1632, 1600, 1275, 975, 948 см^{-1} .

8б. (1R, 5S, 6R, 7R)-3,3-Этилендиокси-7-бензоилокси-6-[(E)-3-окси-4-фенил-1-бутенил]-бицикло/3.3.0/-октан.

По аналогии с примером 6б получают из 2,4 г изготовленного по примеру 8а кетона 1,05 г названного (3S)- α -спирта и в качестве полярного компонента 0,95 г (3R)- β -спирта. ИК-спектр: 3600, 3400 (шир.), 2950, 2865, 1712, 1602, 1588, 1270, 978, 948 см^{-1} .

8в. (1R, 5S, 6R, 7R)-3,3-Этилендиокси-7-окси-6-[(E)-3-окси-4-фенил-1-бутенил]-бицикло/3.3.0/-октан.

По аналогии с примером 6в получают из 1,02 г изготовленного по примеру 8б (3S)- α -спирта 800 мг названного диола.

8г. (1R, 5S, 6R, 7R)-7-Окси-6-[(E)-3 α -окси-4-фенил-1-бутенил]-бицикло/3.3.0/октан-3-он.

По аналогии с примером 6г получают из 800 мг изготовленного по примеру 8в диола 530 мг названного кетона в виде бесцветного масла. ИК-спектр: 3600, 2950, 2865, 1738, 1602, 975 см^{-1} .

8д. (1R, 5S, 6R, 7R)-7-(Тетрагидропиран-2-илокси)-6-[(E)-4-фенил-3 α -(тетрагидропиран-2-илокси)-1-бутенил]-бицикло/3.3.0/октан-3-он.

По аналогии с примером 6д получают из 500 мг изготовленного по примеру 8 г кетона 700 мг названного бистетрагидропиранового эфира в виде масла. ИК-спектр: 2950, 2860, 1738, 1602, 976 см^{-1} .

Пример 9.

5-{(E)-(1S, 5S, 6R, 7R)-7-Окси-6-[(4RS)-3 α -окси-4-метил-1-октил]-бицикло/3.3.0/октан-3-илиден}-пентановая кислота.

Раствор, полученный из 3 г бромида 4-карбоксибутилтрифенилфосфония аналогично примеру 6, перемешивают с 450 мг (1R, 5S, 6R, 7R)-7-(тетрагидропиран-2-илокси)-6-[(4RS)-4-метил-3 α -(тетрагидропиран-2-илокси)-1-октил]-бицикло/3.3.0/октан-3-она, растворенными в 3 мл абс. ДМСО, и перемешивают 2 ч при 50°C. Разбавляют ледяной водой, подкисляют лимонной кислотой до pH и многократно экстрагируют метиленхлоридом. Экстракты объединяют, встряхивают с рассолом, сушат сульфатом магния и упаривают в вакууме. Для удаления защитных групп вещество перемешивают 6 ч при 45°C с 20 мл смеси уксусная кислота-вода тетрагидрофуран (65:35:10). После упаривания и сушки остаток хроматографируют на силикагеле со смесью метиленхлорид-1-5% изопропанол. Получают 80 мг 5-{(Z)-(1S, 5S, 6R, 7R)-7-гидро-6-[(4RS)-3 α -окси-4-метил-1-октил]-бицикло/3.3.0/октан-3-илиден}-пентановой кислоты и в качестве полярного компонента 110 мг основного соединения в виде бесцветного масла. ИК-спектр: 3600, 3450 (шир.), 2950, 2860, 1710 см^{-1} .

Исходное вещество для основного соединения получают следующим образом.

9а. (1R, 5S, 6R, 7R)-7-(Тетрагидропиран-2-илокси)-6-[(4RS)-4-метил-3 α -(тетрагидропиран-2-илокси)-1-октил]-бицикло/3.3.0/октан-3-он.

Раствор 1 г (1R, 5S, 6R, 7R)-7-(тетрагидропиран-2-илокси)-6-[(E)-(4RS)-4-метил-3 α -(тетрагидропиран-2-илокси)-1-октенил]-бицикло/3.3.0/октан-3-она в 25 мл уксусного эфира встряхивают со 100 мл палладия на угле (10%-ный) в атмосфере водорода приблизительно 1 ч до поглощения 1 моль водорода на моль субстрата. После фильтрации и отгонки растворителя получают названное соединение в виде ярко-желтого масла. ИК-спектр: 2960, 2865, 1740 см^{-1} .

Пример 10. 5-{(E)-(1S, 5S, 6R, 7R)-7-Окси-6-[(3 α -окси-1-нонил)-бицикло/3.3.0/октан-3-илиден]-пентановая кислота.

Раствор, приготовленный из 3,5 г бромида 4-карбоксибутилтрифенилфосфония аналогично примеру 6, смешивают с 500 мг (1R, 5S, 6R, 7R)-7-(тетрагидропиран-2-илокси)-6-[(3 α -(тетрагидропиран-2-илокси)-1-нонил)-бицикло/3.3.0/октан-3-она, растворенного в 3 мл абс. ДМСО, и перемешивают 2 ч при 50°C. После разбавления ледяной водой и подкисления до pH 4,5 с помощью лимонной кислоты многократно экстрагируют метиленхлоридом. Объединенные экстракты встряхивают с рассолом, сушат сульфатом магния и упаривают в вакууме. Для удаления защитных групп вещества перемешивают 6 ч при 45°C с 20 мл смеси уксусная кислота-вода-тетрагидрофуран (65:35:10). После упаривания досуха остаток хроматографируют на силикагеле со смесью метиленхлорид-1-5% изопропанол. Получают 100 мг 5-{(Z)-(1S, 5S, 6R, 7R)-7-окси-6-[(3 α -окси-1-нонил)-бицикло/3.3.0/октан-3-илиден]-пентановой кислоты и в качестве полярного компонента 120 мг основного соединения в виде бесцветного масла. ИК-спектр: 3600, 3455 (шир.), 2950, 2865, 1710 см^{-1} .

Исходное вещество для основного соединения получают следующим образом.

10а. (1R, 5S, 6R, 7R)-7-(тетрагидропиран-2-илокси)-6-[(3 α -(тетрагид-

ропиран-2-илокси)-1-(нонил)-бицикло /3.3.0/ октан-3-он.

800 мг (1R, 5S, 6R, 7R)-7-(тетрагидропиран-2-илокси)-1-ноненил-бицикло- /3.3.0/ октан-3-она, полученного по примеру 6д, в растворе в 20 мл уксусного эфира встряхивают с 80 мг палладия на угле (10%-ный) в атмосфере водорода до поглощения 1 моль водорода на моль субстрата. После фильтрации и отгонки растворителя получают названное соединение в виде масла. ИК-спектр: 2965, 2865, 1740 см.

Пример 11. 5-{(E)-(1S, 5S, 6R, 7R)-7-окси-6-[(E)-3-окси-окт-1-ен-6-инил]-бицикло/3.3.0/ октан-3-илиден}-пентановая кислота.

К раствору 2,66 г бромида 4-карбоксибутилтрифенилфосфония в 6 мл абс. ДМСО прикапывают при 15°C в атмосфере аргона 10,6 мл 1,04 молярного раствора метилсульфинилметилнатрия в ДМСО и перемешивают 30 мин при комнатной температуре. К красному раствору прикапывают раствор 430 мг (1R, 5S, 6R, 7R)-7-(тетрагидропиран-2-илокси)-6-[(E)-3α-(тетрагидропиран-2-илокси)-окт-1-ен-6-инил]-бицикло/3.3.0/ октан-3-она в 3 мл абс. ДМСО и перемешивают 2 ч при 45°C. Реакционную смесь выливают в ледяную воду, подкисляют 10%-ным раствором лимонной кислоты до pH 4-5 и трижды экстрагируют метиленхлоридом. Органический слой встряхивают с рассолом, сушат сульфатом магния и упаривают в вакууме. После хроматографирования остатка на силикагеле получают со смесью эфир-пентан (3:2) 445 мг олефина, который для отщепления защитных групп перемешивают с 15 мл смеси уксусная кислота-вода-тетрагидрофуран (65:35:10) в течение 20 ч при 25°C. Упаривают в вакууме и остаток хроматографируют на силикагеле. Со смесью метиленхлорид-изопропанол (95:5) получают 72 г 5-{(E)-(1S, 5S, 6R, 7R)-7-окси-6-[(E)-3α-окси-окт-1-ен-6-инил]-бицикло/3.3.0/-октан-3-илиден}-пентановой кислоты, а также в качестве полярного компонента 121 мг основного соединения в виде бесцветного масла. ИК-спектр: 3600, 3420 (шир.), 2945, 2860, 1712, 976 см.

Исходное вещество для названного основного соединения получают следующим образом.

По аналогии с примером 2д получают из 130 мг изготовленного в примере 11г кетона и 0,18 мл дигидропирана 230 мг бистетрагидропиранового эфира, который без дальнейшей очистки используют в реакции Виттига. ИК-спектр: 2960, 2860, 1740, 972 см.

Пример 12.

5-{(E)-(1S, 5S, 6R, 7R)-7-окси-6-[(E)-(4RS)-3α-окси-4-метил-окт-1-ен-6-инил]-бицикло/3.3.0/октан-3-илиден}-пентановая кислота.

К раствору 5,3 г бромида 4-карбоксибутилтрифенилфосфония в 12 мл абс. ДМСО прибавляют по каплям при 15°C в атмосфере аргона 21,3 мл 1,04 молярного раствора метилсульфинилметилнатрия в ДМСО и перемешивают 30 мин при комнатной температуре. К красному раствору прикапывают раствор 870 мг (1R, 5S, 6R, 7R)-7-(тетрагидропиран-2-илокси)-6-[(E)-(4RS)-4-метил-3α-(тетрагидропиран-2-илокси)-окт-1-ен-6-инил]-бицикло/3.3.0/-октан-3-она в 6 мл абс. ДМСО и перемешивают 2 ч при 45°C. Реакционную смесь выливают в ледяную воду, подкисляют 10%-ным раствором лимонной кислоты до pH 5 и трижды экстрагируют метиленхлоридом. Органическую фазу встряхивают с рассолом, сушат сульфатом магния и упаривают в вакууме. После хроматографии остатка на силикагеле получают со смесью эфир-пентан (3:2) 940 мг олефина, который для отщепления защитных групп перемешивают с 30 мл смеси уксусная кислота (вода) тетрагидрофуран (65:35:10) в течение 20 ч при 25°C, упаривают в вакууме и остаток хроматографируют на силикагеле со смесью метиленхлорид-изопропанол (95:5). Получают 165 мг 5-{(E)-(1S, 5S, 6R, 7R)-7-окси-6-[(E)-(4RS)-3α-окси-4-метил-окт-1-ен-6-инил]-бицикло/3.3.0/ октан-3-илиден}-пентановой кислоты, а также в качестве полярного компонента 253 мг основного соединения в виде бесцветного масла. ИК-спектр: 3600, 3400 (шир.), 2940, 2860, 1712, 975 см.

Исходное вещество для названного исходного соединения получают следующим образом.

12а. (1R, 5S, 6R, 7R)-3,3-этилендиокси-7-бензоилокси-6-[(E)-(4RS)-4-метил-4-оксо-окт-1-ен-6-инил]-бицикло /3.3.0/-октан.

По аналогии с примером 2а получают из 1,8 г изготовленного по примеру 1 ж альдегида и 1 г диметилового эфира 3-метил-2-оксо-гепт-5-ин-фосфоновой кислоты 1,45 г соединения в виде масла. ИК-спектр: 2940, 2860, 1714, 1629, 1275, 978, 948 см⁻¹.

12б. (1R, 5S, 6R, 7R)-3,3-этилендиокси-7-бензоилокси-6-[(E)-(4RS)-3α-окси-4-метил-окт-1-ен-6-инил]-бицикло /3.3.0/-октан.

По аналогии с примером 2б получают из 810 мг изготовленного по примеру 12а кетона и 450 мг боргидрида натрия 380 мг основного соединения в виде бесцветного масла. ИК-спектр: 3600, 3490 (шир.), 2945, 2860, 1715, 1602, 1589, 1278, 973, 948 см⁻¹.

12в. (1R, 5S, 6R, 7R)-3,3-этилендиокси-7-окси-6-[(E)-(4RS)-3α-окси-4-метил-окт-1-ен-6-инил]-бицикло /3.3.0/-октан-3-он.

По аналогии с примером 2в получают из 500 мг изготовленного по примеру 12б α-спирта и 340 мг карбоната калия 465 мг соединения в виде масла. ИК-спектр: 3600, 3400 (шир.), 2940, 2860, 976, 948 см⁻¹.

12г. (1R, 5S, 6R, 7R)-7-Окси-6-[(E)-(4RS)-3α-окси-4-метил-окт-1-ен-6-инил]-бицикло /3.3.0/-октан-3-он.

По аналогии с примером 2г получают из 455 мг изготовленного по примеру 12 в диода 295 мг соединения в виде бесцветного масла. ИК-спектр: 3600, 2945, 2860, 1740, 974 см⁻¹.

12д. (1R, 5S, 6R, 7R)-7-(Тетрагидропиран-2-илокси)-6-[(E)-(4RS)-4-метил-3α-(тетрагидропиран-2-илокси)-окт-1-ен-6-инил]-бицикло /3.3.0/-октан-3-он.

По аналогии с примером 2д получают из 270 мг изготовленного по примеру 12г кетона и 0,38 мл дигидропирана 460 мг бистетрагидропиранового эфира, который без дальнейшей очистки используют в реакции Виттига. ИК-спектр: 2960, 2865, 1738, 975 см⁻¹.

Пример 13. 5-{(E)-(1S, 5S, 6R, 7R)-7-Окси-6-[(E)-(3α,β)-окси-3-метил-окт-1-ен-6-инил]-бицикло /3.3.0/-октан-3-илиден}-пентановая кислота.

К раствору 1,5 г бромида 4-карбокси-бутилтрифенилфосфонил в 5 мл абс. ДМСО прикапывают при 15°C в атмосфере аргона 6 мл 1,04 М раствора метилсульфинилметилнатрия в ДМСО. Через 15 мин смешивают с 250 мг (1S, 5S, 6R, 7R)-7-(тетрагидропиран-2-илокси)-6-[(E)-(3α,β)-метил-3-(тетрагидропиран-2-илокси)-окт-1-ен-инил]-бицикло /3.3.0/-октан-3-она, растворенного в 3 мл абс. ДМСО, и перемешивают 2 ч при 50°C. После разбавления деионизированной водой и подкисления до pH 4,5 разбавленным раствором лимонной кислоты смесь многократно экстрагируют метилхлоридом, промывают экстракт рассолом, сушат сульфатом магния и упаривают в вакууме. После хроматографирования остатка на силикагеле со смесью эфир-пентан (1:1) получают 270 мг сырья, которое для отщепления защитных групп перемешивают с 8 мл смеси уксусная кислота-вода-тетрагидрофуран 65:35:10 в течение 20 ч при 25°C. Упаривают в вакууме и остаток хроматографируют на силикагеле со смесью метилхлорид-1-5% изопропанол и получают 35 мг 5-{(Z)-(1S, 5S, 6R, 7R)-7-окси-6-[(E)-3α-окси-3-метил-окт-1-ен-6-инил]-бицикло /3.3.0/-октан-3-илиден}-пентановой кислоты и в качестве полярного компонента 55 мг основного соединения в виде бесцветного масла. ИК-спектр: 3600, 3420 (шир.), 2950, 2865, 1710, 978 см⁻¹.

13а. (1R, 5S, 6R, 7R)-3,3-этилендиокси-7-бензоилокси-6-[(E)-3α-окси-3-метил-окт-1-ен-6-инил]-бицикло /3.3.0/-октан.

К раствору 4 г (1R, 5S, 6R, 7R)-3,3-этилендиокси-7-бензоилокси-6-[(E)-3-оксо-окт-1-ен-6-инил]-бицикло /3.3.0/-октана, полученного по примеру 11а, в 150 мл абс. тетрагидрофурана прикапывают при -60°C 30 мл эфирного раствора метилмагний бромида, полученного из 0,1 моль магния, перемешивают 15 мин и выливают в 200 мл насыщенного раствора хлорида аммония. перемешивают 10 мин при 20°C. экстрагируют 4x75 мл эфира, объединенные экстракты промывают 2x30 мл рассола, сушат сульфатом магния и упаривают в вакууме. После очистки методом колоночной хроматографии на силикагеле со смесью гексан-уксусный эфир получают 3,5 г спирта в виде масла. ИК-спектр: 3600, 3450 (шир.),

2960, 2865, 1715, 1602, 1588, 1275, 976, 848 см^{-1} .

13б. (1R, 5S, 6R, 7R)-3,3-этилендиокси-7-окси-6-[(E)-3 α , β -окси-3-метил-окт-1-ен-7-инил]-бицикло/3.3.0/октан.

Раствор 3,3 г полученного по примеру 13а спирта в 300 мл метанола перемешивают 16 ч при 25°C с 2,5 г карбоната калия. Затем отгоняют метанол в вакууме, распределяют остаток между метиленхлоридом и водой, сушат органическую фазу сульфатом магния и упаривают в вакууме. Остаток фильтруют через силикагель со смесью гексан-уксусный эфир и получают 2,2 г диола в виде бесцветного масла. ИК-спектр: 3600, 3450 (шир.), 2965, 2870, 978, 948 см^{-1} .

13в. (1R, 5S, 6R, 7R)-7-окси-[(E)-3 α -окси-3-метил-окт-1-ен-6-инил]-бицикло/3.3.0/октан-3-он.

2 г полученного по примеру 13б диола перемешивают 20 ч с 50 мл смеси уксусная кислота-вода-тетрагидрофуран (65;35;10). Упаривают при добавлении толуола в вакууме, остаток вводят в метиленхлорид, экстрагируют последовательно раствором бикарбоната натрия и рассолом, сушат сульфатом магния и упаривают в вакууме. Получают 1,6 г кетона в виде масла. ИК-спектр: 3600, 3450, (шир.), 2965, 2860, 1738, 976 см^{-1} .

13г. (1R, 5S, 6R, 7R)-7-(Тетрагидропиран-2-илокси)-6-[(E)-3 α , β -метил-3-(тетрагидропиран-2-илокси)-окт-1-ен-6-инил]-бицикло/3.3.0/октан-3-он.

Смесь 1 г полученного по примеру 13в кетона, 50 мл метиленхлорида, 1,5 мл дигидропирана и 10 мг п-толуолсульфокислоты перемешивают 30 мин при 0-5°C. Затем разбавляют метиленхлоридом, встряхивают с раствором бикарбоната натрия и рассолом, сушат сульфатом магния и упаривают в вакууме. Остаток хроматографируют на силикагеле со смесью гексан-уксусный эфир и получают 1,25 г бистетрагидропиранилового эфира в виде бесцветного масла. ИК-спектр: 2960, 2865, 1738, 978 см^{-1} .

Пример 14.

5-[(E)-(1S, 5S, 6R, 7R)-7-окси-6-[(E)-(4RS)-3 α -окси-4-метил-окт-1-ен-6-инил]-бицикло/3.3.0/октан-3-илиден}-пентановой кислоты метиловый эфир.

Раствор 100 мг 5-[(E)-(1S, 5S, 6R, 7R)-окси-6-[(E)-(4RS)-3 α -окси-4-метил-окт-1-ен-6-инил]-бицикло/3.3.0/октан-3-илиден}-пентановой кислоты, полученный по примеру 12, в 5 мл метиленхлорида смешивают по каплям при перемешивании и 0°C с эфирным раствором диазометана до постоянной желтой окраски смеси. После отгонки растворителя остаток хроматографируют на силикагеле со смесью метиленхлорид - 1% изопропанол и получают 90 мг главного соединения в виде масла. ИК-спектр: 3600, 2960, 2865, 1735, 978 см^{-1} .

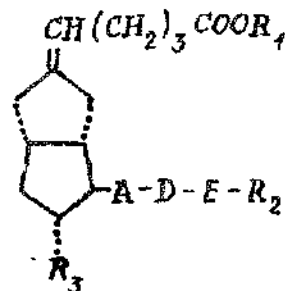
Пример 15.

Трис(оксиметил)аминометановая соль 5-[(E)-(1S, 5S, 6R, 7R)-7-окси-6-[(E)-(4RS)-3 α -окси-4-метил-окт-1-ен-6-инил]-бицикло/3.3.0/октан-3-илиден}-пентановой кислоты.

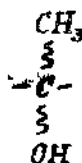
К раствору 360 мг 5-[(E)-(1S, 5S, 6R, 7R)-7-окси-6-[(E)-(4RS)-3 α -окси-4-метил-окт-1-ен-6-инил]-бицикло/3.3.0/окта-3-илиден}-пентановой кислоты, полученному по примеру 12, в 60 мл ацетонитрила добавляют при 65°C раствор 121 мг трис-(оксиметил)аминометана в 0,4 мл воды, через 16 ч декантируют от растворителя и сушат остаток при 25°C и 0,1 торр. Получают 320 мг соединения в виде воскообразной массы.

Формула изобретения

Способ получения производных простациклина общей формулы 1:



где R_1 - водород или низший алкил;
A - этилен, транс-винил или $\text{C} \equiv \text{C}$ -группа;
W - свободный или защищенный тетрагидропиранильной группой оксиметиленовый радикал или радикал



где гидроксил может находиться в α - или β -положении;

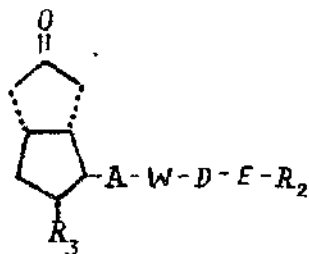
D и E вместе - прямая связь, или D-прямая или разветвленная алкиленовая группа с 1-6 атомами углерода, незамещенная или замещенная атомом фтора;

E-группа $-C \equiv C-$ или прямая связь;

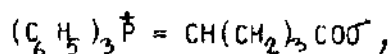
R_2 - алкил с 1-6 атомами углерода или алкенил с 1-6 атомами углерода;

R_3 - гидроксил или тетрагидропираноксигруппа,

или их солей, отличающийся тем, что соединение общей формулы II:



где R_2 , R_3 , A, W, D, E имеют указанные значения, подвергают взаимодействию с реактивом Виттига формулы III:



а затем в любой последовательности разделяют на изомеры и/или освобождают защищенные оксигруппы, и/или этерифицируют свободную карбоксильную группу, или карбоновую кислоту переводят в соль с последующим выделением целевого продукта.

Источники информации.

принятые во внимание при экспертизе

- 20 1. Физер Л., Физер М. Реагенты для органического синтеза. Т.3. М., "Мир", 1970, с. 402.

Редактор Н. Егорова	Составитель Т. Левашова	Техред А.Ач	Корректор С. Шекмар
Заказ 1608/49	Тираж 416	Подписное	
ВНИИПИ Государственного комитета СССР по делам изобретений и открытий 113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5			
Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4			