

(3a*R*, 4*S*, 5*R*, 6a*S*)-5-羟基-4-(羟甲基)六氢-2H-环戊并[b]呋喃-2-酮的合成

冯泽旺^{1,2}, 赵信岐¹, 孙成辉¹, 毕 华²

(1. 北京理工大学材料科学与工程学院, 北京 100081; 2. 北京华禧联合科技发展有限公司, 北京 102206)

摘要:以环戊二烯和二氯乙酰氯为原料,经环加成和 Baeyer-Villiger 氧化制得 3,3-二氯-3,3a,6,6a-四氢-2H-环戊并[b]呋喃-2-酮(4),收率 65.3%。然后经光学活性苯乙胺(PEA)拆分后,与多聚甲醛经 Prins 反应、粗产品不经分离,直接水解得(3a*R*, 4*S*, 5*R*, 6a*S*)-3,3-二氯-5-羟基-4-(羟甲基)六氢-2H-环戊并[b]呋喃-2-酮(6),收率 26.4%。最后用锌粉还原得(3a*R*, 4*S*, 5*R*, 6a*S*)-5-羟基-4-(羟甲基)六氢-2H-环戊并[b]呋喃-2-酮(2),收率 96.4%。

关键词:中间体;前列腺素;合成;拆分

中图分类号:R914.5

文献标识码:A

文章编号:0253-4320(2008)05-0060-04

Synthesis of (3a*R*, 4*S*, 5*R*, 6a*S*)-5-hydroxy-4-(hydroxymethyl)hexahydro-2H-cyclopenta[b]furan-2-one

FENG Ze-wang^{1,2}, ZHAO Xin-qi¹, SUN Cheng-hui¹, BI Hua²

(1. School of Material Science and Engineering, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081, China;

2. Beijing Huaxi Technology Co. Ltd., Beijing 102206, China)

Abstract: Racemic 3,3-dichloro-3,3a,6,6a-tetrahydro-2H-cyclopenta[b]furan-2-one (4) is prepared in a yield of 65.3% from cyclopentadiene and dichloroacetyl chloride through a process of cycloaddition and Baeyer-Villiger oxidation. Through the resolution of racemic 4 by optically active phenethylamine (PEA) and Prins reaction with polyformaldehyde followed by the hydrolysis without separation, (3a*R*, 4*S*, 5*R*, 6a*S*)-3,3-dichloro-5-hydroxy-4-(hydroxymethyl) hexahydro-2H-cyclopenta[b]furan-2-one (6) is obtained in a 26.4% yield. (3a*R*, 4*S*, 5*R*, 6a*S*)-5-Hydroxy-4-(hydroxymethyl) hexahydro-2H-cyclopenta[b]furan-2-one (2) is prepared in a 96.4% yield from 6 via the reduction with zinc dust.

Key words: intermediate; prostaglandins; synthesis; resolution

前列腺素类化合物(PGs,以PGF_{2α}为代表),由于微量时就可发挥各种生理作用,因此引起广泛关注^[1-4]。天然PGs来源较少,其化学合成显得尤为重要。(3a*R*, 4*S*, 5*R*, 6a*S*)-5-羟基-4-(羟甲基)六氢-2H-环戊并[b]呋喃-2-酮(2)是合成PGs的通用中间体^[5-6],在制药工业中获得广泛应用,在目前国内市场主要还是依赖进口,价格昂贵。迄今为止制备该化合物的文献方法主要有2种:以(3a*R*, 6a*S*)-3,3a,6,6a-四氢-2H-环戊并[b]呋喃-2-酮为原料,与多聚甲醛经Prins反应后水解而制得^[7-8];或以L-果糖为原料,经过一系列转化而制得^[9]。但(3a*R*, 6a*S*)-3,3a,6,6a-四氢-2H-环戊并[b]呋喃-2-酮难以从国内市场上获得。文献报道制备(3a*R*, 6a*S*)-3,3a,6,6a-四氢-2H-环戊并[b]呋喃-2-酮的方法主要分2类:外消旋体拆分法^[10-12]和不对称合成法^[13],但这2种方法所用的原材料和手性

试剂价格昂贵,反应条件苛刻,难以工业化。笔者以价格低廉的环戊二烯和二氯乙酰氯为原料,参照文献经环加成^[14-15]和Baeyer-Villiger氧化^[16-17],制得(3a*R*, 4*S*, 5*R*, 6a*S*)-5-羟基-4-(羟甲基)六氢-2H-环戊并[b]呋喃-2-酮(2)。整个反应条件温和,总收率较高(16.6%),后处理简单,适合工业化生产。

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

XT4A 显微熔点测定仪,温度计未校正;AV-400 Hz 型核磁共振仪(¹H-NMR);德国 Heidolph 旋转蒸发器;WZZ-2S 自动旋光仪;PE-2400 II 型元素分析仪;510P 型红外光谱仪(IR),KBr 压片法;ZAB-2F 型质谱仪(MS)。

环戊二烯,96%;二氯乙酰氯,98%;R-(+)-苯乙胺(PEA),99%;其余试剂均为分析纯。

收稿日期:2008-01-19

作者简介:冯泽旺(1976-),男,博士生;赵信岐(1943-),男,硕士,教授,主要从事有机合成研究,通讯联系人,010-68943878, zhaoxinqi@bit.edu.cn。

1.2 合成路线

其合成路线见图1。

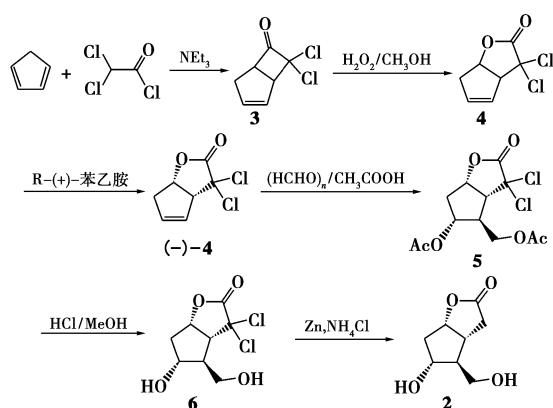


图1 合成路线

1.2.1 7,7-二氯双环[3.2.0]庚-2-烯-6-酮(3)的合成

参照文献[15]操作,得无色液体(3),收率97.0%,纯度99.0%。

1.2.2 3,3-二氯-3,3a,6,6a-四氢-2H-环戊并[b]咪喃-2-酮(4)的合成

向250 mL三口瓶中加入35.4 g(0.2 mol) 3,50 mL甲醇和50 mL水,搅拌冷却至-20~-10℃。缓慢滴加31.4 g 35%的双氧水,滴毕再在30 min内滴加42.0 mL 5 mol/L的氢氧化钠溶液,继续搅拌6 h,放置过夜。向反应液中加入18.2 g 亚硫酸钠,搅拌30 min。反应混合物用19.6 mL浓盐酸中和,分别用100、50、40 mL乙酸乙酯提取。将乙酸乙酯提取液合并,用蒸馏水洗涤,减压浓缩。残留物用4.0 mL甲醇溶解,搅拌下滴入14.0 mL正己烷,滴毕,放入冰箱中冷却得到浅黄色固体(4) 26.0 g,收率67.3%,熔点57.2℃。¹H-NMR(CDCl₃), δ: 2.68~2.86(2H, m), 3.93~4.18(1H, m), 5.08~5.30(1H, m), 5.54~6.12(2H, m)。

1.2.3 3,3-二氯-3,3a,6,6a-四氢-2H-环戊并[b]咪喃-2-酮(4)的拆分

称取96.5 g(0.5 mol)化合物4,投入带搅拌的

1 000 mL三口瓶中,加250 mL水搅拌。再称取22.4 g(0.56 mol)氢氧化钠,用50 mL蒸馏水溶解,加入此三口瓶中,升温至60℃后继续搅拌2 h。冷却至室温后,用2 mol/L HCl将溶液pH调至8.5。将60.6 g(0.5 mol) R-(+)-苯乙胺溶于250 mL 2 mol/L盐酸中后,用滴液漏斗慢慢滴入反应液中。溶液减压浓缩,有机盐用600 mL乙酸乙酯分4次提取。提取液浓缩至100 mL,放置过夜。析出白色沉淀,过滤,用乙酸乙酯重结晶2次得2,2-二氯-2-(5-羟基环戊-2-烯基)乙酸 R-(+)-苯乙胺盐62.7 g, $[\alpha]_D^{20} = -17.6^\circ (c = 1.02, \text{甲醇})$ 。

将此盐溶于200 mL蒸馏水中,室温搅拌下滴入1 mol/L氢氧化钠溶液,使溶液pH=9.5,用乙醚提取2次。水溶液用2 mol/L盐酸中和至pH=3.0,减压浓缩,残余物用200 mL乙醚提取2次,无水硫酸镁干燥,减压蒸除溶剂得白色固体[(-)-4] 33.9 g,收率35.1%。 $[\alpha]_D^{20} = -61.7^\circ (c = 1.03, \text{甲醇})$,熔点90.0℃。

1.2.4 (3aR,4S,5R,6aS)-3,3-二氯-5-羟基-4-(羟甲基)六氢-2H-环戊并[b]咪喃-2-酮(6)的合成

在500 mL三口瓶中加入19.3 g多聚甲醛、38.6 g(0.2 mol)化合物(-)-4、193 mL冰醋酸,水浴加热至50℃,缓慢滴加6.5 mL浓硫酸,控制滴加速度使反应液温度在60℃以下。加毕升温至75~80℃继续搅拌24 h。冷却至室温,用无水碳酸钠中和至pH 5.0。减压蒸除冰醋酸,残余物溶于300 mL二氯甲烷中,并依次用饱和碳酸氢钠溶液、饱和氯化钠溶液和蒸馏水洗涤,用无水硫酸镁干燥。减压蒸除溶剂,得化合物5的粗品。

在1 000 mL三口瓶中加入化合物5、500 mL甲醇和20 mL浓盐酸,加热回流4 h。反应液用冰盐浴冷却至0℃后,用饱和碳酸氢钠溶液中和至pH 4.0,减压浓缩。残余物用氯仿加热溶解,热过滤,滤液放冷后,析出白色晶体,过滤,干燥得精品(6) 36.2 g,收率75.1%。 $[\alpha]_D^{20} = -52.9^\circ (c = 1.0, \text{甲醇})$,熔点102.5℃。IR(KBr), ν/cm^{-1} : 3 260, 1 780, 1 210, 1 170,

(上接第59页)

- [5] Davankov V, Tsyurupa M, Ilyin M, *et al.* Hypercross-linked polystyrene and its potentials for liquid chromatography: A mini-review[J]. *J Chromatogr*, 2002, 965: 65-73.
- [6] 魏荣卿, 王强, 刘晓宁. 氯乙酰化聚苯乙烯型固载体的制备[J]. *离子交换与吸附*, 2005, 21(4): 289-296.
- [7] 陈闰子, 李阿丹, 佟琦. 镍铁合金镀液中 Ni²⁺ 含量的光度测定[J]. *冶金分析*, 2002, 22(6): 54-55.

- [8] 汪家政, 泛明. 蛋白质技术手册[M]. 北京: 科学出版社, 2000: 90-92.
- [9] 曹丹燕, 李艳, 张清, 等. 酿酒酵母 CICC1747 醛糖还原酶基因的克隆及表达[J]. *生物加工过程*, 2006, 4(2): 46-50.
- [10] Efremenko E, Votchitseva Y, Plieva F, *et al.* Purification of His₆-organophosphate hydrolase using monolithic supermacroporous polyacrylamide cryogels developed for immobilized metal affinity chromatography[J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2006, 70: 558-563. ■

1 030, 960, 840, 720。 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O , δ): 2.26 (2H, m), 2.92 (1H, m), 3.46 (1H, m), 3.65 (2H, m), 4.29 (1H, m), 5.38 (1H, m)。

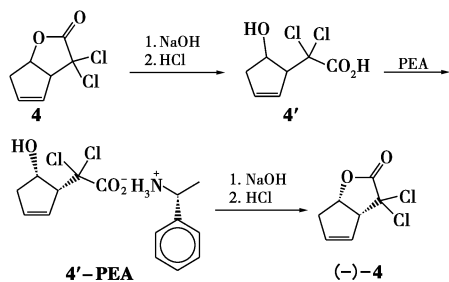
1.2.5 (3*aR*, 4*S*, 5*R*, 6*aS*)-5-羟基-4-(羟甲基)六氢-2*H*-环戊并[b]咪喃-2-酮(**2**)的合成

向 250 mL 三口瓶中加入 95 mL 甲醇、6.3 g (0.12 mol)氯化铵和 20.0 g (0.31 mol)锌粉,加热至回流。将 24.1 g (0.1 mol)化合物 **6** 溶于 65 mL 甲醇后,在激烈搅拌下滴入上述溶液中,继续回流 3 h。冷却至室温,过滤,滤液浓缩。残留物用 1 000 mL 二氯甲烷加热溶解,过滤,滤液浓缩得白色固体(**2**) 16.6 g,收率 96.4%。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -45.0^\circ$ ($c = 1.0$, 甲醇),熔点 118.0°C ;文献值^[7]为 $[\alpha]_{\text{D}} = -43.4^\circ$ ($c = 1.12$, 甲醇),熔点 $117.5 \sim 118.5^\circ\text{C}$ 。元素分析,实验值(计算值)/%: C 55.78(55.81), H 6.98(7.02)。IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3 350 (OH), 1 740 (γ -内酯), 1 180 (C—O)。 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O , δ): 2.06 (2H, m), 2.25 (1H, m), 2.58 ~ 2.78 (1H, m), 2.86 (2H, m), 3.54 (2H, m), 4.16 (1H, m), 5.12 (1H, m)。MS, m/z : 173 ($[\text{M} + 1]^+$), 154 ($[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$), 126 ($[\text{M} - \text{H}_2\text{O} - \text{CO}]^+$)。

2 结果与讨论

2.1 拆分剂的选择

拆分 γ -内酯的手性拆分剂有奎宁、番木鳖碱、麻黄素等有机生物碱^[18],但这些生物碱价格高昂,难以推广使用。在综合考虑了 **4** 的结构、非对映体盐的三点作用模型和氢键在形成非对映体盐法拆分过程中的作用的基础上,笔者选用 PEA 来拆分 **4**。先将内酯 **4** 在碱性条件下开环、酸化得 2,2-二氯-2-(5-羟基环戊-2-烯基)乙酸(**4'**),再用 *R*-(+)-苯乙胺进行拆分、分离得复盐 **4'-PEA**,然后中和回收 *R*-(+)-苯乙胺,最后分离、内酯化得(-)-**4**。根据 Fagassy 的非对映体盐的三位点作用模型^[19],从 **4'-PEA** 的结构可看出影响手性拆分的 3 个作用因素分别为成盐键力、空间位阻及拆分剂与被拆分物质间的氢键。



2.2 溶剂对拆分效果的影响

笔者在不同溶剂中进行复盐 **4'-PEA** 的重结晶拆分实验,结果见表 1。在实验所用的醇类、酯类、甲苯、乙腈等溶剂中,复盐 **4'-PEA** 能较好地在酯类溶剂中结晶拆分,而在醇类、甲苯、乙腈等溶剂中不能被结晶拆分。

表 1 不同溶剂中的重结晶实验结果

| 溶剂 | 复盐 | 旋光度/ $^\circ$ | 光学纯度/% |
|------|------|---------------|--------|
| 乙醇 | 无结晶 | | |
| 异丙醇 | 无结晶 | | |
| 乙酸乙酯 | 白色结晶 | -15.4 | 87.5 |
| 乙酸丁酯 | 白色结晶 | -16.1 | 91.5 |
| 乙腈 | 无结晶 | | |
| 甲苯 | 无结晶 | | |

为了优化拆分工艺,笔者进一步考察了复盐 **4'-PEA** 在不同酯类溶剂中的结晶拆分结果,分别选用乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸正丁酯和乙酸异丁酯进行重结晶拆分实验,结果见表 2。复盐 **4'-PEA** 在乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸正丁酯、乙酸异丁酯中都能较好的结晶拆分,重结晶 2 次后,光学纯度均达 99.0% 以上。从溶剂成本和反应收率综合考虑,乙酸乙酯是较好的重结晶拆分溶剂。

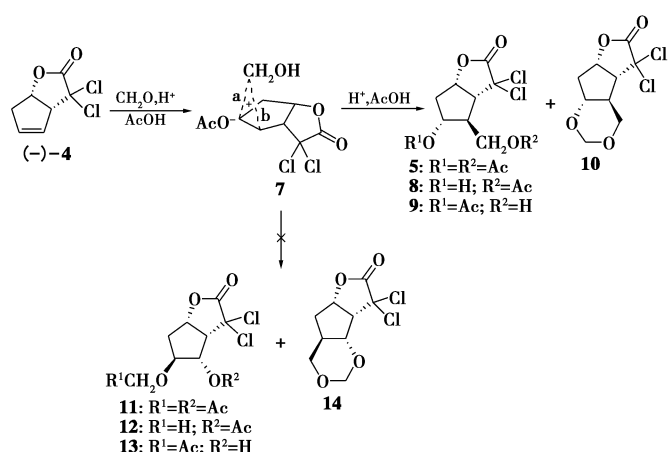
表 2 不同酯类溶剂中的重结晶实验结果

| 溶剂 | 重结晶一次 | | 重结晶二次 | | 光学纯度/% |
|-------|--------|---------------|--------|---------------|--------|
| | 复盐质量/g | 旋光度/ $^\circ$ | 复盐质量/g | 旋光度/ $^\circ$ | |
| 乙酸乙酯 | 8.1 | -15.4 | 7.2 | -17.6 | 99.2 |
| 乙酸异丙酯 | 8.3 | -15.0 | 7.4 | -17.5 | 99.5 |
| 乙酸正丁酯 | 7.8 | -16.1 | 7.0 | -17.8 | 99.6 |
| 乙酸异丁酯 | 7.6 | -16.3 | 6.9 | -17.8 | 99.7 |

注:复盐粗品质量为 10.0 g。

2.3 Prins 反应机理探讨

通过文献[7]了解到(-)-**4** 在乙酸中,硫酸催化下与甲醛进行的 Prins 反应具有区域专一性和立体专一性。反应先形成类似椅式的三元碳正离子环 **7**,然后在空间位阻低的 a 处开环,生成主产物 **5** 和主要付产物 **8**、**9**、**10**。而几乎不能从 b 处开环形成化合物 **11**、**12**、**13** 和 **14**。



而产物 5、8、9 和 10 在酸性条件都可水解为目标化合物 6。因此对粗品 5 不经分离,直接水解既可以简化反应后处理的过程,又可以提高目标化合物 6 的收率。笔者还发现 6 很容易从氯仿中结晶析出,使用重结晶代替文献中柱分离来精制产品,高收率地制得 6 的精品,使其更适合工业化生产。

3 结语

以价格低廉的环戊二烯和二氯乙酰氯为原料,经六步反应成功地合成了(3aR,4S,5R,6aS)-5-羟基-4-(羟甲基)六氢-2H-环戊并[b]咪喃-2-酮,反应总收率达到 16.6%。改进了制备工艺,优化了后处理工艺过程,提高了反应收率,使整个反应更有利于工业化生产。

参考文献

- [1] Takeuchi K. Prostaglandins[J]. Annual Review Naibunpi, Taisha, 2004; 293 - 298.
- [2] Nagai H, Tanaka H, Inagaki N, *et al.* Possible role of prostaglandins in allergic inflammation[J]. Clinical & Experimental Allergy Reviews, 2007, 7(1): 32 - 35.
- [3] Straus D S, Glass C K. Cyclopentenone prostaglandins: New insights on biological activities and cellular targets[J]. Medicinal Research Reviews, 2001, 21(3): 185 - 210.
- [4] Sheddan N A, Arion V B, Mulzer J. Effect of allylic and homoallylic substituents on cross metathesis: Syntheses of prostaglandins F_{2α} and J₂[J]. Tetrahedron Letters, 2006, 47(37): 6689 - 6693.
- [5] Das S, Chandrasekhar S, Yadav J S, *et al.* Recent developments in the synthesis of prostaglandins and analogues[J]. Chemical Reviews, 2007, 107(7): 3286 - 3337.
- [6] 齐创宇, 何煦昌. 前列腺素关键中间体: 手性 Corey Lactone 的合成研究进展[J]. 合成化学, 2006, 14(6): 539 - 545.
- [7] Tomoskozi I, Gruber L, Baltz-Gacs E. Prins reaction of 2-oxabicyclo[3.3.0]oct-6-en-3-one and related derivatives[J]. Tetrahedron, 1992, 48(47): 10345 - 10352.
- [8] Bristol-Myers squibb Co. Process for preparing the antiviral agent [1S-(1α, 3α, 4β)]-2-amino-1,9-dihydro-9-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-2-methylenecyclopentyl]-6H-purin-6-one: WO, 2004052310A3 [P]. 2004 - 06 - 24.
- [9] Rokach J, Khanapure S P, Hwang S W, *et al.* The isoprostanes, a new class of natural products: Synthesis and biosynthesis[J]. Synthesis, 1998 (spec): 569 - 580.
- [10] Nakashima H, Sato M, Taniguchi T, *et al.* Lipase-mediated resolution of cis-4-cumyloxy-2-cyclopenten-1-ol and its utilization for enantioconvergent preparation of (-)-oxabicyclo[3.3.0]oct-6-en-3-one[J]. Synlett, 1999(11): 1754 - 1756.
- [11] Nakashima H, Sato M, Taniguchi T, *et al.* Chiral preparation of polyoxygenated cyclopentanoids[J]. Synthesis, 2000(6): 817 - 823.
- [12] Schoffers E, Golebiowski A, Johnson C R. Enantioselective synthesis through enzymic asymmetric acylation[J]. Tetrahedron, 1996, 52(11): 3769 - 3826.
- [13] Doyle M P, Catino A J. A short stereoselective synthesis of (+)- and (-)-2-oxabicyclo[3.3.0]oct-6-en-3-one by intramolecular carbon-hydrogen insertion catalyzed by chiral dirhodium(II) carboxamidates[J]. Tetrahedron: Asymmetry, 2003, 14(7): 925 - 928.
- [14] 张亨. 卓酚酮的合成[J]. 化学试剂, 2001, 23(2): 117.
- [15] 旭化成工業株式会社. 7,7-ジクロロビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン化合物の製造方法: 特開, 2001 - 278834A [P]. 2001 - 10 - 10.
- [16] Matsumoto M, Kobayashi H. Oxidation of cyclobutanones to γ-butyrolactones with hydrogen peroxide in 2, 2, 2-trifluoroethanol[J]. Heterocycles, 1986, 24(9): 2443 - 2447.
- [17] Mazzini C, Lebreton J, Furstoss R. Flavin-catalyzed Baeyer-Villiger reaction of ketones: oxidation of cyclobutanones to γ lactones using hydrogen peroxide[J]. Journal of Organic Chemistry, 1996, 61(1): 8 - 9.
- [18] 袁桂梅, 于泉德, 刘丽秀, 等. 泛解酸内酯拆分新工艺研究[J]. 山东化工, 2002, 31(4): 3 - 4.
- [19] Fogassy E, Faigl F, Acs M. A new method for designing optical resolutions and for determination of relative configurations[J]. Tetrahedron, 1985, 41(14): 2837 - 2840. ■

欢迎登陆现代化工网站

现代化工网站由中国化工信息中心《现代化工》编辑部主办,目前开通近 10 年,已成为编辑部 and 外界联系的重要纽带和科技信息发布的窗口。为了丰富内容,为浏览者提供更多有价值的信息,编辑部已对网站进行了全新改版。改版后的《现代化工》网站不但可以提供电子版期刊内容,同时增设了“焦点论坛”、“专家介绍”、“企业推介”、“跨国公司动态”、“科技动态”、“行业信息”、“新技术新产品推介”、“会展信息”、“产品展示”等全开放栏目。欢迎登陆《现代化工》网站 <http://www.xdhg.com.cn>。