



УДК 547.39.057:547.1'146

СИНТЕЗ 5,8,11,14,17-ЭЙКОЗАПЕНТАИНОВОЙ КИСЛОТЫ

*Белослудцев Ю. Ю., Делин П. М., Мягкова Г. И.,
Заболотский Д. А., Евстигнеева Р. П.**Московский институт тонкой химической технологии
им. М. В. Ломоносова*

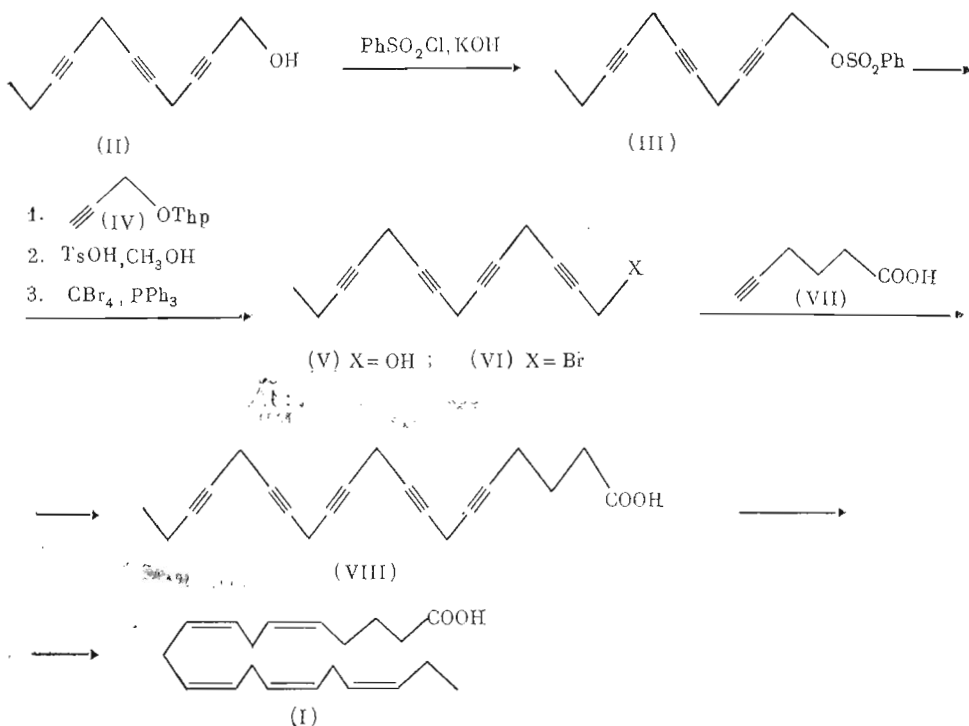
На основе ацетиленовых соединений синтезирована 5,8,11,14,17-эйкозапентаиновая кислота — предшественник тимнодоновой кислоты. Синтез основан на конденсации пропаргильных синтонов с ω -ацетиленовыми фрагментами. Показана возможность увеличения выхода полиацетиленовых структур при использовании бензолсульфонатов пропаргильного типа вместо соответствующих галогенидов.

Полиненасыщенные кислоты состава C_{20} — (8Z, 11Z, 14Z)-эйкозатриеновая (дигомо- γ -линоленовая), (5Z, 8Z, 11Z, 14Z)-эйкозатетраеновая (арахидоновая), (5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-эйкозапентаеновая (тимнодоновая) — являются не только компонентами липидов клеточных мембран, но и универсальными предшественниками целого ряда биологически активных метаболитов — простагландинов, тромбосанов, лейкотриенов, липоксенов, гепоксидов и др., объединенных общим названием «эйкозаноиды». Особый интерес среди этих кислот представляет тимнодоновая кислота (I), которая преимущественно содержится в липидах печени и жира рыб [1], морских животных [2], в меньших количествах встречается в липидах животных тканей. Тимнодоновая кислота является предшественником лейкотриенов серии 5, а также простагландинов и тромбосанов серии 3, участвующих в модулировании аденилатциклической системы, играющей ключевую роль в регуляторных механизмах живой клетки [3]. Было показано, что тимнодоновая кислота тормозит образование тромбосана A_2 из арахидоновой кислоты, превращаясь при этом в эйкозаноиды, понижающие свертываемость крови [4]. В связи с этим представляются актуальными исследования по созданию препаративных путей синтеза тимнодоновой кислоты.

Ранее нами были разработаны препаративные схемы синтеза природных полиеновых кислот на основе их полиацетиленовых предшественников: 8,11,14-эйкозатриеновой [5] и 5,8,11,14-эйкозатетраеновой [6, 7] кислот. Аналогично этим работам синтез тимнодоновой кислоты основан на использовании производных ацетилена. Построение полиеновой цепи ацетиленового предшественника тимнодоновой кислоты (I) — 5,8,11,14,17-эйкозапентаиновой кислоты (VIII) осуществляли методом алкилирования по этилильному водороду производных ацетилена (IV, VII) бензолсульфонатом (III) и бромидом (VI) соответственно.

Подобный подход к синтезу ацетиленового предшественника тимнодоновой кислоты (VIII) конденсацией производных ацетилена с галогенидами пропаргильного типа был известен ранее [8, 9]. Однако применение пропаргильных галогенидов для создания полиацетиленовых структур, в частности для получения 5,8-нонадиновой кислоты [9], приводило к относительно низким выходам. Поэтому нами в качестве ключевых компонентов в синтезе пентаиновой кислоты (VIII) были выбраны 1-бром-2,5,8,11-тетрадекатетраин (VI) и 5-гексеновая кислота (VII). Тетраиновый бромид (VI) был получен на основе соответствующего спирта (V), который в свою очередь синтезировали конденсацией триинового бензолсульфоната (III) с защищенным пропаргильным спиртом (IV).

Сокращения: Tbr — тетрагидропиридил, TsOH — *n*-толуолсульфокислота, THF — тетрагидрофуран.



Применение бензолсульфоната (III) вместо соответствующего бромида [8] позволило вести реакцию в более мягких условиях (20°C) и тем самым увеличить выход реакции на 10–12%.

2,5,8-Ундекатриинол-1 (II) — исходное соединение для получения бензолсульфоната (III) — был синтезирован по методике [10]. 5-Гексинная кислота (VII) получена по схеме, описанной нами ранее [11]. Гидрирование полиацетиленового предшественника (VIII) на катализаторе Линдлара дало тимнодоновую кислоту (I), аналогичную выделенной из природных источников.

Экспериментальная часть

Синтезы соединений (V, VI, VIII) проводили в атмосфере сухого аргона. ТСХ осуществляли на силуфоле UV-254 в системе эфир — гексан, 1:2. Вещества обнаруживали 2% спиртовым раствором фосфорно-молибденовой кислоты с последующим нагреванием при $100\text{--}120^\circ\text{C}$. ИК-спектры регистрировали на спектрометре Shimadzu IR-435 в пленке для соединения (III), в вазелиновом масле — для соединений (V, VI). ПМР-спектры снимали на приборе Bruker WM-250 в CDCl_3 с тетраметилсиланом в качестве внутреннего стандарта при 250 МГц. Масс-спектры регистрировали на хромато-масс-спектрометре ЛКВ-2091 при энергии ионизирующих электронов 22,5 эВ и прямом вводе в ионный источник. ВЭЖХ соединений (I, VIII) проводили на приборе Laboratorni Pristroje с колонкой Sepharon SGX C_{18} при скорости элюента 1 мл/мин. Соединение (I) элюировали системой метанол — вода, 20:3, соединение (VIII) — системой метанол — вода, 20:8.

(1-Бензолсульфонилокси)-2,5,8-ундекатриин (III). К раствору 2,0 г (12,5 ммоль) 2,5,8-ундекатриинола-1 (II) и 3,3 г (18,7 ммоль) бензолсульфохлорида в 3 мл ацетона добавляли по каплям при 10°C раствор 1,0 г (18,7 ммоль) KOH и 0,86 г (6,5 ммоль) K_2CO_3 в 4 мл воды. Реакционную массу перемешивали 1 ч при 15°C , разбавляли 20 мл воды, экстрагировали эфиром, экстракт сушили Na_2SO_4 , растворитель упаривали, остаток очищали на колонке с силикагелем 40/100 мкм, элюент — эфир — гексан, 1:2. Выход 2,73 г (72,5%), n_D^{20} 1,5449. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 2226 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1320 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{C}\equiv\text{C}$), 1590, 740 (C_6H_5), 1350, 1175, 1090 (OSO_2).

2,5,8,11-Тетрадекатетраинол-1 (V). Реактив Гриньяра, приготовленный из 0,4 г (18,3 ммоль) магния и 2,0 г (18,3 ммоль) этилбромида в 8 мл THF, добавляли по каплям при 5°C к раствору 2,57 г (18,3 ммоль) защищенного пропаргилового спирта (IV) в 3 мл THF. Смесь перемешивали 1,5 ч при 20°C , добавляли 0,05 г CuBr и 2,7 г (8,9 ммоль) бензолсульфоната триинового спирта (III) в 3 мл THF. Реакционную массу перемешивали 2 ч при 20°C , разлагали 2 н. серной кислотой, экстрагировали эфиром, экстракт сушили Na_2SO_4 , растворитель упаривали. К остатку добавляли 30 мл метанола и 1 г TsOH, перемешивали 2 ч при 20°C , разбавляли 50 мл воды, экстрагировали эфиром, экстракт сушили Na_2SO_4 , эфир упаривали, остаток

очищали на колонке с силикагелем 40/100 мкм, элюент — эфир — гексан, 1:2. Выход 1,24 г (69,0%), т. пл. 67–68°С (лит. данные [8]: т. пл. 68,0–68,5°С). ИК-спектр (ν , см⁻¹): 3400 (ОН), 2210 (C≡C), 1320 (CH₂C≡C). ПМР-спектр (δ , м.д.): 0,90 (т, 3H, CH₃), 1,90 (м, 2H, CH₂C≡C), 2,78–2,88 (м, 6H, C≡CCH₂C≡C), 3,82 (т, 2H, C≡CCH₂O).

1-Бром-2,5,8,11-тетрадекагетраин (VI). К раствору 1,24 г (6,3 ммоль) тетраинового спирта (V) и 3,12 г (9,5 ммоль) тетрабромид углерода в 20 мл метилхлорида при 0°С добавляли по каплям раствор 2,46 г (9,5 ммоль) трифенилфосфина в 10 мл метилхлорида. Реакционную массу перемешивали 30 мин при 20°С, растворитель упаривали, остаток очищали на колонке с силикагелем 40/100 мкм, элюент — эфир — гексан, 1:20. Выход 1,34 г (82,1%). ИК-спектр (ν , см⁻¹): 2200 (C≡C), 1318 (CH₂C≡C), 660 (CBr).

5,8,11,14,17-Эйкозапентаиновая кислота (VIII). К реактиву Йоцча, приготовленному из 0,25 г (10,4 ммоль) магния, 1,14 г (10,4 ммоль) этилбромид и 0,58 г (5,9 ммоль) 5-гексиновой кислоты (VII) в 15 мл THF, добавляли 0,05 г CuCN и 0,67 г (2,6 ммоль) тетраинового бромид (VI) в 5 мл THF. Реакционную массу перемешивали 5 ч при 60°С, охлаждали до 10°С, разлагали 2 н. серной кислотой, экстрагировали эфиром, сушили Na₂SO₄, растворитель упаривали, остаток очищали на колонке с силикагелем 40/100 мкм, элюент — эфир — гексан, 1:1. Выход 0,40 г (53,7%), т. пл. 114–115°С (лит. данные [9]: т. пл. 115–116°С). ПМР-спектр (δ , м.д.): 1,12 (т, 3H, CH₃), 1,82 (м, 2H, CH₂CCOO), 2,18 (кв, 2H, CCH₂C≡C), 2,26 (тт, 2H, C≡CCH₂CCOO), 2,49 (т, 2H, CH₂COO), 3,14 (м, 8H, C≡CCH₂C≡C). Масс-спектр, прямой ввод при 140°С, m/z (J , %): 203 (100), 245 (2) (M^+ — C₂H₂ — H₂O), 248 (7) (M^+ — CO₂), 263 (12) (M^+ — C₂H₅), 274 (3) (M^+ — H₂O), 291 (5) (M^+ — 1).

Тимидоновая кислота (I). 0,10 г (0,3 ммоль) пентаиновой кислоты (VIII) в 10 мл абс. метанола гидрировали над 0,05 г катализатора Лиядлара. За 35 мин поглощилось 34,6 мл водорода (теоретическое поглощение 38,4 мл). Катализатор отфильтровывали, растворитель упаривали, остаток очищали на колонке с силикагелем 40/100 мкм, элюент — эфир — гексан, 1:1. Выход 0,09 г (87,0%). ПМР-спектр (δ , м.д.): 0,90 (т, 3H, CH₃), 1,50 (м, 2H, CH₂CCOO), 1,90 (т, 2H, CH₂COO), 2,08 (м, 4H, C≡CCH₂), 2,74–2,90 (м, 8H, C≡CCH₂C≡C), 5,42 (м, 10H, Z-CH=CH, J 5 Гц). Масс-спектр, прямой ввод при 110°С, m/z (J , %): 84 (100), 273 (1,9) (M^+ — C₂H₅), 284 (0,7) (M^+ — H₂O), 302 (2,1) (M^+).

ЛИТЕРАТУРА

1. Простагландины/Ред. Ажгихина И. С. М.: Медицина, 1978. 416 с.
2. Васильевский В. Е., Ромашова Н. А. // Биоорган. химия. 1983. Т. 9. № 2. С. 266–269.
3. Wolfe L. S. // J. Neurochemistry. 1982. V. 38. № 1. P. 1–14.
4. Monsada S., Vane J. R. // New. Engl. J. Med. 1979. V. 300. № 20. P. 1142–1147.
5. Якушева Л. А., Мягкова Г. И., Бордюкова О. О., Евстигнеева Р. П. // Биоорган. химия. 1982. Т. 8. № 3. С. 422–428.
6. Мягкова Г. И., Якушева Л. А., Бордюкова О. О., Шатская В. Б., Евстигнеева Р. П. // Биоорган. химия. 1982. Т. 8. № 2. С. 255–260.
7. Белослудцев Ю. Ю., Мягкова Г. И., Демин П. М., Евстигнеева Р. П. // Биоорган. химия. 1986. Т. 12. № 10. С. 1425–1426.
8. Rabon H. J. J., D. van der Steen, van Dorp D. A. // Rec. trav. chim. 1965. V. 84. № 9–10. P. 1319–1326.
9. Kunau W.-H., Lehmann H., Gross R. // Z. Physiol. Chem. 1971. B. 352. S. 542–548.
10. D. van der Steen, Rabon H. J. J., van Dorp D. A. // Rec. trav. chim. 1963. V. 82. № 9–10. P. 1015–1025.
11. Мягкова Г. И., Демин П. М., Белослудцев Ю. Ю., Заболотский Д. А., Евстигнеева Р. П. // Биоорган. химия. 1987. Т. 13. № 3. С. 415–419.

Поступила в редакцию
8.IV.1987

После доработки
22.VI.1987

SYNTHESIS OF 5,8,11,14,17-EICOSAPENTAENOIC ACID

BELOSLUDTSEV Yu. Yu., DEMIN P. M., MYAGKOVA G. I., ZABOLOTSKY D. A.,
EVSTIGNEEVA R. P.

M. V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technology, Moscow

A synthetic route to 5,8,11,14,17-eicosapentaenoic acid, an acetylenic precursor of 5Z,8Z,11Z,14Z,17Z-eicosapentaenoic acid, has been developed based on condensation of a propargyl synthon with ω -acetylenic fragments. Physico-chemical constants and spectral characteristics (IR, ¹H-NMR, and mass-spectrometry) of the target and intermediate compounds are given.