



УДК 547.392.52.057

© 1990 г.

И. М. Демин, Л. Л. Васильева*, Ю. Ю. Белослудцев,
Г. И. Мягкова, Е. К. Пивницкий*

КОНФИГУРАЦИЯ ГЕПОКСИЛИНОВ А₃ И ИХ СИНТЕЗ ИЗОМЕРИЗАЦИЕЙ ГЕПОКСИЛИНОВ В₃

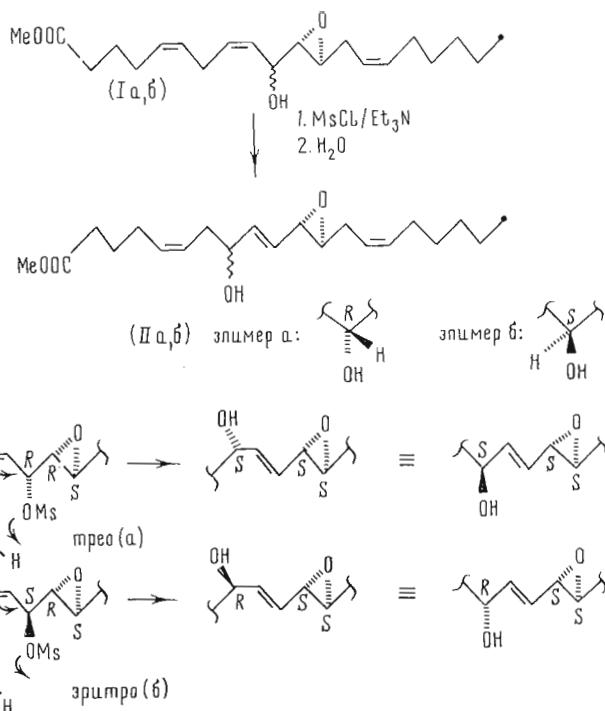
Московский институт тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова;

*Институт экспериментальной эндокринологии и химии гормонов АМН СССР,
Москва

Гепоксалины (НХ) А₃ и В₃ — новые липоксигеназные метаболиты арахидоновой кислоты, стимулирующие выброс инсулина из поджелудочной железы [1, 2] и трансмембранный перенос Ca²⁺ [3]. Оба типа гепоксалинов биосинтезируются изомеризацией (12*S*)-гидропероксиэйкозатетраеновой кислоты и образуются в виде смеси двух эпимеров по карбинольному центру. Конфигурация эпимерных НХВ₃ была недавно нами установлена в процессе полного синтеза [4].

Поскольку по структуре НХА₃ и НХВ₃ — изомерные аллиловые спирты, можно надеяться на получение НХА₃ из НХВ₃ аллильной перегруппировкой. Действительно, из метилового эфира (10*R*)-НХВ₃ (Ia) при последовательных метилировании (MsCl—Et₃N/CH₂Cl₂, —78° С, 15 мин) и сольволизе (H₂O, —78° С → 20° С) образуется смесь метиловых эфиров эпимеров по гидроксильной группе НХА₃ (IIa, б) и НХВ₃ (Ia, б) с преобладанием первых, из которой хроматографией выделены индивидуальные эпимеры метиловых эфиров НХА₃ (IIa) и (IIб) в виде бесцветных масел с общим выходом 60%, R_f 0,36 и 0,41 соответственно (C₆H₆—Et₂O, 85 : 15, +0,1%, Et₃N, три проявления). ВЭЖХ (колонка 2 × 64 мм, силасорб 600, 5 мкм, система изопропанол — гексан, 2 : 98, 100 мкл/мин, УФ-детектор при 210 нм), времена выхода, мин: 10,3 (IIa), 9,9 (IIб). ПМР-спектр эпимера (IIa) (200 МГц, C₆D₆, δ, м. д.): 0,88 (Т, J 6 Гц, 20-H₃), 1,28 (м, 17-H₂ + 18-H₂ + 19-H₂), 1,54 (м, 3-H₂), 1,92 (м, 4-H₂ + 16-H₂), 2,08 (т, J 7,3 Гц, 2-H₂), 2,22—2,34 (м, 7-H₂ + 13-H₂), 2,72 (дт, J 2,0 и 5,4 Гц, 12-H), 3,02 (дд, J 2,0 и 7,7 Гц, 11-H), 3,32 (с, OMe), 3,92 (дт, J 5,4 и 7,0 Гц, 8-H), 5,36—5,48 (м, олефиновые), 5,78 (дд, J 5,4 и 15,2 Гц, 9-H) (ср. с [5]). ПМР-спектр эпимера (IIб) отличается только химическим сдвигом сигнала 8-H на 0,006 м. д. Масс-спектр, прямой ввод смеси эпимеров при 110° С, m/z (I, %): 350 ([M]⁺, 0,5), 319 ([M—OMe]⁺, 0,8), 301 ([M—OMe—H₂O]⁺, 3,1), 209 ([C8—C20]⁺, 26), 191 ([209—H₂O]⁺, 44), 171 ([C1—C8]⁺, 21), 142 ([C1—C7 + H]⁺, 67), 110 ([142—MeOH]⁺, 100).

Аналогично изомеризуется эпимерный (10*S*)-НХВ₃ (Iб), но соотношение образующихся эпимеров метилового эфира НХА₃ (IIa, б) зависит от конфигурации исходных эфиров НХВ₃ (Ia, б). Из (10*R*)-эпимера (Ia) эпимерные (IIa, б) образуются (по данным ВЭЖХ и выделения) в соотношении 1 : 1,6 соответственно, в то время как из (10*S*)-эпимера (Iб) — в обратном соотношении (1,7 : 1). Из этого следует, что сольволиз мезилата протекает, по крайней мере частично, по механизму S_N2'. Из известной [6] предпочтительности 1,3-*син*-замещения (см. схему) по этому механизму можно заключить (с учетом изменения конфигурации перемещающейся двойной связи), что перегруппировка (10*R*)-эпимера эфира НХВ₃ (Ia) по механизму S_N2' должна предпочтительно приводить к (8*S*)-эпимеру эфира НХА₃ (IIб). На основе этого более полярному на силикагеле эпимеру эфира НХА₃ (IIa) мы приписываем 8*R*-конфигурацию, а менее по-



лярному эпимеру (IIб) — 8*S*, 11*S*, 12*S*-Конфигурация эпексидного цикла уже известна из биогенеза [7] и полного синтеза НХА₃ [5]. Хотя эпимеры метиловых эфиров НХА₃ (IIа, б) физически весьма мало различаются (см. выше), каждый эпимер при гидролизе дает по индивидуальному, легко-различимому набору четырех продуктов (триоксилины А₃, стереохимия не установлена [2]), в виде которых их обычно и анализируют и для которых теперь можно считать известными конфигурации при С8 и С12.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pace-Asciak C. R., Martin J. M. // Prostaglandins, Leukotrienes Med. 1984. V. 16. № 2. P. 173—180.
2. Pace-Asciak C. R., Martin J. M., Corey E. J. // Progr. Lipid Res. 1986. V. 25. P. 625—628.
3. Derewlany L. O., Pace-Asciak C. R., Radde I. C. // Can. J. Physiol. Pharmacol. 1984. V. 62. № 12. P. 1466—1469.
4. Демин П. М., Васильева Л. Л., Лавицкая М. А., Белослудцев Ю. Ю., Мягкова Г. И., Пивницкий Р. К. // Биоорган. химия. 1990. т. 16. № 1. С. 127—128.
5. Corey E. J., Su W.-G. // Tetrahedron Lett. 1984. V. 25. № 45. P. 5119—5122.
6. Magid R. M. // Tetrahedron. 1980. V. 36. № 13. P. 1901—1930.
7. Corey E. J., Mehrotra M. M. // Tetrahedron Lett. 1983. V. 24. № 45. P. 4921—4922.

Поступило в редакцию
11.IX.1989

P. M. DEMIN, L. L. VASIL'EVA*, Yu. Yu. BELOSLUDTSEV,
G. I. MYAGKOVA, K. K. PIVNITSKY*

HEPOXILINS A₃ CONFIGURATION AND THEIR SYNTHESIS BY MEANS OF HEPOXILINS B₃ ISOMERIZATION

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

* *Institute of Experimental Endocrinology and Hormone Chemistry, Academy of Medical Sciences of the USSR, Moscow*

Hepoxilins (HX) A₃ methyl esters epimeric at C8 are synthesized by the solvolysis of epimeric HXB₃ methyl ester mesylates. Each of individual HXB₃ epimers produces a mixture of HXA₃ epimers, their ratio being exactly opposite in two case (*S_N2'* mechanism). The known preference of *syn*-substitution in this mechanism allows one to deduce 8*R*-configuration for the more polar epimer of HXA₃ ester.