



УДК 547.392.52.057

© 1990 г.

И. М. Дежин, Л. Л. Васильева*, М. А. Лапцкая*,
Ю. Ю. Белослудцев, Г. И. Мязгова, Е. К. Пивницкий*

СИНТЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕПОКСИЛИНОВ

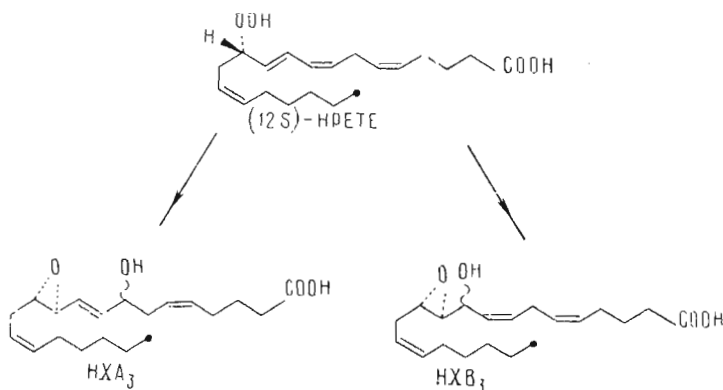
I. СИНТЕЗ ГЕПОКСИЛИНОВ В₃ ПОЛИАЦЕТИЛЕНОВЫМ ПОДХОДОМ
И УСТАНОВЛЕНИЕ КОНФИГУРАЦИИ КАРБИНОЛЬНОГО ЦЕНТРА

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

* Институт экспериментальной эндокринологии Всесоюзного эндокринологического научного центра АМН СССР, Москва

На основе полиацетиленовых соединений разработан путь синтеза гепоксилинов (НХ) В₃ — медиаторов высвобождения инсулина из поджелудочной железы. Установлена конфигурация эпимерных по гидроксильной группе НХВ₃. (10R, 11R, 12S)-Диастереомер НХВ₃ и его метиловый эфир более полярны на силикагеле и Bu^tMe₂Si-эфир НХВ₃ менее удерживаем при ГЖХ, чем соответствующие производные (10S)-диастереомера.

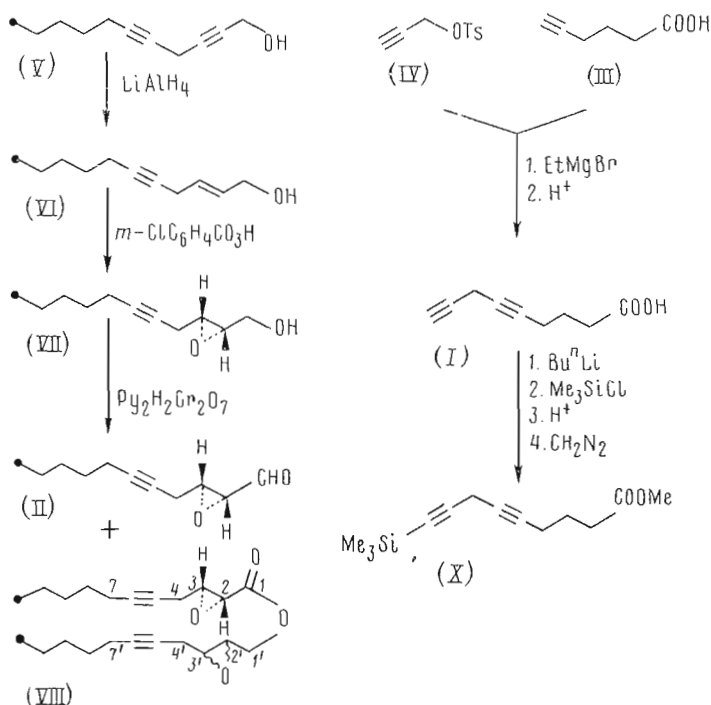
Гепоксилины (НХ) принадлежат к новому классу ациклических метаболитов арахидоновой [1] и эйкозапентаеновой [2] кислот, содержащих как гидроксильную, так и эпоксидную группировки при соседних углеродных атомах. Было показано, что НХ обладают мощной инсулин-секреторной активностью [1—3], стимулируют трансмембранный перенос ионов кальция [4] и заслуживают более детального изучения как природные биорегуляторы, в особенности в связи с проблемой диабета. При образовании НХ имеет место уникальная для эйкозаноидов катализируемая геминном или гемоглобином [5] перегруппировка (12S)-гидропероксиэйкозатетраеновой кислоты ((12S)-HPETE) в смесь НХ типов А₃ и В₃, причем каждый образуется в виде двух эпимеров по гидроксильной группе. Эта перегруппировка, по-видимому, проходит неферментативным путем по радикальному механизму с внутримолекулярным переносом кислорода [6], причем соотношения образующихся эпимеров при катализе геминном или гемоглобином различны [5]. Известна 11R,12S-конфигурация для НХВ₃ ((11S, 12S) для НХА₃) [7], однако конфигурация НХ при карбинольном центре (С-8 или С-10 для НХА₃ или НХВ₃ соответственно) не была установлена, в том числе и в процессе единственного полного синтеза [8].



Сокращения: НХ — гепоксилин, HPETE — гидропероксиэйкозатетраеновая кислота.

Для изучения биологических свойств мы предприняли полный синтез индивидуальных НХВ₃. Наличие в структуре НХВ₃ трех Z-двойных связей позволяет планировать синтез через соответствующий триацетиленовый предшественник с последующим гидрированием тройных связей в (Z)-двойные. В таком случае построение углеродной цепи целесообразно осуществить конденсацией подходящих синтонов с терминальными ацетиленовой и альдегидной группировками, т. е. 5,8-нонадиновой кислоты (I) и (E)-2,3-эпоксисундец-5-ин-1-оля (II). В этом сообщении мы описываем реализацию этой синтетической схемы и установление относительной конфигурации полученных эпимеров НХВ₃.

Диацетиленовая кислота (I) получена с выходом 45% конденсацией бис-броммагниевого производного 5-гексиновой кислоты (III) [9] с тозилатом пропаргилового спирта (IV) [10] и последующим кислотным гидролизом образующегося пропаргилового эфира кислоты (I). Применение пропаргилбромида на стадии конденсации [11] приводило к низкому выходу продукта (не более 25%).



Ацетиленовый эпоксиальдегид (II) синтезирован из ундека-(2E)-ен-5-ин-1-оля (VI) [12], полученного восстановлением ундека-2,5-диин-1-оля (V) [13] алюмогидридом лития. Эпоксидирование двойной связи в спирте (VI) *m*-хлорнадбензойной кислотой и последующее окисление полученного эпокси спирта (VII) бихроматом пиридиния в присутствии молекулярных сит [14] привели к рацемическому эпоксиальдегиду (II) с суммарным выходом 69%. В качестве побочного продукта (до 14%) выделен димерный эфир (VIII) (предедент см. [15]). По такой же схеме может быть получен оптически активный альдегид (II) с применением асимметрического эпоксидирования по Шарплессу [16], однако исследование условий конденсации и синтонов целесообразно осуществлять на рацемическом соединении.

Получение металлоорганических производных нестойкой [17] диацетиленовой кислоты (I) оказалось основной проблемой синтеза. При получении дилитиевого производного с помощью как Bu^nLi , так и Pr_2^iNLi происходило значительное осмоление, вследствие чего последующая конденсация с альдегидом (II) приводила к эписмерным метиловым эфирам (после обработки CH_2N_2) гексадегидро-НХВ₃ (IXa, б) с выходами не более 32% (табл. 1). В проверочных опытах конденсацией эпоксиальдегида (II)

Стереохимия конденсации металлоорганических производных 5,8-нонадциновой кислоты (I) с (2*RS*, 3*SR*)-2,3-эпоксипудец-5-ин-1-алем (II)

XC≡CCH ₂ C≡C(CH ₂) ₃ COOR		Метод *	Выход, %	Соотношение продуктов <i>трео</i> -(IXa) : <i>эритро</i> -(IXб) **
X	R			
Li	Li	А, Б	30-32	64 : 36
ClMg	MgCl	В	24	54 : 46
(Pr ^o O) ₃ Ti	Ti(OPr ⁱ) ₃	Г	27	12 : 88
Bu ₄ ⁿ N	CH ₃	Д	22	77 : 23
Cs	CH ₃	Е	14	78 : 22

* см. «Экспериментальную часть».

** По ГЖХ-анализу Bu^tMe₂Si-эфиров; *трео* = (10*RS*, 11*RS*, 12*SR*), *эритро* = (10*SR*, 11*RS*, 12*SR*).

Таблица 2

Спектры ПМР 10-эпимерных (*E*) 10-гидрокси-11,12-эпоксиэйкозанондов *

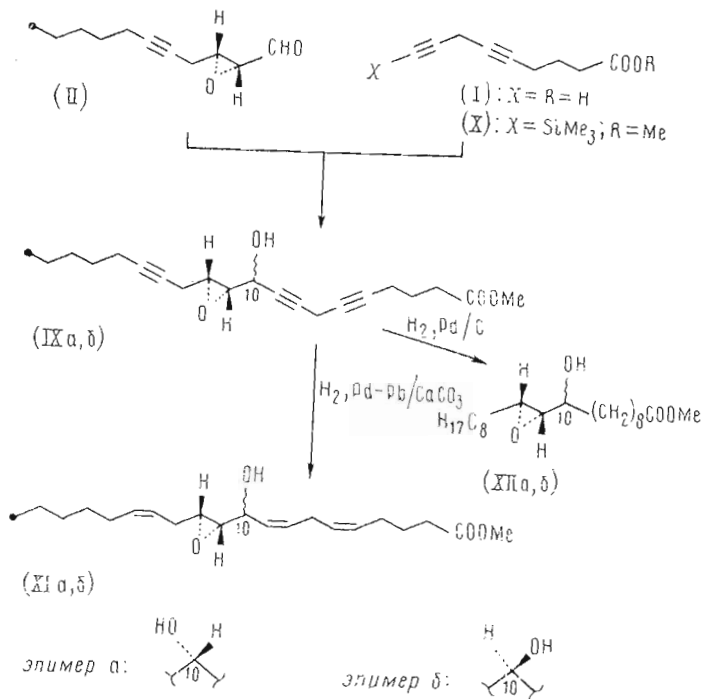
Протоны	HXV ₃ (XI)		Гексагидро- <i>HXV</i> ₃ (XII)	
	(10 <i>RS</i>) ** <i>трео</i> (а)	(10 <i>SR</i>) ** <i>эритро</i> (б)	(10 <i>RS</i>) *** <i>трео</i> (а)	(10 <i>SR</i>) *** <i>эритро</i> (б)
Химический сдвиг, δ, м.д.				
H10	4,33	4,67	3,43	3,77
H11	2,83	2,85	2,71	2,74
H12	2,95	3,05	2,89	2,98
Константа спин-спинового взаимодействия, J, Гц				
H10-H11	5,0	3,3	5,2	3,0
H11-H12	2,2	2,2	2,3	2,4
H12-H13	5,5	5,5	5,4	5,6

* В виде метиловых эфиров.

** Конфигурация при остальных центрах (11*RS*, 12*SR*).*** Конфигурация при остальных центрах (11*SR*, 12*SR*).

с Li-производным 1-гетина получили без оптимизации 70 % соответствующего аддукта, в то время как обработка дилитиевого производного кислоты (I) триметилхлорсиланом привела к C-триметилсилилпроизводному (X) с выходом только 51 % (ср. [18]). При использовании для металлирования EtMgCl при 0° С в результате первоначальной реакции по карбоксильной группе образовывалась труднорастворимая соль, что затрудняло дальнейшее металлизирование по ω-ацетиленовому углероду и способствовало возвращению исходных компонентов (I) и (II). То же металлизирование при 50° С проходило полностью, но, очевидно, с изомеризацией внутренней тройной связи, поскольку после конденсации с эпоксиальдегидом (II) был получен продукт неустановленной структуры, отличный от заведомых гексадегидро-*HXV*₃ (IXa, б), хотя и подобный им по спектру ПМР. Осложнения при использовании в конденсациях диацетиленовой кислоты (I) наблюдались и на других объектах [17].

Хотя и другие исследованные варианты конденсации синтонов (I) и (II) — переметаллирование бис-Li-производного с (Pr^oO)₃TiCl [19], катализируемая фторид-ионом [20] конденсация C-триметилсилильного производного (X) (см. табл. 1) — не привели к повышению выходов, эти методы позволили направлять конденсацию в сторону предпочтительного образования любого из эпимеров по карбинольному центру со стереоселективностью 77—88 %. Соотношение эпимеров гексадегидро-*HXV*₃ установлено капиллярной ГЖХ соответствующих Bu^tMe₂Si-эфиров. Дальнейшее определение конфигурации эпимеров (см. ниже) привело к выводу, что в случае некоординирующих катионов (Li⁺, Bu₄N⁺, Cs⁺) при конденсации пред-



почтительно образуется *трео*-изомер (IXa), а с титаноацетиленом — *эритро*-изомер (IXб).

Парциальное гидрирование смеси эфиров эпимерных гексадегидро-NHV₃ (IXa, б) привело к аналогичной смеси эпимеров метиловых эфиров NHV₃ (XIa, б) с селективностью по ГЖХ-анализу до 80% в оптимальных условиях: гидрирование над большим количеством катализатора Линдлара в бензоле с добавкой не менее 1,5 эквивалентов хинолина при 15° С. Аналогичные условия гидрирования ранее мы успешно применили и в синтезе лейкотриенов [20]. Использование других растворителей, повышение температуры и уменьшение количества хинолина приводят к значительному уменьшению селективности. Этим фактом, по-видимому, и обусловлена низкая селективность гидрирования аналогичного полиацетиленового соединения [8].

Индивидуальные эпимеры метиловых эфиров NHV₃ (XIa, б) были выделены высокоэффективной флэш-хроматографией (ВЭФХ) [21] с суммарным выходом в 65%; их гидролизом получены эпимерные рацемические NHV₃, закристаллизовать которые пока не удалось.

Для определения конфигурации карбинольных асимметрических центров соединений (IXa, б) и (XIa, б) смесь эпимеров (IXa, б) исчерпывающим гидрированием над палладием на угле превращена в соответствующую смесь метиловых эфиров (*E*)-10-гидрокси-11,12-эпоксиэйкозановых кислот (XIIa, б). Спектр ПМР (200 МГц) этой смеси легко разделяется на спектры индивидуальных эпимеров. Данные для них (табл. 2) практически совпадают с данными, приведенными для эпимерных метиловых эфиров (*E*)-13-гидрокси-14,15-эпоксиэйкозановой кислоты [7]. Особенно характерна константа спин-спинового взаимодействия карбинольного протона с вицинальным эпоксидным (*J*_{10,11} для наших соединений), большая для *трео*-изомеров. Этот результат позволяет эпимеру (XIIa) и его предшественникам (IXa) и (XIa) приписать 10, 11-*трео*-конфигурацию, т. е. 10*RS*, 11*RS*, 12*SR* для (IXa) и (XIa) и 10*RS*, 11*SR*, 12*SR* для (XIIa) и 10*SR*-конфигурации для соответствующих соединений ряда «б».

Таким образом, описанные в литературе [3] как более полярные на силикагеле эпимеры NHV₃ имеют 10*R*-конфигурацию, а менее полярные — 10*S*.

Экспериментальная часть

ИК-спектры зарегистрированы на спектрометре Shimadzu IR-435 (Япония) в пленке, спектры ПМР — на спектрометрах Bruker MSL-200 (ФРГ) и Tesla BS-480 (ЧССР) в CDCl_3 при 200 и 80 МГц соответственно, внутренний стандарт — Me_4Si . Масс-спектры сняты на хромато-масс-спектрометре ЛКВ 2091 (Швеция) в процессе хроматографии на стеклянной капиллярной колонке (0,3 мм \times 25 м) с фазой SE-30 при 260° С либо при прямом вводе образца в ионный источник при указанной температуре пробника. Для ГЖХ-анализов использован хроматограф Chrom-5 (ЧССР) с кварцевой капиллярной колонкой (0,2 мм \times 50 м) с фазой OV-1 при 270° С, газ-носитель — гелий (45 см/с). Перед ГЖХ-анализом гидроксилсодержащие вещества переводили в $\text{Bu}^t\text{Me}_2\text{Si}$ -эфирь обработкой 0,3—0,5 мг образца раствором 1 М $\text{Bu}^t\text{Me}_2\text{SiCl}$ и 2 М имидазола в 1 мл DMF в течение 40 мин при 50° С. Качественный анализ смесей проведен ТСХ на пластинках Silufol UV-254 (ЧССР). Вещества обнаруживали опрыскиванием раствором фосфорномолибденовой кислоты. Для препаративного разделения использовали ВЭФХ [21] на колонке (2 \times 16 см) эффективностью 2000 теоретических тарелок, сорбент — силикагель марки Kieselgel H (Fluka, Швейцария).

Все реакции проведены в атмосфере сухого аргона. Растворители очищены перегонкой над соответствующими осушителями (THF — бензофенонкетил натрия, бензол — натрий, метилхлорид — гидрид кальция, метанол — метилат магния). Вакуумные перегонки осуществлены на аппарате Kugelrohr (Aldrich, США) при указанной температуре воздушной бани.

Использованы реактивы: 85% *m*-хлорнадбензойная кислота (Aldrich, США), бихромат пиридиния (Fluka, Швейцария). 5-Гексиновая кислота (III) синтезирована по методу [9], а ундека-(2*E*)-ен-5-ин-1-ол (VI) — по методу [12].

Под обычной обработкой реакционной смеси подразумевается экстракция этилацетатом, высушивание экстракта MgSO_4 , упаривание на роторном вакуум-испарителе при температуре до 40° С и высушивание остатка в вакууме 1,3 ГПа при 20° С.

5,8-Нонадиновая кислота (I). К раствору 72 ммоль EtMgBr в 50 мл THF при 0° С добавили по каплям раствор 4,0 г (36 ммоль) 5-гексиновой кислоты (III) в 5 мл THF. Смесь перемешивали 1,5 ч при 40—50° С, охладили до 20° С, добавили 0,1 г CuCN и затем 14,7 г (72 ммоль) пропаргилтозилата (IV) в 10 мл THF. Реакционную массу перемешивали 1 ч при 20° С, разложили 50 мл 10% соляной кислоты и для гидролиза пропаргилового эфира выдержали 10 мин при 20° С. После обычной обработки получили 4,4 г темно-красного масла, из которого перегонкой выделили 2,4 г (44,4%) кислоты (I), т. кип. 105—110° С/0,03 ГПа (лит. данные [11]: т. кип. 105—110° С/0,13 ГПа), n_D^{20} 1,4856, R_f 0,16 (эфир — гексан, 1 : 6, +0,1% AcOH , 3 проявления). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3600 (ОН), 1710 ($\text{C}=\text{O}$), 3310 ($\text{HC}\equiv\text{C}$), 650 ($\text{HC}\equiv\text{C}$). Спектр ПМР (200 МГц, δ , м. д.): 1,56 (м, 3- H_2), 1,82 (т, J 2,8 Гц, 9-Н), 1,92 (тт, J 2,5 и 7,0 Гц, 4- H_2), 2,16 (т, J 7,5 Гц, 2- H_2), 2,84 (тд, J 2,5 и 2,8 Гц, 7- H_2).

Метилевый эфир 9-триметилсилилнона-5,8-диновой кислоты (X). К раствору 80 мг (0,53 ммоль) ацетиленовой кислоты (I) в 3 мл THF при —50° С добавили по каплям 0,67 мл 1,55 М раствора Bu^nLi в гексане. Смесь перемешивали 1 ч при —50° С, охладили до —78° С и добавили 170 мг (1,57 ммоль) Me_3SiCl . Через 30 мин при —78° С смесь вылили в 50 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl и обработали обычным образом. Неочищенный продукт метилировали избытком эфирного раствора диазометана и из полученных 122 мг красно-коричневого масла ВЭФХ (EtOAc — гексан, 2 : 98) выделили 64 мг (51%) силилацетилен (X), R_f 0,62 (EtOAc — гексан, 1 : 4). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 2180 ($\text{C}\equiv\text{CSi}$), 1740 ($\text{C}=\text{O}$), 1250 ($\text{C}-\text{Si}$), 845 (SiMe_3). Спектр ПМР (80 МГц, δ , м. д.): 0,16 (с, SiMe_3), 1,81 (м, 3- H_2), 2,21 (м, 4- H_2), 2,41 (т, J 7,5 Гц, 2- H_2), 3,14 (т, J 2,5 Гц, 7- H_2), 3,58 (с, COOMe). Масс-спектр, хроматография,

m/z (I , %): 252 ($[M]^+$, 0,4), 237 ($[M - Me]^+$, 31), 221 ($[M - MeO]^+$, 17), 178 ($[M - Me_2SiH]^+$, 18), 166 (77), 165 (80), 156 (91), 97 (49), 89 (100), 75 (49), 73 (27), 55 (34).

(2RS, 3SR)-2,3-Эпоксисундец-5-ин-1-ол (VII). К раствору 288 мг (1,73 ммоль) неперделённого спирта (VI) в 8 мл CH_2Cl_2 при 20° С при перемешивании прибавили 468 мг (4,68 ммоль) $KHCO_3$ и затем в течение 25 мин 543 мг (3,15 ммоль) *m*-хлорнадбензойной кислоты. Реакционную массу перемешивали 2,5 ч при 20° С, разбавили 10 мл эфира и профильтровали через 5,5 г Al_2O_3 , промывая адсорбент 150 мл эфира. После упаривания фильтрата получили 299 мг (95%) эпокиспирта (VII), который использовали без дополнительной очистки. R_f 0,08 (EtOAc — гексан, 1 : 4). ИК-спектр (в CCl_4 , ν , cm^{-1}): 1080 (C—O—C), 3400—3600 (ОН). Спектр ПМР (200 МГц, δ , м. д.): 0,87 (т, J 6 Гц, 11- H_3), 1,28—1,42 (м, 8- H_2 + 9- H_2 + 10- H_2), 2,08 (тт, J 2,0 и 7,4 Гц, 7- H_2), 2,34 (м, 4- H_2), 2,90—2,96 (м, 2- H + 3- H), 3,40 (дд, J 4,4 и 12,8 Гц, 1- H), 3,68 (дд, J 2,6 и 12,8 Гц, 1- H).

(2RS, 3SR)-2,3-Эпоксисундец-5-ин-1-аль (II). К смеси 1,2 г (3,16 ммоль) $Pu_2H_2Cr_2O_7$ и 1,69 г тонкорастертых молекулярных сит 3 А в 7 мл CH_2Cl_2 при 20° С последовательно добавили 128 мкл $AsOH$ и раствор 299 мг (1,64 ммоль) эпокиспирта (VII) в 7 мл CH_2Cl_2 . Реакционную массу перемешивали 1 ч при 20° С, добавили 15 мкл Pu^iOH , перемешивали еще 5 мин и профильтровали через 15 г силикагеля, элюируя CH_2Cl_2 . После упаривания получили 266 мг желтого масла, из которого ВЭФХ (EtOAc — гексан, 1 : 9) выделили 215 мг (73%) альдегида (II), R_f 0,36 (EtOAc — гексан, 1 : 4). ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1733 (C=O). Спектр ПМР (80 МГц, δ , м. д.): 0,89 (т, J 5,5 Гц, 11- H_3), 1,35 (м, 8- H_2 + 9- H_2 + 10- H_2), 2,09 (м, 7- H_2), 2,62 (м, 4- H_2), 3,30 (м, 2- H + 3- H), 9,07 (д, J 6,5 Гц, 1- H). Масс-спектр, хроматография, m/z (I , %): 179 ($[M - H]^+$, 0,8), 165 ($[M - Me]^+$, 0,8), 151 ($[M - CHO]^+$, 8), 137 (8), 133 (18), 95 (69), 93 (56), 81 (65), 79 (64), 71 (87), 67 (100). Из более ранних фракций выделено 42 мг (14%) димерного эфира (VIII), R_f 0,44 (EtOAc — гексан, 1 : 4), согласно спектру ПМР, представляющему смесь двух диастереомеров в соотношении 1 : 1. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1728 (C=O). Спектр ПМР (80 МГц, δ , м. д.): 0,89 (т, J 5,5 Гц, $2 \times CH_3$), 1,35 (м, $6 \times CH_2$), 2,08 (м, 7- H_2 + 7'- H_2), 2,54 (м, 4- H_2 + 4'- H_2), 2,90—3,36 (м, 3- H + 2'- H + 3'- H), 3,40 (д, J 1,7 Гц, 2- H), 3,95 (дд, J 4 и 12 Гц, 1'- H в изомере 1), 4,02 (дд, J 4 и 12 Гц, 1'- H в изомере 2), 4,43 (дд, J 3,5 и 12 Гц, 1'- H в изомере 1), 4,46 (дд, J 3 и 12 Гц, 1'- H в изомере 2). Масс-спектр, прямой ввод, 110° С, m/z (I , %): 360 ($[M]^+$, 3,2), 345 ($[M - Me]^+$, 0,7), 343 ($[M - OH]^+$, 0,9), 331 (4,1), 317 (28), 261 (49), 251 (64), 165 (26), 151 (54), 121 (82), 107 (68), 95 (75), 93 (79), 81 (100), 79 (25), 67 (85), 55 (86).

Метилловые эфиры (10RS, 11RS, 12SR)- и (10SR, 11RS, 12SR)-10-гидрокси-11,12-эпоксисейкоза-5,8,14-триновых кислот (IXa, б). А. К раствору 703 мг (4,71 ммоль) диацетиленовой кислоты (I) в 30 мл THF при -50° С добавили по каплям 6,6 мл 1,4 М раствора Bu^tLi (9,24 ммоль) в гексане. Полученную желто-коричневую суспензию перемешивали 1 ч при -50° С, охладили до -78° С и добавили 690 мг (3,83 ммоль) альдегида (II) в 20 мл THF. Через 30 мин реакционную смесь разложили 20 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl , обработали обычным образом и продукт метилировали избытком CH_2N_2 . Получили 1,27 г темно-красного масла, из которого ВЭФХ (EtOAc — гексан, 1 : 4 \rightarrow 1 : 1, +0,1% Et_3N) выделили 397 мг неразделимой смеси эпимеров (IXa, б), бесцветное масло (выходы и соотношения эпимеров здесь и в других методах см. табл. 1). ИК-спектр (ν в CCl_4 , cm^{-1}): 1743 (C=O), 3580 (ОН). Спектр ПМР (200 МГц, δ , м. д.): 0,89 (т, J 6 Гц, 20- H_3), 1,34 (м, 17- H_2 + 18- H_2 + 19- H_2), 1,47 (м, 4- H_2), 1,81 (квинтет, J 7,6 Гц, 3- H_2), 2,11—2,29 (м, 11- H + 12- H + 16- H_2), 2,41 (т, J 7,6 Гц, 2- H_2), 2,56 (м, 13- H_2), 3,20 (м, 7- H_2), 3,67 (с, OMe), 4,40 (м, 10- H в эпимере «а»), 4,61 (м, 10- H в эпимере «б»). Масс-спектр, прямой ввод, 110° С, m/z (I , %): 344 ($[M]^+$, 1,6), 326 ($[M - H_2O]^+$, 3,4), 313 ($[M - OMe]^+$, 7,8), 193 ($[C1 - C10]^+$, 100), 181 ($[C10 - C20]^+$, 11), 161 ($[193 - MeOH]^+$, 90), 151 ($[C11 - C20]^+$, 32), 71 ($[C16 - C20]^+$, 42). Масс-спектр Bu^tMe_2Si -эфиров (времена удерживания см. табл. 3), m/z (I , %

Хроматографическая подвижность эпимеров гепоксилинов В₃ и их аналогов

Метилловый эфир соединения	ГЖХ * время выхода, мин		ТСХ ** R _f на силикагеле	
	трео (а)	эритро (б)	трео (а)	эритро (б)
Гексадегидро-НХВ ₃ (IXa, б)	11,92	12,35	0,11	0,11
НХВ ₃ (XIa, б) ***	9,76	9,87	0,13	0,16
Гексагидро-НХВ ₃ (XIa, б)	10,85	11,19	0,19	0,24

* В¹Me₂Si-эфиры; условия см. «Экспериментальную часть».

** Система — EtOAc — гексан, 1 : 4.

*** Свободные кислоты R_f 0,29 и 0,32 (EtOAc — гексан, 1 : 1) соответственно.

для эпимеров «а» и «б» соответственно): 458 ([M]⁺, 0,7; 0,8), 427 ([M — OMe]⁺, 3,3; 4,8), 401 ([M — Bu]⁺, 48, 48), 327 ([M — OSiMe₂Bu]⁺, 10, 19), 307 ([C1 — C10]⁺, 10, 17), 209 ([C11 — C20 + SiMe₂]⁺, 41, 23), 75 (100, 100).

Б. К раствору 405 мг (4 ммоль) Prⁱ₂NH в 1,5 мл THF при —50° С добавили 2,5 мл 1,6 М раствора BuⁿLi (4 ммоль) в гексане и перемешивали 30 мин при —50° С. Полученный раствор добавили к охлажденному до —78° С раствору 294 мг (1,96 ммоль) диацетиленовой кислоты (I) в 6 мл THF, образовавшуюся темно-коричневую суспензию перемешивали при —50 ÷ —60° С 1 ч, охладили до —78° С и добавили раствор 274 мг (1,52 ммоль) альдегида (II). Через 1 ч при —78° С реакционную смесь обработали как в методе А и получили 167 мг смеси эпимеров (IXa, б).

В. К раствору 45 мг (0,31 ммоль) диацетиленовой кислоты (I) в 1,3 мл THF при 3—4° С добавили по каплям 0,3 мл 2М раствора EtMgCl (0,6 ммоль) в THF. Полученную темно-желтую суспензию выдержали при той же температуре 1 ч, охладили до —20° С, добавили раствор 55 мг (0,31 ммоль) альдегида (II) в 1 мл THF и через 1 ч обработали как в методе А, получив 25 мг смеси эпимеров (IXa, б).

Г. К приготовленной как в методе А суспензии 0,33 ммоль бис-Li-производного диацетиленовой кислоты (I) в 1,5 мл THF при —78° С прибавили 0,35 мл 1,7 М раствора (PrⁱO)₃TiCl (0,6 ммоль) в гексане и перемешивали 2,5 ч перед прибавлением 40 мг (0,22 ммоль) альдегида (II) в 1,5 мл THF, после чего перемешивали еще 2,5 ч. Реакционную смесь разложили добавлением 10 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃ и обработали как в методе А, получив 20,5 мг смеси эпимеров (IXa, б).

Д. К раствору 30 мг (0,17 ммоль) альдегида (II) в 1,5 мл THF при 0—5° С последовательно добавили 20 мкл 1 М раствора BuⁿNF × 2H₂O в THF и раствор 64 мг (0,27 ммоль) силилацетилена (X) в 2,5 мл THF. Реакционную массу перемешивали 15 мин при 0° С и 15 ч при 25° С, добавляя через каждые 5 ч по 50 мкл раствора BuⁿNF × 2H₂O (всего 0,12 ммоль). Реакционную смесь разбавили 20 мл насыщенного водного раствора NaCl и после обычной обработки и ВЭФХ выделили 13 мг смеси эпимеров (IXa, б).

Е. Смесь 30 мг (0,17 ммоль) альдегида (II), 50 мг (0,21 ммоль) силилацетилена (X), 23 мг (0,15 ммоль) тонкорастертого CsF и 5 мг (0,014 ммоль) дибензо-18-краун-6 в 3 мл THF перемешивали 16 ч при 24° С, добавили еще вышеуказанные количества CsF и дибензо-18-краун-6 и через 5 ч обработали как в методе Д, получив 8 мг смеси эпимеров (IXa, б).

Метилловые эфиры (10RS,11RS,12SR)- и (10SR, 11RS, 12SR)-10-гидрокси-11,12-эпоксиэйкоза-5(Z),8(Z),14(Z)-триеновых кислот (гепоксилинов В₃) (XIa, б). Суспензию 170 мг катализатора Линдлара (6% Pd и 2,5% Pb(OAc)₂ на CaCO₃) в растворе 410 мг (3,2 ммоль) хинолина в 10 мл бензола насытили H₂, добавили раствор 180 мг (1,91 ммоль) смеси эпимеров (IXa, б) (соотношение 64 : 36) в 8 мл бензола и перемешивали в атмо-

сфере H_2 при $15^\circ C$ до прекращения поглощения (20 мин). Катализатор отфильтровывали, хинолин удалили из раствора фильтрованием через $10\text{ г } Al_2O_3$, элюируя хинолин смесью $EtOAc$ — гексан, 5 : 95, а продукт — чистым $EtOAc$. Из остатка после упаривания (178 мг) ВЭФХ ($EtOAc$ — гексан, 15 : 85, +0,1% Et_3N) выделили индивидуальные эимерные триены (XIа, б), бесцветные масла, 75 и 44 мг соответственно, суммарный выход 65%. Хроматографические подвижности см. табл. 3. Масс-спектр смеси эимеров, прямой ввод, $100^\circ C$, m/z (I , %): 350 ($[M]^+$, 0,6), 332 ($[M - H_2O]^+$, 3,1), 319 ($[M - OMe]^+$, 1,0), 301 ($[M - OMe - H_2O]^+$, 1,3), 239 ($[C1 - C12]^+$, 2,7), 221 ($[239 - H_2O]^+$, 19), 197 ($[C1 - C10]^+$, 10), 189 ($[239 - OMe - H_2O]^+$, 14), 165 ($[197 - MeOH]^+$, 23), 81 (100), 71 ($[C16 - C20]^+$, 54). Спектр ПМР (200 МГц, δ , м. д.), эимер (XIа): 0,88 (т, J 6,8 Гц, $20-H_3$), 1,28 (м, $17-H_2 + 18-H_2 + 19-H_2$), 1,68 (м, $3-H_2 + 16-H_2$), 2,03 (м, $4-H_2 + 13-H_2$), 2,30 (м, $2-H_2 + 7-H_2$), 2,83 (дд, J 2,2 и 5,0 Гц, 11-Н), 2,95 (дт, J 2,2 и 5,5 Гц, 12-Н), 3,65 (с, $COOMe$), 4,33 (дд, J 5,0 и 7,7 Гц, 10-Н), 5,37—5,53 (м, олефиновые). Эимер (XIб): 0,88 (т, J 6,8 Гц, $20-H_3$), 1,28 (м, $17-H_2 + 18-H_2 + 19-H_2$), 1,68 (м, $3-H_2 + 16-H_2$), 2,03 (м, $4-H_2 + 13-H_2$), 2,30 (м, $2-H_2 + 7-H_2$), 2,85 (дд, J 2,2 и 5,0 Гц, 11-Н), 3,05 (дт, J 2,2 и 5,5 Гц, 12-Н), 3,65 (с, $COOMe$), 4,67 (дд, J 3,3 и 7,7 Гц, 10-Н), 5,35—5,51 (м, олефиновые).

Метилловые эфиры (10SR, 11SR, 12SR)- и (10SR, 11SR, 12SR)-10-гидрокси-11,12-эпоксиэйкозановых кислот (XIIа, б). Гидрировали 6 мг смеси эимеров триацетиленов (IXа, б) (соотношение 64 : 36) над 2 мг 5% Pd/C в 1,5 мл метанола до прекращения поглощения H_2 (20 мин при $20^\circ C$ и 1 атм), катализатор отфильтровали и ВЭФХ выделили эимерные соединения (XIIа, б), суммарный выход 5,9 мг (96%), белые кристаллы, хроматографические подвижности и спектры ПМР см. табл. 2 и 3. Масс-спектр, прямой ввод смеси эимеров, $90^\circ C$, m/z (I , %): ($[M]^+$, отсутствует), 338 ($[M - H_2O]^+$, 1,0), 325 ($[M - OMe]^+$, 1,4), 307 ($[M - OMe - H_2O]^+$, 0,4), 243 ($[M - C_8H_{17}]^+$, 1,8), 201 ($[C1 - C10]^+$, 33), 185 ($[C10 - C20]^+$, 63), 169 ($[201 - MeOH]^+$, 44), 166 (100).

Авторы выражают признательность МНТК «Биоген» за финансовую поддержку этой работы (грант 1—89).

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. // Prostaglandins, Leukotrienes Med. 1986. V. 22. № 1. P. 1—9.
3. Pace-Asciak C. R., Martin J. M., Corey E. J. // Progr. Lipid Res. 1986. V. 25. P. 625—628.
4. Derewlany L. O., Pace-Asciak C. R., Radde I. C. // Can. J. Physiol. Pharmacol. 1984. V. 62. № 12. P. 1466—1469.
5. Pace-Asciak C. R. // Biochim. et biophys. acta. 1984. V. 793. № 3. P. 485—488.
6. Pace-Asciak C. R. // J. Biol. Chem. 1984. V. 259. № 13. P. 8332—8337.
7. Corey E. J., Mehrotra M. M. // Tetrahedron Lett. 1983. V. 24. № 45. P. 4921—4922.
8. Corey E. J., Kang J., Laguzza B. C., Jones R. L. // Tetrahedron Lett. 1983. V. 24. № 45. P. 4913—4916.
9. Мягкова Г. И., Демин П. М., Белослудцев Ю. Ю., Заболотский Д. А., Евстигнеева Р. П. // Биоорган. химия. 1987. Т. 13. № 3. С. 415—419.
10. Приб О. А., Малиновский М. С. // Журн. общ. химии. 1963. Т. 33. № 2. С. 653—657.
11. Parish H. A., Gilliom R. D., Purcell W. R. // Lipids. 1983. V. 18. № 12. P. 894—895.
12. Corey E. J., Goto G., Marfat A. // J. Amer. Chem. Soc. 1980. V. 102. № 21. P. 6607—6608.
13. Якушева Л. А., Мягкова Г. И., Бордюкова О. О., Евстигнеева Р. П. // Биоорган. химия. 1982. Т. 8. № 3. С. 422—428.
14. Белослудцев Ю. Ю., Мягкова Г. И., Евстигнеева Р. П., Боброва Н. И., Писницкий К. К. // Биоорган. химия. 1986. Т. 12. № 12. С. 1693—1695.
15. Cohen N., Valner B. L., Lopresti R. J., Wong P., Rosenberger M., Liu Y.-Y., Thom E., Liebman A. A. // J. Amer. Chem. Soc. 1983. V. 105. № 11. P. 3661—3672.
16. Rokach J., Zamboni R., Lau C.-K., Guindon Y. // Tetrahedron Lett. 1981. V. 22. № 29. P. 2759—2762.
17. Eiter K., Lieb F., Disselnkötter H., Oediger H. // Liebigs Ann. Chem. 1978. № 4. S. 658—674.

18. Мельникова В. И., Пивницкий К. К. // Журн. орг. химии. 1990. Т. 26. Вып. 1. С. 78—82.
19. Krause N., Seebach D. // Chem. Ber. 1987. V. 120. N 11. S. 1848—1851.
20. Белослудцев Ю. Ю., Мягкова Г. И., Евстигнеева Р. П., Бобрва Н. И., Пивницкий К. К. // Биоорг. химия. 1987. Т. 13. № 8. С. 1125—1131.
21. Васильева Л. Л., Пивницкий К. К. Деп. в ВИНТИ. 1986. № 6390—В86.

Поступила в редакцию
6.XII.1989

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

**SYNTHETIC RESEARCH OF HEXOXYLINS. I. SYNTHESIS
OF HEXOXYLINS B₃ VIA THE POLYACETYLENIC APPROACH
AND THE CONFIGURATIONAL ASSIGNMENT OF THE CARBINOLIC CENTRE**

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

**Institute of Experimental Endocrinology, All-Union Endocrinology Research Centre,
Academy of Medical Sciences of the USSR, Moscow*

A synthesis of hexoxilins (HX) B₃, mediators of the insulin release from pancreas, has been carried out by a new route via polyacetylenic intermediates. The configurations of hydroxyl group in epimeric HXB₃ were determined. (10*R*, 11*R*, 12*S*)-Diastereomer of HXB₃ and its methyl ester are more polar on silica gel, and Bu^tMe₂Si-ether of the latter is less retentive in GLC than the corresponding (10*S*)-diastereomeric derivatives.