



УДК 547.39.057:547.146.1

НОВЫЙ СИНТЕЗ (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-ЭЙКОЗАПЕНТАЕНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ АЦЕТИЛЕНОВОГО ПРЕДШЕСТВЕННИКА

© 1995 г. И. В. Иванов, Н. В. Гроза, Г. И. Мягкова

Московская государственная академия тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова, 117571, Москва, просп. Вернадского, 86

Поступила в редакцию 28.02.95 г.

Предложен новый вариант синтеза (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-эйкозапентаеновой (тимнодоновой) кислоты и ее ацетиленового предшественника – 5,8,11,14,17-эйкозапентаиновой кислоты – с использованием полиацетиленовой стратегии и известной реакции кросс-сочетания пропаргильных фрагментов с ω -ацетиленовыми компонентами в присутствии иодидов одновалентной меди и натрия с образованием купраторганических соединений и пропаргильных иодидов в процессе реакции.

Ключевые слова: (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-эйкозапентаеновая кислота, 5,8,11,14,17-эйкозапентаиновая кислота, полиацетиленовые спирты, кросс-сочетание.

Тимнодоновая кислота (I) является предшественником биологически активных эйкозаноидов, участвующих в воспалительных, иммуномодуляторных и других процессах организма [1 - 6], в связи с чем (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-эйкозапентаеновая кислота и ее производные в различных концентрациях используются в качестве диетарных добавок при лечении ряда заболеваний [4, 5]. Все это стимулирует интерес к разработке наиболее удобных путей синтеза тимнодоновой кислоты (I) и ее ацетиленового предшественника (II), который самостоятельно используется в качестве субстрата и ингибитора для изучения структуры ферментов (липоксигеназ, PGH-синтазы) и механизмов их функционирования [7].

Известные схемы синтеза природных полиеновых кислот, в частности тимнодоновой кислоты [8 - 10], основаны на получении полиацетиленовых предшественников методом алкилирования ω -ацетиленовых производных пропаргильными галогенидами или арилсульфонатами в условиях купрокатализа с образованием промежуточных магнийорганических (гриньяровских) реагентов [8 - 11].

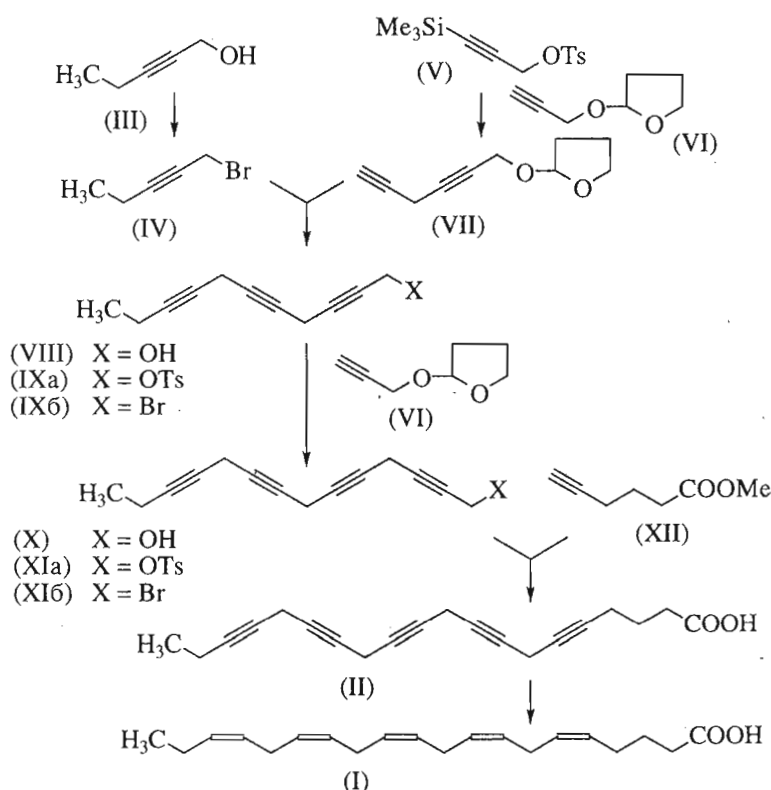
Нами разработан новый вариант синтеза кислоты (II), основанный на модификации методов получения аллилацетиленов [12, 13] и сопряженных диенов и триенов [14], заключающихся во взаимодействии аллильных [12, 13] и пропаргильных галогенидов или тозилатов [14] с 1-алкинами в присутствии карбоната натрия (калия), иодида одновалентной меди и иодида натрия [12] или тетра-*n*-бутиламмонийхлорида [13, 14]. В основу синтеза кислоты (II) положена реакция кросс-сочетания ω -ацетиленовых синтонов (VI), (VII), (XII)

с пропаргильными галогенидами (IV), (IXб), (XIб) [8] и тозилатами (V), (IXа), (XIа) в присутствии солей CuI, NaI, K₂CO₃ в DMF с образованием купраторганических соединений и пропаргильных иодидов *in situ*. Это позволяет упростить технологию процесса, осуществлять реакции конденсации в более мягких условиях (20°C, 4 - 6 ч), значительно повысить выходы целевых соединений.

Тозилаты (IXа), (XIа) и бромиды (IXб), (XIб) были синтезированы из полииновых спиртов (VIII), (X). 2,5,8-Ундекатриинол (VIII), исходный синтон для этих соединений, был получен конденсацией 1-бромпентина (IV) с 2-(гекса-2',5'-диин-1'-окси)тетрагидрофураном (VII). Конденсацией соединений (XIа) и (XII) синтезирована полиацетиленовая кислота (II), гидрирование которой в присутствии катализатора Линдлара [8] привело к получению тимнодоновой кислоты (I).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтезы всех соединений осуществляли в атмосфере сухого аргона. Для ТСХ полученных соединений применяли силуфол UV-254 (обнаружение – 2% спиртовым раствором фосфорномолибденовой кислоты). Колоночную хроматографию проводили на силикагеле 100/250 мкм (Сhemapol). ИК-спектры регистрировали на спектрометре Shimadzu IR-435 (Япония) в пленке, ¹³C-, ¹H-ЯМР-спектры – на спектрометре Bruker WM-250 (ФРГ) в CDCl₃ с тетраметилсиланом в качестве внутреннего стандарта при 250 МГц. Химические сдвиги приведены в миллионных долях (м. д.), а значения констант спин-спинового взаимодействия – в герцах. При описании спектров использованы



следующие сокращения: с – синглет, д – дублет, т – триплет, м – мультиплет. ВЭЖХ соединения (I) проводили на приборе Laboratorni Pristroje с колонкой (2 × 60 мм) Nucleosil 5C₁₈ при скорости элюента 1 мл/мин, элюент – метанол–вода–уксусная кислота (80 : 20 : 0.1). ГЖХ соединения (I) осуществляли на приборе Hewlett-Packard 7610A (США), снабженном пламенно-ионизационным детектором и электронным интегратором; использовали стеклянную колонку (3 × 200 см) со смешанной насадкой (DEGS-STAR-фосфорная кислота на Chemosorb W HP 80/100 меш). Расход газа-носителя (азота) 30 мл/мин, водорода – 40, воздуха – 300 мл/мин, температура испарителя 260°C, детектора 280°C, колонки 240°C. Для получения соединений (IV), (IX), (XI) использовали сухой CH₂Cl₂; для соединений (II), (VII), (X) – сухой DMF.

1-Бром-2-пентин (IV). К раствору 4.20 г (50.0 ммоль) 2-пентин-1-ола (III) (т. кип. 65 - 66°C/25 мм рт. ст., n_D^{20} 1.4559 [15]) и 24.91 г (75.0 ммоль) CBr₄ в 80 мл CH₂Cl₂ прибавляли по каплям раствор 19.5 г (75.0 ммоль) PPh₃ в 50 мл CH₂Cl₂ при 0°C. Реакционную смесь перемешивали 40 мин при 0°C, растворитель упаривали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – эфир–гексан, 1 : 4). Выход 5.73 г (78%), т. кип. 40 - 43°C/10 мм рт. ст., n_D^{20} 1.5012.

ИК-спектр (ν , см⁻¹): 2240 (C≡C), 620 (CBr). Лит. данные [15]: т. кип. 54 - 56°C/43 мм рт. ст., n_D^{20} 1.5003.

2-(Гекса-2',5'-диин-1'-окси)тетрагидрофуран (VII) получали из 2.93 г (20.9 ммоль) 2-(1'-пропин-3'-окси)тетрагидрофурана (VI) (т. кип. 61 - 63°C/10 мм рт. ст. [16]) и 6.23 г (22.1 ммоль) 1-О-тозил-3-триметилсилил-2-пропина (V) по методике, аналогичной [17], с последующим удалением силильной защиты. Выход 3.12 г (84.5%), т. кип. 53 - 57°C/0.01 мм рт. ст., n_D^{20} 1.4803. ИК-спектр (ν , см⁻¹): 3300 (HC≡C), 2260, 2140 (C≡C), 1085 (C–O–C). ¹H-ЯМР-спектр: 2.05 (т, 1H, J 3, HC≡C), 3.21 (м, 2H, C≡CCH₂C≡C), 3.95 (т, 2H, J 2.5, C≡CCH₂O), 4.23 (т, 1H, J 2.5, ОСНО THF), 1.25 (м, 6H, (CH₂)₂ THF). Лит. данные [11]: т. кип. 76 - 77°C/0.8 мм рт. ст., n_D^{20} 1.4828.

2,5,8-Ундекатриин-1-ол (VIII). К суспензии предварительно осушенных и измельченных 2.52 г (18.3 ммоль) K₂CO₃, 5.4 г (36.5 ммоль) NaI, 5.2 г (27.0 ммоль) CuI в 35 мл DMF прибавляли 3.00 г (18.3 ммоль) гексадина (VII) и 2.8 г (19.0 ммоль) 1-бром-2-пентина (IV). Реакционную смесь перемешивали 6 ч при 20°C, разлагали 200 мл насыщенного водного раствора NH₄Cl, экстрагировали эфиром (4 × 70 мл), объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaCl (2 × 50 мл), водой (2 × 50 мл), сушили Na₂SO₄, растворитель упаривали. К остатку

прибавляли 50 мл метанола и 0.4 г TsOH, смесь перемешивали 2 ч при 20°C, разбавляли 40 мл воды, экстрагировали эфиром, экстракт сушили Na₂SO₄, эфир упаривали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – эфир–петролейный эфир, 1 : 10). Выход 2.37 г (81%), т. пл. 28 - 29°C. ИК-спектр (ν , см⁻¹): 3380 (ОН), 2285, 2160 (C≡C). ¹H-ЯМР-спектр: 0.98 (т, 3H, J 6, CH₃), 2.19 (м, 2H, CH₂C≡C), 3.15 (м, 4H, C≡CCH₂C≡C), 4.30 (т, 2H, J 2.5, 1-CH₂), 5.17 (с, 1H, ОН). Лит. данные [15]: т. пл. 27 - 29.5°C, т. кип. 110 - 112°C/0.1 мм рт. ст.

1-О-Тозил-2,5,8-ундекатриин-1-ол (IXa). К раствору 1.00 г (6.2 ммоль) ундекатриинола (VIII) и 1.79 г (9.3 ммоль) TsCl в 10 мл ацетона, охлажденному до 0°C, прибавляли при перемешивании раствор 0.52 г (9.3 ммоль) КОН и 0.43 г (3.1 ммоль) K₂CO₃ в 6 мл воды. Реакционную смесь выдерживали при перемешивании 1.5 ч при 20°C, разбавляли 50 мл воды и экстрагировали эфиром (4 × 20 мл). Эфирный экстракт сушили Na₂SO₄, растворитель упаривали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – эфир–гексан, 1 : 2). Выход 1.26 (64.2%), n_D^{20} 1.5452. ИК-спектр (ν , см⁻¹): 2200 (C≡C), 1312 (CH₂C≡C), 1360, 1183, 545 (OSO₂), 1588, 1089, 750 (C–C в C₆H₅).

1-Бром-2,5,8-ундекатриин (IXб) получали из 1.6 г (10.0 ммоль) триинола (VIII) и 4.98 г (15.0 ммоль) CBr₄, 3.93 г (15.0 ммоль) PPh₃ в CH₂Cl₂ по методике, аналогичной для соединения (IV). Выход 1.9 г (85%), n_D^{20} 1.5415. ИК-спектр (ν , см⁻¹): 2276, 2160 (C≡C), 620 (C–Br). ¹H-ЯМР-спектр: 0.89 (т, 3H, J 6, CH₃), 2.08 (м, 2H, CH₂C≡C), 3.06 (м, 4H, C≡CCH₂C≡C), 3.75 (т, 2H, J 3, C≡CCH₂Br). Лит. данные [18]: т. кип. 62 - 66°C/0.001 мм рт. ст., n_D^{20} 1.5422.

2,5,8,11-Тетрадекатетраин-1-ол (X). А. Получали из 1.12 г (8.0 ммоль) защищенного пропаргилового спирта (VI) и 1.56 г (7.0 ммоль) бромиды (IXб) по методике, аналогичной для получения соединения (VIII). Выход 1.18 г (85%), т. пл. 67 - 68°C. ИК-спектр (ν , см⁻¹): 3400 (ОН), 2265, 2185 (C≡C). ¹H-ЯМР-спектр: 0.99 (т, 3H, J 6, CH₃), 2.14 (м, 2H, CH₂C≡C), 3.20 (м, 6H, C≡CCH₂C≡C), 4.36 (т, 2H, J 2.5, 1-CH₂), 4.70 (с, 1H, ОН). Лит. данные [8]: т. пл. 68 - 68.5°C.

Б. Получали из 0.70 г (5.0 ммоль) соединения (VI) и 1.20 г (3.8 ммоль) тозилата (IXa) так, как указано для соединения (VIII). Выход 0.67 г (82.2%). Физико-химические константы и спектральные данные идентичны данным для соединения, полученного по методу А.

1-О-Тозил-2,5,8,11-тетрадекатетраин-1-ол (XIa) получали из 110 мг (0.5 ммоль) тетраинола (X) и

157 мг (0.8 ммоль) TsCl в условиях, аналогичных для получения соединения (IXa). Выход 130 мг (67%). ИК-спектр (ν , см⁻¹): 2200 (C≡C), 1318 (CH₂C≡C), 1350, 1175, 1090 (OSO₂), 1590, 740 (C₆H₅).

5,8,11,14,17-Эйкозапентаиновая кислота (II).

А. К суспензии предварительно осушенных и измельченных 43 мг (0.3 ммоль) K₂CO₃, 90 мг (0.6 ммоль) NaI, 86 мг (0.45 ммоль) CuI в 1 мл DMF прибавляли раствор 105 мг (0.3 ммоль) тозилата (XIa) в 1 мл DMF и 39 мг (0.3 ммоль) метилового эфира 5-гексиновой кислоты (XII) [19] в 2 мл DMF. Реакционную смесь перемешивали 6 ч при 20°C, разлагали 70 мл насыщенного водного раствора NH₄Cl и экстрагировали эфиром (3 × 30 мл), объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaCl (2 × 20 мл), сушили Na₂SO₄, растворитель упаривали. К раствору 84.3 мг остатка в 5 мл CH₃OH прибавляли 3 мл 5% водного раствора NaOH, выдерживали при перемешивании 4 ч при 20°C. К смеси приливали 4 мл воды, метанол упаривали, остаток подкисляли 2 н. H₂SO₄ и экстрагировали эфиром, органические экстракты промывали водой, сушили Na₂SO₄, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – этилацетат–гексан в градиенте полярности: 10 - 20% этилацетата). Выход 58.7 мг (67%), т. пл. 114.5 - 115.5°C. После перекристаллизации из метанола с добавлением гексана т. пл. 115 - 116.5°C. ¹H-ЯМР-спектр: 0.93 (т, 3H, J 6, CH₃), 1.78 (м, 2H, CH₂CCOO), 2.07 (м, 4H, CH₂C≡C), 2.36 (м, 2H, CH₂COO), 3.17 (м, 8H, C≡CCH₂C≡C). Лит. данные [8]: т. пл. 115 - 116°C.

Б. Соединение (II) получали по методике А из 78 мг (0.3 ммоль) бромиды (XIб) и 0.39 мг (0.3 ммоль) метилового эфира 5-гексиновой кислоты (XII). Выход 62 мг (71%). Физико-химические константы и спектральные данные идентичны таковым для соединения, полученного по методу А.

(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-Эйкозапентаеновая кислота (I). Кислоту (II) в количестве 67 мг гидрировали на катализаторе Линдлара по методике [8], продукт очищали на колонке с силикагелем (элюент – эфир–гексан, 1 : 1). Выход 57 мг (85.5%), n_D^{20} 1.4965. По данным ГЖХ, чистота полученного образца кислоты (I) 99%. ¹H-ЯМР-спектр: 0.90 (т, 3H, J 6, CH₃), 1.75 (м, 2H, CH₂CCOO), 2.01 (м, 4H, CH₂C=C), 2.31 (т, 2H, J 7, CH₂COO), 2.90 (м, 8H, C=CCH₂C=C), 5.40 (м, 10H, Z-CH=CH). ¹³C-ЯМР-спектр: 179.64 (C1), 33.19 (C2), 24.35 (C3), 24.35 (C4), 128.92 (C5), 128.50 (C6), 25.35 (C7), 128.33 (C8), 128.20 (C9), 25.40 (C10), 128.27 (C11), 128.11 (C12), 25.41 (C13), 127.80 (C14), 127.71 (C15), 25.30 (C16), 127.58 (C17), 131.20 (C18), 20.10 (C19), 13.91 (C20). Лит. данные [9]: n_D^{20} 1.4977.

Работа выполнена при финансовой поддержке Международного научного фонда (грант МН 6000), за что авторы выражают глубокую признательность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Guichardant M., Traitler H., Spielmann D., Sprecher H., Finot P.-A. // *Lipids*. 1993. V. 28. P. 321 - 324.
2. Sprecher H. // *Prog. Lipid Res.* 1986. V. 25. P. 19 - 28.
3. Serhan Ch.N. // *Biochem. Biophys. Acta*. 1994. V. 1212. P. 1 - 25.
4. Hui K.P., Barnes N.C. // *Pulmonary Pharmacol.* 1993. P. 3 - 9.
5. Miller C.C., Tang W., Ziboh V.A. et al. // *J. Invest. Dermatol.* 1991. P. 98 - 103.
6. Calder P.C., Bond J.A., Harvey D.J., Gordon S., News-holme E.A. // *Biochem. J.* 1990. V. 269. P. 807 - 814.
7. Шева Х., Белослудцев Ю.Ю., Демин П.М., Хольцхюттер Х.-Г., Шева Т., Мягкова Г.И., Евстигнеева Р.П. // *Биоорганическая химия*. 1993. Т. 19. С. 548 - 554.
8. Белослудцев Ю.Ю., Демин П.М., Мягкова Г.И., Заболотский Д.А., Евстигнеева Р.П. // *Биоорганическая химия*. 1988. Т. 14. С. 100 - 102.
9. Pabon H.J.J., van der Steen D., van Dorp D.A. // *Rec. Trav. Chim.* 1965. V. 84. P. 1319 - 1326.
10. Kunaw W.-H., Lehmann H., Gross R. // *Z. Physiol. Chem.* 1971. B. 352. S. 542 - 548.
11. Белослудцев Ю.Ю., Мягкова Г.И., Демин П.М., Евстигнеева Р.П. // *Биоорганическая химия*. 1986. Т. 12. С. 1425 - 1426.
12. Бумагин Н.А., Пономарев А.Б., Белецкая И.П. // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1987. С. 1565 - 1569.
13. Jeffery T. // *Tetrahedron Lett.* 1989. V. 30. P. 2225 - 2227.
14. Jeffery T., Gueugnot S., Linstrumelle G. // *Tetrahedron Lett.* 1992. V. 33. P. 5757 - 5760.
15. Краевский А.А., Пятнова Ю.Б., Мягкова Г.И., Сарычева И.К., Преображенский Н.А. // *Докл. АН СССР*. 1962. Т. 146. С. 1349 - 1351.
16. Мягкова Г.И., Демин П.М., Белослудцев Ю.Ю., Заболотский Д.А., Евстигнеева Р.П. // *Биоорганическая химия*. 1987. Т. 13. С. 415 - 419.
17. Lapitskaya M.A., Vasiljeva L.L., Pivnitsky K.K. // *Synthesis*. 1993. P. 65 - 66.
18. Van der Steen D., Pabon H.J.J., van Dorp D.A. // *Rec. Trav. Chim.* 1963. V. 82. P. 1015 - 1025.
19. Schulte K.E., Reiss K.P. // *Chem. Ber.* 1953. B. 86. S. 777 - 780.

A Novel Synthesis of (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-5,8,11,14,17-Eicosapentaenoic Acid and Its Acetylenic Precursor

I. V. Ivanov, N. V. Groza, and G. I. Myagkova

Lomonosov State Academy of Fine Chemical Technology, pr. Vernadskogo 86, Moscow, 117571 Russia

Abstract – A novel procedure of synthesis of (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaenoic (timnodonic) acid and its acetylenic precursor, 5,8,11,14,17-eicosapentaenoic acid was developed. It uses polyacetylene strategy and a known reaction of cross-coupling between propargyl units and ω -acetylenes in the presence of copper(I) and sodium iodides and involves the *in situ* formation of organocopper compounds and propargyl iodides.

Key words: (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaenoic acid; 5,8,11,14,17-eicosapentaenoic acid; polyacetylenic alcohols; cross-coupling.