



УДК 547.39.52.057

СИНТЕЗ МЕТИЛОВОГО ЭФИРА ЛЕЙКОТРИЕНА A_4 НА ОСНОВЕ
АЦЕТИЛЕНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙБелослудцев Ю. Ю., Мязгова Г. И., Евстигнёва Р. П.,
Боброва Н. И.*, Пивницкий К. К.*

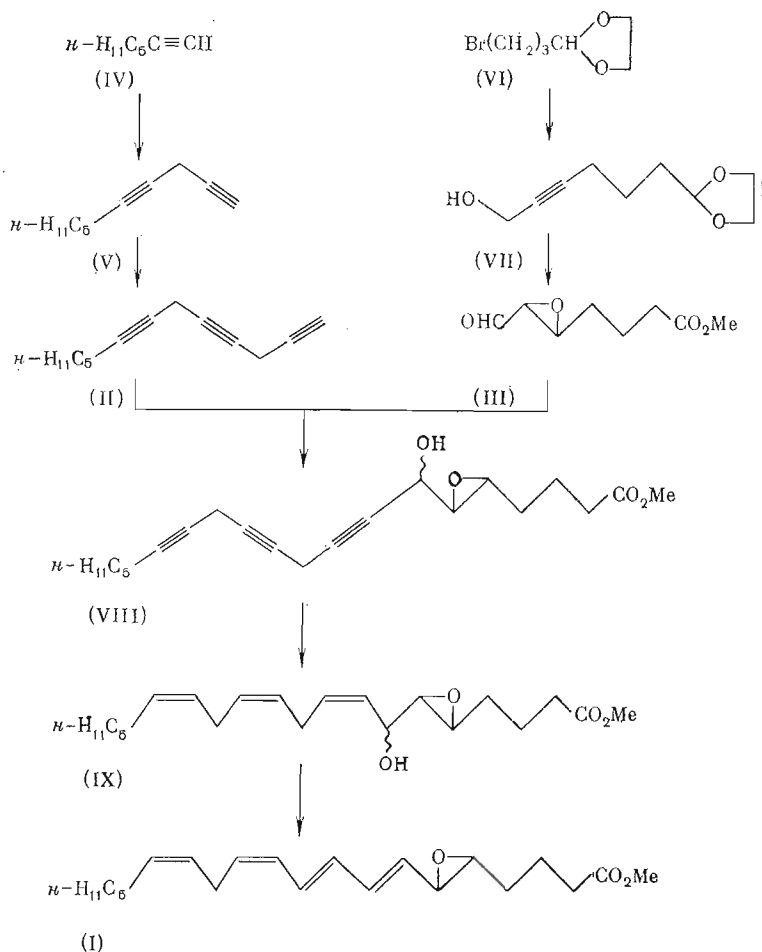
Московский институт тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова;

*Институт экспериментальной эндокринологии и химии гормонов
Академии медицинских наук СССР, Москва

Лейкотриены, как и другие эйкозаноиды, являются сильными природными биорегуляторами многих физиологически важных процессов (воспаления, иммунного ответа, аллергических реакций и т. п.), хотя и вырабатываются в организме при метаболизме арахидоновой кислоты только в пикомольных количествах [1]. Единственным способом препаративного получения лейкотриенов является химический синтез, причем лейкотриен A_4 [(5S, 6S)-эпоксидэйкоза-(7E, 9E, 11Z, 14Z)-тетраеновая кислота] служит промежуточным соединением в синтезе лейкотриенов C_4-E_4 — компонентов «медленно реагирующего вещества анафилаксии» [2, 3]. Основной проблемой в синтезе лейкотриенов является построение E- и Z-двойных связей. Обычно используемая для этой цели реакция Виттига (или ее фосфонатный вариант Хорнера) недостаточно стереоселективна. Нами разработан новый, более стереоселективный синтез метилового эфира рацемического лейкотриена $A_4(I)$ из ацетиленовых предшественников, в котором все наращивания углеродной цепи осуществляются конденсацией ацетиленид-анионов, а Z-двойные связи создаются гидрированием введенных тройных связей.

Известные синтоны (II) и (III) [4, 5] получены новыми путями (рисунк). 1-Гептин (IV) двукратной последовательной обработкой $EtMgBr$ и тозилатом пропаргилового спирта (метод см. [6]) через C_{10} -диацетилен (V) превращен в C_{13} -триацетилен (II) с общим выходом 55%. Конденсация 4-бром-1,4-этилендиоксидбутана (VI) с пропаргиловым спиртом ($LiNH_2$ в жидком NH_3) приводит к 1,1-этилендиоксигепт-5-ин-7-олу (VII), выход 88%. В соединении (VII) тройную связь восстанавливают в E-двойную $LiAlH_4$ в тетрагидрофуране, кислотой гидролизуют этиленкетальную группировку и освобожденную альдегидную функцию окислением Ag_2O и обработкой CH_2N_2 превращают в карбометоксильную, получая известный метиловый эфир 7-гидроксигепт-(5E)-еновой кислоты [7], общий выход 59%. Из этого эфира окислением м-хлорнадбензойной кислоты и затем $CrO_3 \cdot 2Py$ получают синтон (III) с выходом 69%.

Конденсация хлормагниевого производного триацетилена (II) с синтоном (III) в тетрагидрофуране ($-20^\circ C$, 1 ч) приводит к смеси эимерных карбинолов (VIII) в соотношении 1:1, выход после флэш-хроматографии 55%, R_f 0,16 и 0,21 (SiO_2 ; $EtOAc$ — гексан, 1:4, три проявления); ПМР-спектр (δ , м. д.): 4,10 и 4,25 (м, $CHON$); хроматомасс-спектрометрия трет-бутилдиметилсилилового эфира: время выхода 9,1 и 9,2 мин, оба изомера с m/z 401 ($M^+ - Bu$). Частичное гидрирование триацетилена (VIII) над катализатором Линдлара в присутствии 2,5 экв. хинолина приводит к (Z, Z, Z)-триену (IX), выход смеси эимеров (1:1) после флэш-хроматографии 80%; ПМР-спектр (δ , м. д.): 4,25 и 4,50 (тд, $CHON$, J 6–7 Гц), 5,30–5,55 (6H, м, $CH=CH$); хроматомасс-спектрометрия трет-бутилметилсилилового эфира: время выхода 6,6 и 6,7 мин, оба изомера с m/z 407 ($M^+ - Bu$). Триен (IX) описанным методом [8] — мезилированием ($MsCl - Et_3N$ в CH_2Cl_2 , $-78^\circ C$, 30 мин) и дегидромезилированием (1,8-диазаби-



цикло[5.4.0]ундец-7-ен, -78°C , 1 ч и 0°C , 2 ч) превращен в лейкотриен (I), выход после очистки флэш-хроматографией 67%: по данным ВЭЖХ (Lichrosorb C_{18} , $\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}$ от 87:13 до 95:5), стереоизомерные примеси не превышают 6%; УФ-спектр ($\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$, нм): 270, 279, 290; спектр ПМР идентичен описанному [9]; масс-спектр (прямой ввод при 60°C), m/z 332 (M^+), I 30%. Спектры ПМР регистрировали на спектрометре Bruker WP-250 в C^2HCl_3 , масс-спектры — на хроматомасс-спектрометре LKB-2091, для ГЖХ применяли стеклянную капиллярную колонку ($2500 \times 0,3$ мм) с фазой SE-30 при 259°C .

Продемонстрированная относительная простота синтеза лейкотриена A_4 через полнацетиленовые соединения позволяет рекомендовать этот подход для синтеза других эйкозаноидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Евстигнеева Р. П., Мяжкова Г. И. Успехи химии, 1986, т. 55, № 5, с. 843–878.
2. Corey E. G., Albright J. O., Barton A. E., Hashimoto S. J. Amer. Chem. Soc., 1980, v. 102, № 4, p. 1436–1438.
3. Rokach J., Young R. N., Kakushima M., Lau C.-K., Scguin R., Frenette R., Guindon Y. Tetrahedron Lett., 1981, v. 22, № 11, p. 979–982.
4. Rachlin A. I., Wasylw N., Goldberg M. W. J. Org. Chem., 1961, v. 26, № 7, p. 2688–2693.
5. Cleason J. G., Bryan D. B., Kinzig C. M. Tetrahedron Lett., 1980, v. 21, № 12, p. 1129–1132.
6. Verkruijse H. D., Hasselaar M. Synthesis, 1979, p. 292–293.
7. Corey E. J., Hashimoto S., Barton A. E. J. Amer. Chem. Soc., 1981, v. 103, № 3, p. 721–722.
8. Corey E. J., Mehrotra M. M., Cashman J. R. Tetrahedron Lett., 1983, v. 24, № 45, p. 4917–4920.

SYNTHESIS OF LEUKOTRIENE A₄ METHYL ESTER VIA ACETYLENE INTERMEDIATES

BELOSLUDTSEV Yu. Yu., MYAGKOVA G. I., EVSTIGNEEVA R. P.,
BOBROVA N. I.*, PIVNITSKY K. K.*

M. V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technology;

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

Rac-leukotriene A₄ methyl ester has been synthesized from propargylic alcohol and 1-heptyne. The synthetic strategy involves the assembly of carbon chain by acetylide anion condensations and the introduction of (Z)-double bonds by the triple bond hydrogenation.