



УДК 547.392.52.057

СИНТЕЗ МЕТИЛОВОГО ЭФИРА ЛЕЙКОТРИЕНА A₄
НА ОСНОВЕ АЦЕТИЛЕНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ*Белослудцев Ю. Ю., Мягкова Г. И., Евстигнеева 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*

На примере метилового эфира *гас*-лейкотриена A₄ разработан путь синтеза ациклических эйкозаноидов через полиацетиленовые промежуточные вещества. Лейкотриеновые синтоны — тридека-1,4,7-триин и метиловый эфир 6-формил-5,6-*транс*-эпоксигексановой кислоты — получены с использованием пропаргильного спирта (трижды) и 1-гептина как исходных продуктов. В процессе синтеза все новые углерод-углеродные связи созданы конденсациями ацетиленид-анионов, а *Z*-двойные связи — гидрированием тройных связей. Описываемый путь обеспечивает экономичность и стереоселективность синтетической схемы.

Новые типы метаболитов арахидоновой кислоты — лейкотриены, липоксины, гепокслины и т. п. — являются природными биорегуляторами или медиаторами иммунных и воспалительных реакций организма, анафилактического шока, выброса инсулина и др. Синтез этих ациклических эйкозаноидов, их аналогов и антагонистов привлекает большое внимание исследователей в связи с надеждой получить для практического использования новые мощные регуляторы жизненно важных функций организма [1].

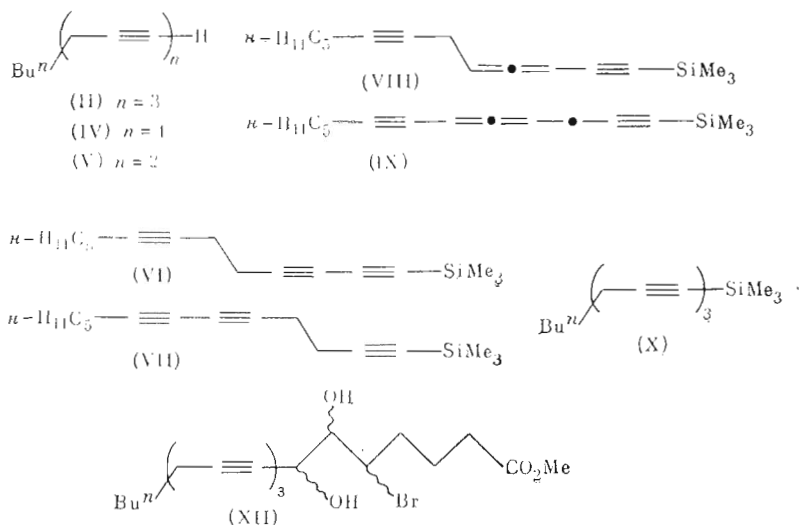
Основная проблема в синтезе лейкотриенов — создание *E*- и *Z*-двойных связей. Существенным недостатком обычно применяемой для этих целей реакции Виттига является ее невысокая стереоселективность.

Нами разработан полностью стереоселективный синтез метилового эфира *гас*-лейкотриена A₄ (LTA₄) (I), в котором все *Z*-двойные связи создаются гидрированием тройных связей. Полиацетиленовые промежуточные вещества позволяют все построения углеродного скелета целевой молекулы проводить с использованием только конденсаций ацетиленид-анионов. Исходными синтонами служат C₁₃-триацетилен (II) и рацемический эпоксиальдегид (III) [2]. Триин (II) (схема 1) получен улучшенным методом — конденсацией броммагниевого производного 1-гептина (IV) с тозилатом пропаргильного спирта (о применении тозилатов см. [3]) и новой аналогичной обработкой промежуточного дека-1,4-диена (V). Общий выход триацетилена (II) из 1-гептина (IV) достигает 55%. Синтез эпоксиальдегида (III) (схема 2) был осуществлен из пропаргильного спирта и тетрагидрофурана [2].

Сохранение метиленразделенной структуры при металлизировании триена (II) по терминальному ацетиленовому углеродному атому оказалось основной проблемой синтеза. Использование для металлизирования *n*-бутиллития давало очень неустойчивые результаты. Металлирование при 0°С в течение 15 мин с последующей фиксацией карбанионов обработкой триметилсилилхлоридом приводило к образованию смеси (1:1) триацетиленовых силанов (VI) и (VII). Структура последних вытекает из отсутствия в спектре ¹H-ЯМР смеси веществ сигналов винильных протонов и группировок C=CCH₂C=C и наличия в ИК-спектре характерной для C≡C-связей полосы поглощения. Применение EtMgBr в относительно

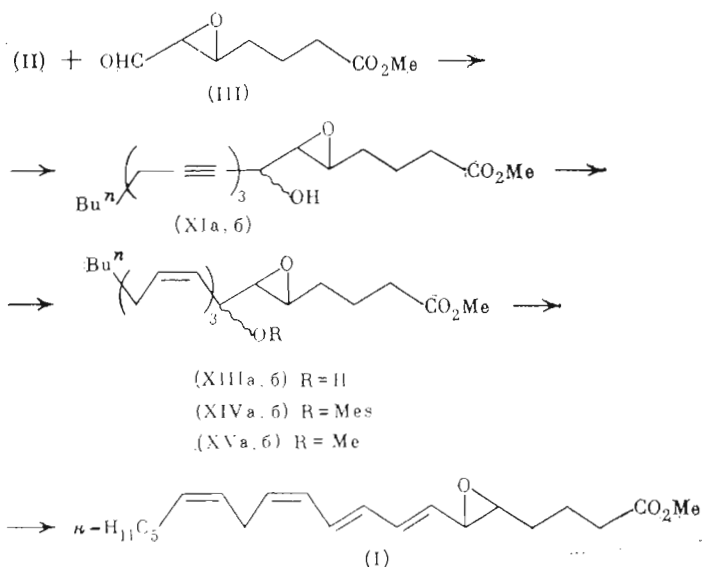
Сокращения: DMF — диметилформамид, DBU — 1,8-диазабидкло[5.4.0]ундец-7-ен, THF — тетрагидрофуран, ХМС — хроматомасс-спектрометрия, LT — лейкотриен.

Схема 1



жестких условиях (30–40° С, 1 ч в THF) приводит к образованию смеси тех же триацетиленовых силанов (VI) и (VII) и нового соединения той же брутто-формулы (VIII) или (IX) (соотношение 1:2:3), которому приписана алленовая структура на основании спектральных данных — сигнала с δ 6,40–6,57 м. д. в спектре ^1H -ЯМР для $\text{HC}=\text{C}=\text{CH}$ и поглощения в области 1955 см^{-1} в ИК-спектре. Даже при силилировании триацетилена (II) с 1,8-диазабцикло[5.4.0]ундец-7-еном (DBU) в качестве основания (при катализе AgCl [4]) образовывалась только смесь (1:1) силанов (VI) и (VIII) (или (IX)) изомеризованной структуры. Аналогичные результаты были получены при реакции трисила (II) с эпоксиальдегидом (III) при вышеперечисленных способах металлизации; в частности, использование Bu^nLi приводило к очень неустойчивым результатам. Причину легкой изомеризации тройных связей в триацетилене (II) мы видим в повышенной кислотности протонов в группировках $\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{C}\equiv\text{C}$, приводящей к металлизации также и по этим группировкам, с последующей изомеризацией в алленовые и новые ацетиленовые структуры по хорошо известному механизму миграции тройной связи в основных условиях [5]. Действительно, сilylacetylene (X) уже при обработке DBU в CH_2Cl_2 полностью изомеризуется в соединение (VI).

Схема 2



Изучение кинетики металлизации триацетилен (II) действием EtMgBr в THF с фиксацией карбанионов дейтерололизом показало, что металлизация закапчивается за 30 мин при 0°C , т. е. в значительно более мягких условиях, чем это описано в литературе [6]. При этом не происходит изомеризации тройных связей, что доказывается получением после силилирования соединения (X) с метиленразделенной системой тройных связей (в спектре $^1\text{H-NMR}$ сигналы с δ 3,11 и 3,18 м. д. для фрагмента $\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{C}\equiv\text{C}$).

При использовании этого способа металлизации конденсация триацетилен (II) с эпоксиальдегидом (III) приводит к смеси эимерных карбиолов (XIa, б) с неизменным расположением тройных связей (сигнал δ 2,98 м. д. интенсивностью 4H в спектре $^1\text{H-NMR}$), но с низким выходом вследствие образования бромдиола (XII), идентифицированного хромато-масс-спектрометрией соответствующих *tert*-бутилдиметилсилиловых эфиров. Раскрытия эпоксидного цикла удается избежать использованием при металлизации этилмагнийхлорида, при этом средний выход очищенной смеси карбиолов (XIa, б) составляет 55% (без оптимизации).

Ацетиленид-анионы могут быть генерированы обработкой соответствующих силилацетиленов фторид-ионом [7]. Конденсация силилацетилен (X) с эпоксиальдегидом (III) при катализе Bu^nNF также привела к смеси эимерных карбиолов (XIa, б). Хотя этот метод не показал в нашем случае преимущества по выходу (42%) и включает дополнительную стадию, однако подобная конденсация, протекающая в мягких условиях, исключая изомеризацию, может оказаться предпочтительной в других случаях. Наиболее высокий выход (68%) смеси карбиолов (XIa, б) удалось получить в конденсации с использованием Bu^nLi , но этот результат воспроизводился менее чем в половине опытов.

Соотношение (5RS, 6SR, 7RS)- и (5RS, 6SR, 7SR)-эимеров карбиолов (XIa, б) * в зависимости от применяемых реагентов для металлизации (даны в скобках) равны 1:0,15 (EtMgBr), 1:1 (EtMgCl), 1:3 (Bu^nNF), 1:3 (Bu^nLi). Так как соотношение эимеров в значительной мере зависит от координирующей способности катиона, стереохимия эимеров в случае ионов Li^+ и Bu^nN^+ определяется правилом Крама, т. е. преобладающий эимер имеет стереохимию (5RS, 6SR, 7SR) [8].

Из исследованных нами условий для одновременного гидрирования всех тройных связей (катализатор Липдлара, Pd/BaSO₄ [9], Ni₂B [10], Pd [11] в различных растворителях с добавками хинолина или пиридина) оптимальным оказалось использование катализатора Липдлара в смеси гексан - бензол (9:1) с добавкой не менее 2 экв. хинолина. Несмотря на имеющиеся в литературе указания о трудностях гидрирования подобных полиацетиленовых соединений [12], в нашем случае триеновый спирт (смесь эимеров, XIIIa, б, схема 2) образовывался селективно с выходом 80% после флеш-хроматографии. Методом капиллярной хромато-масс-спектрометрии в спирте (XIIIa, б) не удалось обнаружить, кроме двух эимеров, никаких примесей, в том числе продуктов неполного и избыточного гидрирования. При гидрировании спирта (XIa, б) над катализатором Липдлара в пиридине - гексане (4:6), над Pd [11] в смеси MeOH - THF (3:5) или MeOH - гексан (1:7) получали смеси, содержащие до 30% спирта (XIa, б), до 20% триена (XIIIa, б) (брутто-формула $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_4$) вместе с неидентифицированными соединениями с брутто-формулами (определены по данным масс-спектрометрии) $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_4$ и $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{O}_4$ (суммарное содержание более 50%). При гидрировании спирта (XIa, б) над Pd/BaSO₄ [9] в смеси гексан - бензол (9:1) с добавкой хинолина или пиридина - гексан (4:6), а также Ni₂B в этаноле в присутствии тетраметилэтилендиамина получали смеси триена (XIIIa, б) с соединениями с брутто-формулами $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_4$ и $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{O}_4$, в которых содержание спирта (XIIIa, б) не превышает 40%.

Преобразование триенового спирта (XIIIa, б) в метиловый эфир *rac*-LTA₄ (I) описано в литературе ранее [13]. Это превращение достигает

* R₁ 0,16 и 0,21, время выхода при ГЖХ их *tert*-бутилдиметилсилиловых эфиров 9,2 и 9,1 мин соответственно (условия см. «Экспер. часть»).

ся мезилированием и последующим отщеплением метансульфокислоты действием DBU с полным стереохимическим контролем обеих образующихся *E*-двойных связей. Промежуточные мезилаты (XIVa, б) чрезвычайно нестойки в сольволитических условиях и при обработке водой регенерируют исходные спирты (XIIIa, б). Образование мезилатов удается наблюдать, используя сольволиз метанолом, количественно приводящий к соответствующим метиловым эфирам (XVa, б), легко наблюдаемым с помощью ТСХ (*R_f* 0,56; для спиртов (XIIIa, б) *R_f* 0,30 (EtOAc — гексан, 2:3, +2% Et₃N)). Так, удалось выяснить, что мезилирование заканчивается за 10–15 мин при –78° С; дегидромезилирование проведено по известной методике [13]. Структура метилового эфира LTA₄ (I) подтверждена спектральными данными, а также превращением в изомерные дигидроксиэкозатетраеновые кислоты [14].

Экспериментальная часть

УФ-спектры измерены на приборе Unicam SP 800. ИК-спектры регистрировали на спектрометре Spexord 75 (ГДР) в пленке, спектры ¹H-ЯМР — на спектрометре Bruker WM 250 (ФРГ) в C₂HCl₂ при 250 МГц с тетраметилсиланом в качестве внутреннего стандарта. Хроматомасс-спектрометрия (ХМС) проведена на приборе LKB 2091 (Швеция) со стеклянной капиллярной колонкой (0,3×2500 мм) с фазой SE-30 при 260° С для соединений (XIa, б), (XIIIa, б) и (XII), 164° С для соединений (VI)–(X), 140° С для триацетилена (II) при энергии ионизирующих электронов 22,5 эВ. Перед ГЯХ гидроксильные группы карбиолов (XIa, б), (XIIIa, б) и (XII) силилировали обработкой 0,1–0,2 мг образца 0,1 мл смеси Bu^tMe₂SiCl — имидазол — DMF в течение 2 ч при 20° С.

При ТСХ применяли смлуфол UV-254 и обнаружение фосфоромолибденовой кислотой. Для колоночной хроматографии использовали вариант флеш-хроматографии [15]. ВЭЖХ метилового эфира *rac*-LTA₄ (I) проводили на приборе Altex 334 (США) с колонкой (4,6×250 мм), заполненной адсорбентом Lichrosorb C₁₈. Элюировали градиентом концентраций от 87 до 95% метанола в воде, насыщенной Et₃N, детекция при λ 280 нм.

Все реакции проводили в атмосфере сухого аргона. THF очищали перегонкой над бензофенонкетилем натрия, CH₂Cl₂ и Et₃N — над CaH₂, DBU — выдерживанием над молекулярными ситами 4 Å. Вакуумные перегонки проведены на аппарате Kugelrohr (Aldrich, США); указаны температуры воздушной бани.

1,4,7-Тридекатринин (II). К 140 мл 1,4 М раствора EtMgBr при 0–3° С добавляли за 20 мин при перемешивании раствор 0,18 моль 1-геттина (IV) в 20 мл THF, суспензию выдерживали 1 ч при 30–35° С, добавляли 0,5 г CuBr и затем при 0–3° С раствор 0,18 моль тозилата пропаргилового спирта [16] в 20 мл THF. В течение 1 ч температуру повышали до 20° С, затем смесь охлаждали до 0–3° С и добавляли 50 мл 5% HCl и 50 мл воды. Осадок отфильтровывали, органическую фазу отделили, водную экстрагировали гексаном. Экстракты после осушки CaCl₂ упаривали и остаток перегоняли при 42–44° С/1,33 гПа. Выход динна (V) 17,4 г (77%), *n*_D²⁰ 1,4540 (лит. данные [6]: т. кип. 75–77° С/16 гПа, *n*_D²⁰ 1,4532).

Аналогично из 0,16 моль динна (V), 100 мл 1,76 М раствора EtMgBr в THF и 0,17 моль тозилата пропаргилового спирта получали после перегонки при 66–70° С/10,03 гПа тринин (II), выход 72%, *n*_D²⁰ 1,4890 (лит. данные [6]: т. кип. 130–132° С/10,7 гПа, *n*_D²⁰ 1,4930), ИК (ν, см⁻¹): 3300 (C≡CH), 2215 (C≡C); ¹H-ЯМР (δ, м. д.): 0,90 (т, 3H, H-13, J 7 Гц), 1,83 (м, 4H, H-11 и H-12), 2,00 (м, 2H, H-10), 2,15 (тт, 2H, H-9, J 2,5 и 7 Гц), 3,16 (м, 5H, H-6, H-3 и H-4). ХМС: время выхода 4,6 мин, *m/z* (*I*, %): 172 (0,2 *M*⁺), 157 (2, *M*⁺ – Me), 143 (9, *M*⁺ – Et), 142 (11), 129 (32, *M*⁺ – Pr), 128 (38), 115 (100, *M*⁺ – Bu), 105 (10), 95 (55), 91 (26), 82 (14), 67 (18).

(1,4,7-Тридекатринин)гриметилсилан (X). К 12 мл 0,2 М раствора EtMgBr в THF добавляли при 0–3° С за 3 мин при перемешивании раствор 2,21 ммоль тринина (II) в 8 мл THF, выдерживали 1,5 ч при 0–3° С. Из реакционной массы через 10, 20, 30 мин, 1 и 1,5 ч брали пробы и обрабатывали ²H₂O, затем экстрагировали EtOAc. По данным масс-спектроскопии, содержание дейтерия в полученном 1-дейтеро-1,4,7-тридекатринине через 30 мин становилось неизменным. В реакционную массу добавляли 0,2 мл Et₃N и 2,65 ммоль Me₂SiCl и выдерживали 30 мин при 0–3° С и 2 ч при 20° С, затем обрабатывали 2 мл Et₃N, насыщенным раствором NH₄Cl (15 мл). После экстракции EtOAc и осушки над Na₂SO₄ экстракты упаривали и остаток перегоняли при 98–102° С/0,03 гПа. Выход 68%. ИК (ν, см⁻¹): 2185 (C≡C), 1250, 850, 765 (SiMe₃). ¹H-ЯМР (δ, м. д.): 0,14 (с, 9H, SiMe₃), 0,92 (т, 3H, H-13, J 7 Гц), 1,36 (м, 4H, H-11 и H-12), 1,49 (м, 2H, H-10), 2,12 (тт, 2H, H-9, J 2 и 7 Гц), 3,11 (к, 2H, H-6, J 2 Гц), 3,18 (т, 2H, H-3, J 2 Гц). ХМС: время выхода 6,8 мин, *m/z* (%): 244 (0,5, *M*⁺),

* Аналогично ведут себя 15-мезилаты метилового эфира 11-дезоксипростагландина E₁, образующие также продукты аллильной перегрулировки (проведены модельные опыты).

229 (34, $M^+ - Me$), 215 (3, $M^+ - Et$), 211 (5), 201 (12, $M^+ - Pr$), 187 (19, $M^+ - Bu$), 173 (29, $M^+ - C_3H_7$), 169 (15), 167 (15), 159 (11), 153 (33), 145 (15), 135 (15), 123 (13), 73 (100), 59 (70). Масс-спектр 1-дейтеро-1,4,7-тридекатрина (содержание 2H 60% от теоретического)*. m/z (%): 173 (0,7, M^+), 158 (3, $M^+ - Me$), 144 (12, $M^+ - Et$), 143 (15), 142 (15), 130 (30, $M^+ - Pr$), 129 (54), 128 (36), 117 (29), 116 (100, $M^+ - Bu$), 115 (59), 106 (14), 95 (82), 91 (29), 82 (21), 67 (19).

В аналогичном опыте при металлизировании тринна (II) Bu^2Li в THF (0–3° С, 15 мин) и последующим триметилсилилированием получали с выходом 42% смесь силлацетиленов (VI) и (VII) в соотношении 1:1, т. кип. 95–101° С/0,03 гПа. ИК (ν , cm^{-1}): 2225, 2180, 2110 ($C\equiv C$), 1250, 850, 765 ($SiMe_3$). 1H -ЯМР (δ , м. д.): 0,15 и 0,18 (м, 9 H, $SiMe_3$), 0,88 (м, 3 H, H-13), 1,35 (м, 6 H, H-12 и H-11, H-10), 2,11 (м, 2 H, H-9), 2,19 (т, 2 H, $(C\equiv C)_2CH_2$), 7 Гц), 2,35 (м, 2 H, $(C\equiv C)_2CH_2C\equiv C$). ХМС: силлацетилен (VI), время выхода 8,0 мин, m/z (%): 244 (1, M^+), 229 (100, $M^+ - Me$), 215 (46, $M^+ - Et$), 201 (24, $M^+ - Pr$), 187 (17, $M^+ - Bu$), 173 (17, $M^+ - C_3H_7$), 171 (15), 73 (87), 59 (38); силлацетилен (VII), время выхода 8,3 мин, m/z (%): 244 (1,5, M^+), 229 (32, $M^+ - Me$), 215 (4,3, $M^+ - Et$), 201 (16, $M^+ - Pr$), 189 (16), 187 (13, $M^+ - Bu$), 173 (32, $M^+ - C_3H_7$), 171 (28), 169 (23), 165 (18), 159 (13), 155 (17), 149 (8), 147 (12), 145 (14), 133 (34), 105 (25), 95 (13), 91 (21), 73 (100), 59 (70).

При использовании DBU как основания при триметилсилилировании тринна (II) по описанному методу [4] получали смесь силлацетиленов (VI) и (VIII) (или (IX)) в соотношении 1:1, ИК (ν , cm^{-1}): 2230, 2165, 2150, 2115 ($C\equiv C$), 1955 ($C=C=C$), 1255, 850, 770 ($SiMe_3$). 1H -ЯМР (δ , м. д.): 0,18 (с, 9 H, $SiMe_3$), 0,85 (м, 3 H, H-13), 1,20–1,33 (м, 6 H, H-12 и H-11, H-10), 2,10 (м, 2 H, H-9), 2,19 (м, H, $(C\equiv C)_2CH_2$), 2,36 (м, H, $(C\equiv C)_2CH_2C\equiv C$), 2,91 (м, H, $C\equiv CCH_2C=C$), 6,40–6,57 (м, H, $HC=C=CH$). ХМС силлацетилен (VIII) (или (IX)): время выхода 6,2 мин, m/z (%): 244 (0,5, M^+), 229 (73, $M^+ - Me$), 215 (11, $M^+ - Et$), 201 (13, $M^+ - Pr$), 188 (27), 187 (17, $M^+ - Bu$), 173 (82, $M^+ - C_3H_7$), 159 (20), 145 (20), 73 (100), 59 (56).

Метилловые эфиры (5RS, 6SR, 7RS)- и (5RS, 6SR, 7SR)-5,6-эпокси-7-гидроксизйкоза-8,11,14-триеновой кислоты (XIa, б соответственно). А. К 570 мг (3,3 ммоль) тринна (II) в 12 мл THF добавляли при 0–3° С 1 М раствор $EtMgCl$ (3,3 ммоль) в THF, выдерживали 30 мин, добавляли 1,7 ммоль альдегида (III) [2] в 3 мл THF. Смесь выдерживали 1 ч при –20° С, обрабатывали 5 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl , экстрагировали $EtOAc$. Экстракт высушивали над Na_2SO_4 , упаривали, остаток хроматографировали ($EtOAc$ – гексан, 2:3, +0,1% Et_3N). Выход 55%.

Б. К раствору 7,81 ммоль тринна (II) в 50 мл THF при –78° С добавляли за 3 мин 4 мл 1,45 н. Bu^2Li в гексане, выдерживали 15 мин при –78° С и 30 мин при 0–3° С, затем охлаждали до –78° С и добавляли раствор 5,21 ммоль альдегида (III) в 20 мл THF. Смесь выдерживали 30 мин при –78° С и 10 мин при 0–3° С, обрабатывали и хроматографировали (см. А). Выход 68%.

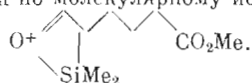
В. К раствору 0,35 ммоль альдегида (III) в 350 мл THF добавляли при 0–3° С 18 мкл 1 М раствора $Bu_2NF \cdot 2H_2O$ в THF и затем раствор 0,39 ммоль тринна (X) в 1,2 мл THF. Смесь выдерживали 5 мин при 0–3° С и 18 ч при 20–23° С, добавляли через каждые 3 ч по 26 мкл 1 М раствора $Bu_2NF \cdot 2H_2O$ в THF. После хроматографирования (см. А) получили 42% аддукта (XIa, б). R_f 16 и 0,21 ($EtOAc$ – гексан, 1:4, три проявления). ИК (ν , cm^{-1}): 3600–3200 (OH), 2255 ($C\equiv C$), 1740 ($C=O$), 1040 (эпоксид). 1H -ЯМР (δ , м. д.): 0,86 (т, 3 H, H-20, J 7 Гц), 1,32 (м, 8 H, H-4 и H-17, H-18, H-19), 1,60 (м, 2 H, H-3), 2,04 (м, 2 H, H-16), 2,16 (т, 2 H, H-2, J 7 Гц), 2,78 (м, 2 H, H-5 и H-6), 2,98 (м, 4 H, H-10 и H-13), 3,43 (с, 3 H, OCH_3), 4,10 и 4,25 (м, H, H-7). ХМС: время выхода 9,1 и 9,2 мин, оба изомера m/z (%): 458 (0,3, M^+), 427 (1,5, $M^+ - OMe$), 401 (36, $M^+ - Bu$), 315 (6, $H_{11}C_5$ ($C\equiv CCH_2$) $_2C\equiv CCH=O + SiMe_2Bu^4$), 201 (100, по A^{**}), 173 (11), 169 (44), 143 (14), 141 (17).

Г. При синтезе по методу А с использованием $EtMgBr$ получали смесь, содержащую аддукт (XIa, б) и бромид (XII) в соотношении 1:1 (данные ГЯХ-анализа). ХМС для моно-*трет*-бутилдиметилсилилового эфира бромидола (XII), время выхода 13,3 мин, m/z (%): 509 и 507 (0,8, $M^+ - OMe$), 483 и 481 (7, $M^+ - Bu$), 465 и 463 (5, $M^+ - Bu - H_2O$), 401 (24, $M^+ - HBr - Bu$), 339 и 337 (4, $Me_2Bu^4SiO^+ = CHCHBr(CH_2)_3CO_2Me$), 315 (100, $H_{11}C_5$ ($C\equiv CCH_2$) $_2C\equiv CCH=O + SiMe_2Bu^4$), 225 и 223 (3, $HO^+ = CHCHBr(CH_2)_3CO_2Me$); для бис-*трет*-бутилдиметилсилилового эфира бромидола (XII) время выхода 17,8 мин, m/z (%): 623 и 621 (2,5, $M^+ - OMe$), 597 и 595 (31, $M^+ - Bu$), 573 (14, $M^+ - Br$), 515 (19, $M^+ - Bu - HBr$), 465 и 463 (11, $M^+ - Bu - HO-SiBu^4Me_2$), 441 (100, $M^+ - Br - HO-SiBu^4Me_2$), 339 и 337 (48, $Me_2Bu^4SiO^+ = CHCHBr(CH_2)_3CO_2Me$), 315 (82, $H_{11}C_5$ ($C\equiv CCH_2$) $_2C\equiv CCH=O + SiMe_2Bu^4$), 257 (22, 337 – HBr), 201 (77, 337 – HBr – HBu), 169 (19, 201 – MeOH).

Метилловые эфиры (5RS, 6SR, 7RS)- и (5RS, 6SR, 7SR)-5,6-эпокси-7-гидроксизйкоза-8(z),11(z),14(z)-триеновой кислоты (XIIIa, б). К раствору 1,45 ммоль хинолина в 18 мл гексана добавляли 50 мг катализатора Липлдара (6% $Pd/CaCO_3$, 2,5% $Pb(OAc)_2$) и перемешивали 10 мин в атмосфере H_2 при 23° С, добавляли 0,58 ммоль аддукта (XIa, б) в 2 мл бензола и выдерживали до прекращения поглощения H_2 (40 мин). Катализатор отфильтровывали, фильтрат упаривали и после хроматографии (Al_2O_3 , эфир – гексан, 1:1) получали 163 мг (80%) тринна (XIIIa, б). R_f 0,30 ($EtOAc$ – гек-

* Содержание дейтерия определяли по молекулярному иону.

** Предполагаемая структура:



сан, 2:3, +2% Et₃N). ИК (ν, см⁻¹): 3600–3200 (ОН), 3020, 1660, 730 (СН=СН), 1740 (С=О), 1025 (эпоксид). ¹H-ЯМР (δ, м. д.): 0,89 (т, 3 H, H-20, J 7 Гц), 1,28 (м, 8 H, H-4 и H-17, H-18, H-19), 1,57 (м, 2 H, H-3), 2,07 (м, 4 H, H-2 и H-16), 2,66 (м, H, H-6), 2,76 (м, H, H-5), 2,83 (м, 4 H, H-10 и H-13), 3,34 (с, 3 H, OCH₃), 4,25 и 4,50 (м, H, H-7), 5,46 (м, 6 H, H-8 и H-9, H-11, H-12, H-14, H-15). ХМС: времена выхода 6,6 и 6,7 мин (изомеры (XIIIb) и (XIIIa) соответственно), оба изомера *m/z* (%): 433 (0,3, M⁺ – MeOH), 407 (1,2, M⁺ – Bu), 321 (2,5, H₁₁C₅ (СН=СНСН₂)₂СН=СНСН=O⁺SiBu^tMe₂), 201 (100, поп А), 173 (12), 169 (47), 141 (16); для полностью гидрированных продуктов (10%-ный Pd/C в гексане) времена выхода, 4,6 и 4,7 мин, оба изомера *m/z* (%): 455 (1,2), 439 (2,7, M⁺ – MeOH), 413 (4,2, M⁺ – Bu), 381 (4,4, 413 – MeOH), 327 (10, H₂C₁₃СН=O⁺SiBu^tMe₂), 299 (9), 201 (100, поп А), 169 (33), 141 (10).

Метиловый эфир гас-LTA₄ (I). К раствору 0,19 ммоль триена (XIIIa, б) в 1 мл CH₂Cl₂ добавляли при –78°С 0,75 ммоль Et₃N и через 1 мин 0,47 ммоль MeSCl, выдерживали 30 мин и добавляли 3,76 ммоль DBU. Выдерживали 1 ч при –78°С и 2 ч при 0–3°С, обрабатывали 0,5 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃. Смесь экстрагировали EtOAc, экстракт высушивали Na₂SO₄, упаривали и после хроматографии (EtOAc – гексан, 1:3, +2% Et₃N) получали дейкотриен (I). Выход 67%. R_f 0,57 (EtOAc – гексан, 2:3, +2% Et₃N). ВЭЖХ: время удерживания 4,1 мин, стереоизомерные примеси ≤6%. УФ (MeOH, λ_{max}): 270, 279, 290; после подкисления разбавленной HCl (превращение в изомерные дигидроксидыкозатраеновые кислоты) 259, 269, 280 (лит. данные см. [14]). ИК (ν, см⁻¹): 1745 (С=О), 3015, 1435, 1000, 735 (СН=СН). ¹H-ЯМР (δ, м. д.): 0,89 (т, 3 H, H-20, J 7 Гц), 1,20–1,40 (м, 6 H, H-17 и H-18, H-19), 1,63 (м, 2 H, H-3), 1,79 (к, 2 H, H-4, J 7 Гц), 2,06 (м, 2 H, H-16), 2,38 (т, 2 H, H-2, J 7,5 Гц), 2,86 (тд, H, H-5, J 5,5 и 1,5 Гц), 2,95 (т, 2 H, H-13, J 8,5 Гц), 3,14 (дд, H, H-6, J 8,4 и 1,5 Гц), 3,67 (с, 3 H, OCH₃), 5,32–5,52 (м, 4 H, H-7 и H-12, H-14, H-15), 6,03 (т, H, H-11, J 10,5 Гц), 6,20 (дд, H, H-9, J 10,8 и 15 Гц), 6,48 (дд, H, H-8, J 10,6 и 15,5 Гц), 6,56 (дд, H, H-10, J 11,7 и 15 Гц) (лит. данные см. [17]). Масс-спектр, *m/z* (%): 332 (20, M⁺), 301 (2, M⁺ – OMe), 300 (2, M⁺ – MeOH), 149 (11), 131 (9, HO⁺ = СН(CH₂)₃CO₂Me), 129 (100, O⁺ = С(CH₂)₃CO₂Me), 101 (36, +СН₂(Cl)₂CO₂Me).

Модельный опыт. Получение смеси метилового эфира гас-15-О-метил-11-дезоксипростагландина E₁ и метилового эфира гас-9-оксо-13-метокси-14(E)-простеновой кислоты. 0,14 ммоль гас-α-11-дезоксипростагландина E₁ [18] обрабатывали эфирным раствором CH₂N₂, растворитель удаляли вместе с избытком CH₂N₂. Остаток растворяли в 2 мл CH₂Cl₂, с перемешиванием при –78°С добавляли 0,57 ммоль Et₃N и через 1 мин 0,36 ммоль MeSCl в 100 мкл CH₂Cl₂, выдерживали 30 мин при –78°С. Из реакционной массы отбирали пробу и обрабатывали водой. По данным ТСХ (EtOAc – гексан, 4:6), получали смесь метилового эфира гас-β-11-дезоксипростагландина E₁ (R_f 0,28), его 15α-эпимера (R_f 0,20) и метилового эфира гас-9-оксо-13-гидрокси-14(E)-простеновой кислоты (предположительно смесь 13-эпимеров: R_f 0,32)*, идентифицированных сравнением с заводскими образцами [18]. Реакционную массу обрабатывали 2 мл MeOH и насыщенным водным раствором NaHCO₃, экстрагировали EtOAc, экстракты высушивали Na₂SO₄ и упаривали. Выход смеси метилового эфира гас-15-О-метил-11-дезоксипростагландина E₁ и метилового эфира гас-9-оксо-13-метокси-14(E)-простеновой кислоты 44 мг (86%). R_f 0,49 (EtOAc – гексан, 4:6). Масс-спектр, *m/z* (%): 366 (2, M⁺), 334 (10, M⁺ – MeOH), 303 (25, 334 – OMe), 302 (14, 334 – MeOH), 295 (70, M⁺ – C₅H₁₁), 263 (92, 295 – MeOH), 231 (15, 263 – MeOH), 193 (10), 191 (9), 167 (8), 141 (100, H₁₁C₅СН=СНСН=O⁺Me)**, 83 (20), 71 (25).

ЛИТЕРАТУРА

1. Евстигнеева Р. П., Мягкова Г. И. // Успехи химии. 1986. Т. 55. № 5. С. 843–878.
2. Белослудцев Ю. Ю., Мягкова Г. И., Евстигнеева Р. П., Боброва Н. И., Пивницкий К. К. // Биоорган. химия. 1986. Т. 12. № 12. С. 1693–1695.
3. Verkruijse H. D., Hasselaar M. // Synthesis. 1979. № 3. P. 292–293.
4. Taniguchi J., Onanaga I., Imaguchi M. // Bull. Chem. Soc. Japan. 1981. V. 54. P. 3229–3230.
5. Brown C. A., Yamashita A. // J. Amer. Chem. Soc. 1975. V. 97. № 4. P. 891–893.
6. Rachlin A. I., Wasyltiw N., Goldberg M. W. // J. Org. Chem. 1961. V. 26. № 7. P. 2688–2693.
7. Kumajima I., Nakamura E., Hashimoto K. // Tetrahedron. 1983. V. 39. № 6. P. 975–982.
8. Mulzer J., Angermann A. // Tetrahedron Lett. 1983. V. 24. № 28. P. 2843–2846.
9. Cram D. J., Allinger N. L. // J. Amer. Chem. Soc. 1956. V. 78. № 11. P. 2518–2524.
10. Brown C. A., Ahuja V. K. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1973. № 15. P. 553–554.
11. Brunet J.-J., Caubers P. // J. Org. Chem. 1984. V. 49. № 21. P. 4058–4060.
12. Rosenberger M., Newkom C., Aig E. R. // J. Amer. Chem. Soc. 1983. V. 105. № 11. P. 3656–3661.
13. Corey E. J., Mehrotra M. M., Cashman J. R. // Tetrahedron Lett. 1983. V. 24. № 45. P. 4917–4920.
14. Corey E. J., Marfat A., Goto G., Brion F. // J. Amer. Chem. Soc. 1980. V. 102. № 27. P. 7984–7985.

* Аналогичные результаты получены при использовании гас-β-11-дезоксипростагландина E₁ в качестве исходного соединения.

** В случае гас-9-оксо-13-трет-бутилдиметилсилилокси-14(E)-простеновой кислоты основным ионом в масс-спектре был H₁₁C₅СН=СНСН=O⁺SiMe₂Bu^t с *m/z* 241 [18].

15. Васильева Л. Л., Пивницкий К. К. Рукопись, депон. в ВИНТИ, 1986 г. № 6390-В86.
16. Приб О. А., Малиновский М. С. // Журн. общ. химии. 1963. Т. 33. № 2. С. 653-657.
17. Baker S. R., Jamieson W. B., McKay S. W., Morgan S. E., Ruckham D. M., Ross W. J., Shrubbsall P. R. // Tetrahedron Lett. 1980. V. 21. № 42. P. 4123-4126.
18. Васильева Л. Л., Мельникова В. И., Пивницкий К. К. // Журн. орган. химии. 1984. Т. 20. № 4. С. 690-704.

Поступила в редакцию

26.IX.1986

После доработки

23.XII.1986

SYNTHESIS OF THE LEUKOTRIENE A₄ METHYL ESTER VIA / CETYLENE 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*

The strategy of acyclic eicosanoid synthesis via polyacetylenic intermediates is exemplified by the synthesis of the racemic leukotriene A₄ methyl ester. Leukotriene synthons, namely, trideca-1,4,7-triyne and methyl 6-formyl-5,6-*trans*-epoxyhexanoate, were synthesised using propargylic alcohol (thrice) and 1-heptyne as starting materials. In the course of the synthesis all new carbon-carbon bonds were created through acetylenide anion condensations and (*Z*)-double bonds are introduced by triple bond hydrogenations. The strategy provides a straightforward and stereospecific synthetic pathway.