



УДК 547.392.52.057

© 1990 г.

СИНТЕЗ И УСТАНОВЛЕНИЕ КОНФИГУРАЦИИ
ГЕПОКСИЛИНОВ V_3

Демин П. М., Васильева Л. Л.*, Лапицкая М. А.*,
Белослудцев Ю. Ю., Мягкова Г. И., Пивницкий К. К.*

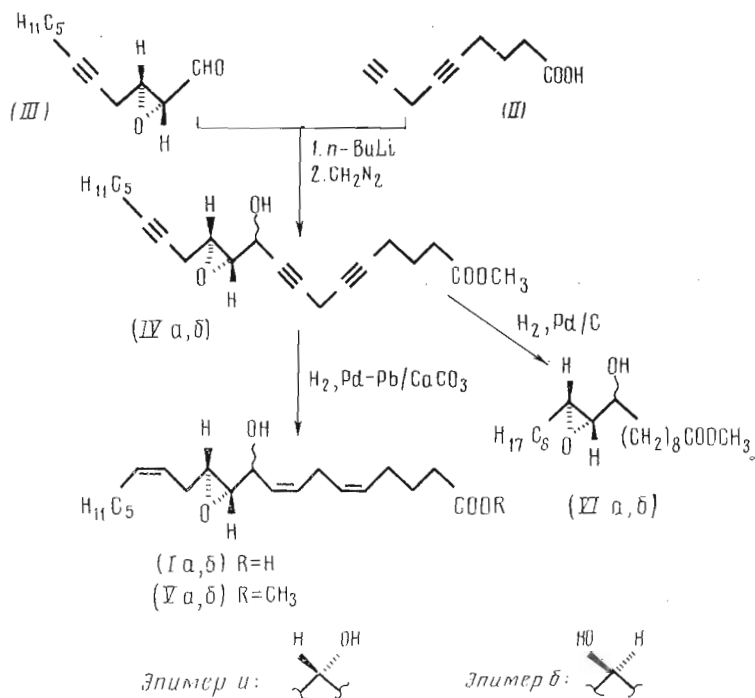
Московский институт тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова;
*Институт экспериментальной эндокринологии и химии гормонов
Академии медицинских наук СССР, Москва

Новые метаболиты арахидоновой кислоты — гепоксилины (НХ) A_3 и B_3 регулируют выброс инсулина из поджелудочной железы [1, 2]. Природный НХ B_3 представляет собой смесь эпимеров по гидроксильной группе полинепредельной гидроксипоксикислоты (Ia, б). В то время как 11*R*, 12*S*-конфигурация НХ B_3 установлена на основании биогенеза и спектральных данных [2, 3], конфигурация индивидуальных эпимеров при С-10 не была установлена даже в единственном опубликованном полном синтезе [3].

Мы осуществили новый синтез и установили конфигурацию индивидуальных эпимеров НХ B_3 . Конденсацией дилитиевого производного диацетиленовой кислоты (II) с эпоксиальдегидом (III) был получен метиловый эфир гексадегидро-НХ B_3 (IVa, б) в виде смеси эпимеров в соотношении 1,8 : 1 (а : б); ГЖХ (колонка 0,25 мм × 50 м), OV-1, 270° С, *трет*-бутилдиметилсилиловый эфир), время удерживания 11,92 и 12,35 мин соответственно; масс-спектр (смесь эпимеров, прямой ввод при 110° С), *m/z* (I, %): 344 (1,2) (M^+), 193 (100), 161 (90), 151 (32), 95 (71). 2*R*,3*S*-Эпантиомер альдегида (III) получен асимметрическим эпоксидированием соответствующего аллилового спирта по Шарплессу с использованием (*R*, *R*)-(+)-диэтилтарtrate с последующим окислением бихроматом пиридиния.

Гидрирование смеси эпимеров (IVa, б) над катализатором Линдлара (6% Pd + 2,5% Pb (OAc) $_2$ /CaCO $_3$) в бензоле в присутствии хинолина обеспечило селективное образование эпимерных метиловых эфиров НХ B_3 (Va, б), выделенных высокоэффективной флеш-хроматографией на силикагеле в индивидуальном состоянии; R_f (этилацетат — гексан, 1 : 4) 0,15 и 0,18; масс-спектр (100° С), *m/z* (I, %): 350 (1,4) (M^+), 239 (9), 221 (19), 189 (14), 119 (37), 81 (100). Омылением эфиров (Va, б) (LiOH/MeOH/H $_2$ O) получены индивидуальные эпимеры НХ B_3 (Ia, б); R_f (этилацетат — гексан, 1 : 1) 0,29 и 0,32.

Для установления конфигурации исчерпывающим гидрированием смеси (IVa, б) (Pd/C, MeOH) получена смесь эпимеров метиловых эфиров гексагидро-НХ B_3 (VIa, б); R_f (этилацетат — гексан, 1 : 4) 0,21 и 0,25; масс-спектр (90° С), *m/z* (I, %): 356 (0,3) (M^+), 201 (22), 198 (36), 169 (41), 166 (100). В спектре ПМР (CDCl $_3$) основной эпимер имеет сигнал карбинольного протона 10-Н с δ 3,43 (м), а сигнал 11-Н (δ 2,71) — в виде дублета дублетов с $J_{10,11}$ 5,2 и $J_{11,12}$ 2,3 Гц. В спектре минорного эпимера сигнал карбинольного протона 10-Н смещен в слабое поле (м, δ 3,77), а сигнал 11-Н (дд, δ 2,74) имеет $J_{10,11}$ 3,0 и $J_{11,12}$ 2,4 Гц. Сходные спектральные закономерности проявляют эпимеры метилового эфира НХ B_3 (Va, б) (10-Н, дд, δ 4,33 и 4,67; 11-Н, дд, δ 2,83, $J_{10,11}$ 5,0, $J_{11,12}$ 2,2 Гц; δ 2,85, $J_{10,11}$ 3,3, $J_{11,12}$ 2,2 Гц). Сопоставление этих данных с аналогичными данными для 13,14-*трео*- и 13,14-*эритро*-эпимеров метилового эфира 13-



гидрокси-14,15-эпоксидэйкозановой кислоты [4] позволяет приписать основному получаемому при синтезе эпимеру НХВ₃ (Ia) 10*R*, 11*R*, 12*S*-, а минорному эпимеру (Iб) — 10*S*, 11*R*, 12*S*-конфигурации. 10*R*-Эпимер НХВ₃ (Ia) более полярен на силикагеле и имеет меньшее время выхода при ГЖХ в виде метилового эфира *трет*-бутилдиметилсилильного производного.

Установление конфигурации НХВ₃ позволяет анализировать влияющие условия биосинтеза на образование эпимеров НХВ₃. В частности, в описанном катализируемом геминном биосинтезе [5] предпочтительно образуется (10*S*)-НХВ₃.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pace-Asciak C. R., Martin J. M. // Prostaglandins, Leukotrienes and Med. 1984. V. 16. № 2. P. 173—180.
2. Pace-Asciak C. R., Lee S. P., Martin J. M. // Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1987. V. 147. № 3. P. 881—884.
3. Corey E. J., Kang J., Laguzza B. C., Jones R. L. // Tetrahedron Lett. 1983. V. 24. № 45. P. 4913—4916.
4. Corey E. J., Mehrotra M. M. // Tetrahedron Lett. 1983. V. 24. № 45. P. 4921—4922.
5. Pace-Asciak C. R. // Biochim. et biophys. acta. 1984. V. 793. № 3. P. 485—488.

Поступило в редакцию
29.V.1989

SYNTHESIS AND CONFIGURATION ASSIGNMENT OF HEPOXILINS B₃

DEMIN P. M., VASIL'EVA L. L.*, LAPITSKAYA M. A.*, BELOSLUDTSEV Yu. Yu.,
MYAGKOVA G. 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

A new synthesis of hepoxilins B₃ (HXB₃) has been carried out via the corresponding polyacetylenic precursors, and configurations of each diastereoisomeric HXB₃ were have been determined. 10*R*, 11*R*, 12*S*-Diastereomer of HXB₃ and its methyl ester are more polar on silica gel, and *tert*-butyldimethylsilyl ether of the latter is less retentive on GLC than (10*S*)-diastereomer derivatives. The assignment of the configuration allows one to analyse the influence of biosynthetic conditions on the ratio of HXB₃ diastereomers.