



УДК 547.392.52.057 + 547.311 + 547.361.3

© 1991 г.

П. М. Демин, Л. Л. Васильева*, Г. Н. Мягкова,
Е. К. Пивницкий*

СИНТЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕПОКСИЛИНОВ 2. ГЕПОКСИЛИНЫ А₃: СИНТЕЗ, КОНФИГУРАЦИЯ И СОСТАВ ПРОДУКТОВ ГИДРОЛИЗА — ТРИОКСИЛИНОВ А₃

Московский институт тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова;
*Институт экспериментальной эндокринологии Всесоюзного эндокринологического
научного центра АМН СССР, Москва

Гидролизом мезилатов C10-эпимеров НХВ₃, сопровождающимся аллильной перегруппировкой, синтезированы C8-эпимерные эфиры гепоксилинов (НХ) А₃. На основе независимо подтвержденной *син*-стереонаправленности сольволиза аллильных мезилатов более полярному на силикагеле эпимеру метилового эфира НХА₃ приписана 8*R*-, а менее полярному — 8*S*-конфигурация. Исследован состав продуктов гидролиза оксиранового цикла в НХА₃ — триоксилинов (ТгХ) А₃. Показано образование двух наборов региоизомеров — (8,9,12)- и (8,11,12)-ТгХА₃, каждый из которых является смесью четырех стереоизомеров по C8 и C9/C11. Идентифицировано строение и конфигурация при C8 индивидуальных ТгХА₃.

Гепоксилины (НХ) А₃ и В₃ — метаболиты арахидоновой кислоты, содержащие гидроксильную и 11,12-эпоксидную группировки [1] (см. схему 1), синтезируются *in vivo* в виде смеси эпимеров по карбинольному центру в результате изомеризации (12*S*)-гидропероксиэйкозатетраеновой кислоты [2, 3]. Интерес к гепоксилинам обусловлен их биологическим действием — стимуляцией глюкозозависимого высвобождения инсулина из β-клеток поджелудочной железы [1, 4] и трансмембранного переноса ионов кальция [5, 6]. Биосинтез гепоксилинов отмечен в ряде органов и тканей млекопитающих, в частности в β-клетках [1, 4, 7], крови [8, 9] и мозге [10, 11].

Для гепоксилинов В₃ описаны два полных синтеза [12, 13]. Единственный синтез гепоксилинов А₃ [14] осуществлен независимым путем и не привел к установлению конфигурации карбинольного центра в эпимерах. Поскольку структуры гепоксилинов А₃ и В₃ различаются только

Таблица 1

Хроматографическая подвижность эпимерных эфиров НХА₃ и НХВ₃

Соединение	ВЭЖХ *, время выхода, мин		ТСХ **, R _f на силикагеле	
	<i>син</i> (а)	<i>анти</i> (б)	<i>син</i> (а)	<i>анти</i> (б)
Метилловые эфиры				
НХА ₃ (IIa, б)	8,8	8,2	0,20	0,25
НХВ ₃ (Ia, б)	6,7	5,7	0,30	0,36
<i>n</i> -Бромфенацетатные эфиры				
НХА ₃ (IVa, б)	13,4	13,4	0,23	0,23
НХВ ₃ (IIIa, б)	10,3	9,9	0,26	0,26

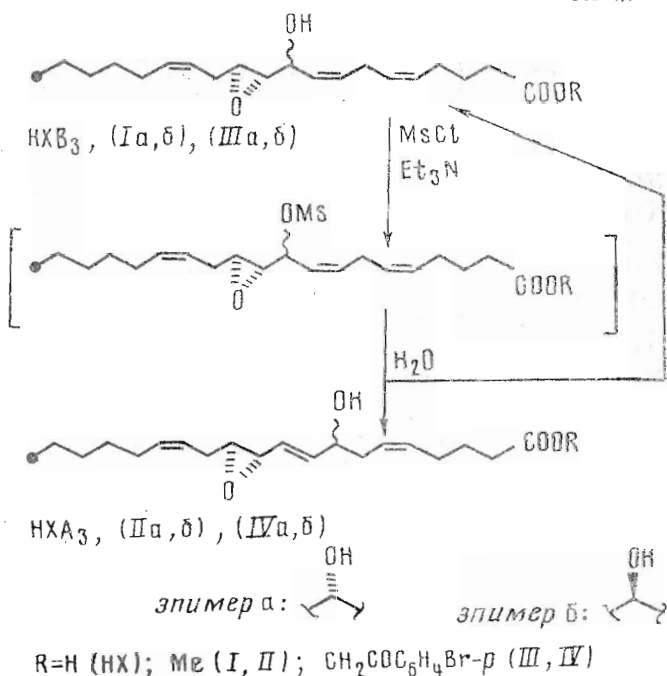
* Система изопропанол — гексан, 2:98.

** Для соединений (Ia, б, IIa, б) система бензол — эфир — Et₃N, 85:15:0,1 (три проявления), а для соединений (IIIa, б, IVa, б) — этилацетат — гексан — Et₃N, 10:40:0,1 (два проявления).

Сокращения: НХ — гепоксилин, ТгХ — триоксилин, Мс — мезил.

региоизомерией группировки аллилового спирта, представляется возможным синтез гепоксилинов A_3 аллильной перегруппировкой гепоксилинов B_3 . В этом сообщении мы описываем реализацию такого подхода, доказываем конфигурацию карбинольного центра в полученных эписмерах гепоксилинов A_3 , а также определяем строение продуктов их гидролиза — триоксилинов A_3 [1, 2, 7].

Схема 1



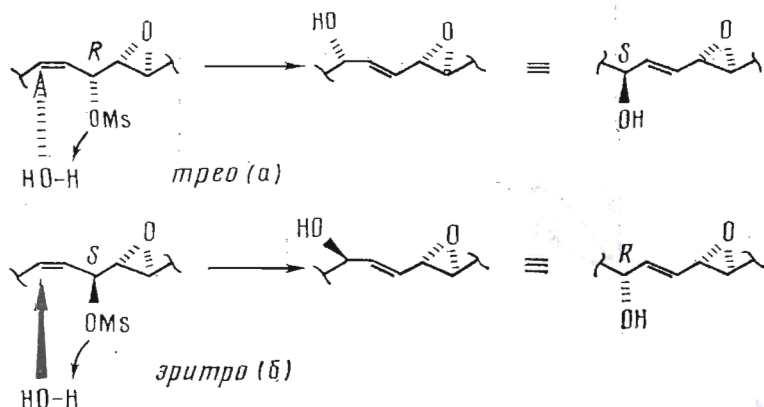
Мезилирование метиловых эфиров эписмерных HXB_3 (Ia, б) при -78°C приводит к очень нестойким мезилатам, сольволизующимся уже в процессе выделения. Так, при обработке реакционной смеси водой образуется смесь эписмерных метиловых эфиров HXA_3 (IIa, б) с примесью исходных эфиров (Ia, б). Последние также возникают в результате сольволиза, поскольку полнота мезилирования была подтверждена метанолизом реакционной смеси, приводившим только к смеси малополярных метиловых эфиров 8-О-метил- HXA_3 и 10-О-метил- HXB_3 . Индивидуальные эписмеры (IIa) и (IIб) выделены хроматографией с общим выходом 60% (хроматографические подвижности см. в табл. 1). *E*-Конфигурация образующейся 9,10-двойной связи соединений (IIa, б) доказана величиной KCCB соответствующих олефиновых протонов (15,2 Гц) в спектрах ПМР. Подобной перегруппировкой мезилатов *n*-бромфенациловых эфиров HXB_3 (IIIa, б) получена смесь эписмеров хромофорных эфиров HXA_3 (IVa, б) с выходом 60%.

Соотношение образующихся эписмеров эфиров (IIa, б) зависит от конфигурации исходных эфиров (Ia, б). Из (10*R*)-эписмера (Ia) эписмеры (IIa, б) образуются в соотношении 1 : 1,6 соответственно, а при исходном (10*S*)-эписмере (Iб) соотношение меняется на обратное (1,7 : 1). Это указывает на стереонаправленность аллильной перегруппировки, происходящей при сольволизе соответствующих мезилатов, т. е. на протекание процесса по механизму S_N2' .

Литературные данные [15] свидетельствуют о предпочтительности *син*-стереохимии перегруппировки, протекающей по механизму S_N2' , при атаке нейтральными нуклеофилами. С учетом изменения конфигурации перемещающейся двойной связи можно заключить, что перегруппировка эфиров (10*R*)- HXB_3 (Ia), (IIIa) приводит предпочтительно к эписмерам (8*S*)- HXA_3 (IIб), (IVб); аналогичный вывод следует и для второй пары

эпимеров (схема 2). Одновременно с нашей краткой публикацией [16] этого результата появилось сообщение об установлении конфигурации НХА₃ другим способом [17]. Отнесения конфигураций совпадают.

Схема 2



В отличие от эпимерных НХВ₃ [13] эпимеры НХА₃ весьма мало различаются по физико-химическим свойствам. Так, спектры ПМР метиловых эфиров эпимеров (IIa) и (IIб) различаются только небольшим несовпадением величин химических сдвигов сигналов протонов при С8 ($\Delta\delta$ 0,006 м. д.). Однако эти эпимеры легко различимы хроматографически (см. табл. 1), причем *син*- или (8*R*)-эпимер (IIa) более полярен на силикагеле. Для эпимеров *n*-бромфенацетовых эфиров НХА₃ (IVa, б) хроматографических различий не найдено.

Как известно, гидролиз лабильного эпоксидного цикла в НХА₃ начинается уже при рН 4 [7]. В случае эндогенных НХА₃ этот процесс наблюдался также *in vivo*, причем мог протекать как энзиматическим [18, 19], так и, по-видимому, химическим путем [2, 3]. Продукты гидролиза НХА₃, имеющие общую структуру тригидроксиэйкозатриеновых кислот, получили эмпирическое название «триоксилины» (ТгХ) А₃ [1]. Имеющиеся сведения о составе и структуре ТгХА₃ весьма неполны и подчас противоречивы, что обусловлено трудностями даже аналитического разделения [8, 10]. При химическом гидролизе НХА₃ (смесь двух эпимеров) наблюдалось до восьми изомеров ТгХА₃, по четыре изомера из каждого эпимера НХА₃ [4, 7]. Теоретически это возможно только при одновременном образовании как 8,11,12-тригидроксилированных (8,11,12)-ТгХА₃ (V), так и 8,9,12-тригидроксилированных (8,9,12)-ТгХА₃ (VI), причем каждый из этих типов триоксилинов должен образовываться в четырех стереоизомерных формах (схема 3).

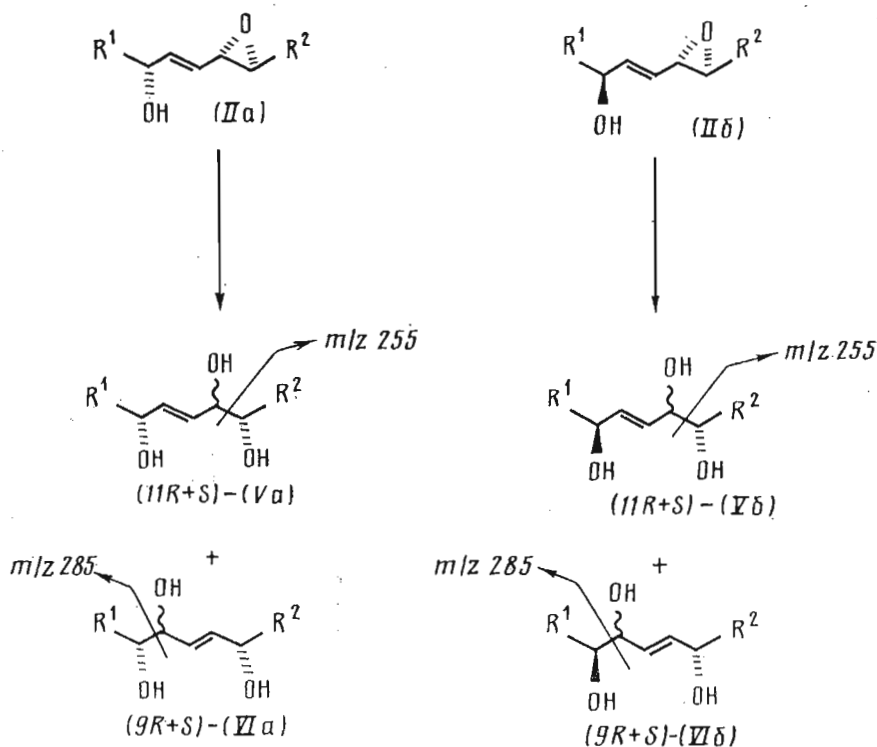
Таблица 2

Регио- и стереоизомерные триоксилины А₃

Исходный эфир НХА ₃	Эфир ТгХА ₃	ГЖХ *, время выхода, мин (номер пика рис. 1)	ТСХ **, R _f на силикагеле
(IIa)	(11 <i>R</i> + <i>S</i>)-(Va)	18,8 (2) и 23,2 (8)	0,17 и 0,21
	(9 <i>R</i> + <i>S</i>)-(VIa)	18,3 (1) и 22,6 (7)	0,17 и 0,21
(IIб)	(11 <i>R</i> + <i>S</i>)-(Vб)	20,0 (4) и 22,6 (6)	0,24 и 0,15
	(9 <i>R</i> + <i>S</i>)-(VIб)	19,5 (3) и 22,2 (5)	0,24 и 0,15

* *транс*-В₂М₂Si-эфир; условия см. «Экспер. часть».

** Система — бензол — эфир, 1:2 (три проявления).



Оба указанных типа TrXA_3 (V) и (VI) были идентифицированы еще в конце 70-х годов как продукты метаболизма арахидоновой кислоты в тромбоцитах человека и животных [20, 21]. Однако в последние годы триоксилины A_3 (и A_4 , полученные из соответствующей эйкозапентаеновой кислоты [22]) описываются в основном как 8,11,12-изомеры (V) [2, 3, 8, 10, 22], и в то же время для биологического изучения проводится химический синтез 8,9,12-изомеров TrXA_3 (VI) [23]. Сведения о стереохимии TrXA_3 ограничиваются обнаружением включения атома ^{16}O только при C11 в процессе ферментативного гидролиза $[\text{O}_2] \text{HXA}_3$; таким образом подтверждается сохранение конфигурации при C8 и C12 [2, 3].

Для выяснения строения и конфигурации TrXA_3 мы изучили состав продуктов гидролиза метиловых эфиров HXA_3 (IIa, б). Гидролиз смеси эпимеров (1 : 1) при pH 3—3,5 приводит к сложной смеси изомеров метиловых эфиров TrXA_3 (V), (VI). Полное разделение всех восьми полученных изомеров достигается капиллярной ГЖХ на полярной фазе SP-1000 трис-*трет*-бутилдиметилсилиловых эфиров и использованием масс-фрагментографии (см. рис. 1). Идентификация 8*R*- и 8*S*-изомеров TrXA_3 достигнута сохроматографией с продуктами гидролиза индивидуальных 8-эпимеров (IIa) и (IIб), каждый из которых приводит к смеси только четырех изомеров. Частичное разделение восьмикомпонентной смеси микропрепаративной ТСХ с последующей ГЖХ фракций позволило определить хроматографические подвижности индивидуальных компонент TrXA_3 (табл. 2).

Строение TrXA_3 , составляющих региоизомерные пары, установлено по данным масс-спектров. В обоих типах структур при электронном ударе доминирует α -распад между углеродными атомами *виц*-диольной группировки, приводящий для указанных производных (V) и (VI) к ионам с m/z 255/455 и 285/425 соответственно. Поэтому на масс-фрагментограмме по m/z 255 (см. рис. 1) проявляются только 8,11,12-изомеры типа (V) с почти идентичными масс-спектрами, один из которых представлен на рис. 2.

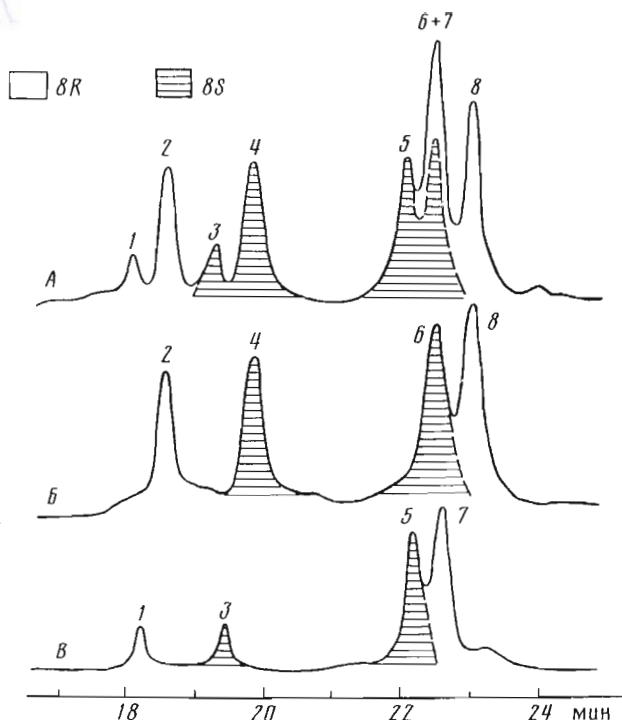


Рис. 1. Хроматографическое разделение изомерных TrXA_3 (производные — трис-*трет*-бутилдиметилсилиловые эфиры метиловых эфиров, капиллярная колонка 0,3 мм $\times$ 25 м, фаза — SP-1000, 225° C). А — хроматограмма по полному ионному току смеси 11-эпимеров триоксилинов (Va, б, VIa, б), полученной гидролизом смеси (1 : 1) 8-эпимерных HXA_3 (IIa, б); Б — масс-фрагментограмма той же смеси по m/z 255; В — масс-фрагментограмма по m/z 285

Аналогично идентифицированы 8,9,12-изомеры типа (VI). Некоторые из приведенных в литературе масс-спектров производных TrXA_3 [24], по всей видимости, являются спектрами смесей этих региоизомеров.

Протекание гидролиза в условиях кислотного катализа исключительно по аллильной C11—O-связи доказано проведением реакции в метаноле, что привело к неразделенной смеси изомерных метиловых эфиров 9/11-О-метил- TrXA_3 . Наличие свободных гидроксильных групп при C8 и C12 в образующихся продуктах доказано сохранением в масс-спектре смеси бис-*трет*-бутилдиметилсилиловых эфиров доминирующих пиков ионов C1—C8- и C12—C20-фрагментов с неизменными m/z 285 и 255 соответственно.

Приведенные данные позволяют установить строение и стереохимию изомерных TrXA_3 , за исключением конфигурации при C9/C11 (для затрагиваемой в процессе гидролиза центральной двойной связи принимается *E*-конфигурация в соответствии с многократными наблюдениями аналогичных аллильных перегруппировок [25]). Из рис. 1 можно видеть, что при гидролизе обоих эпимеров эфира HXA_3 (IIa, б) образуются эфиры как (8,11,12)- TrXA_3 (Va, б), так и изомерных (8,9,12)- TrXA_3 (VIa, б) в постоянном соотношении 1,7 : 1. При этом возникают оба эпимера по новой C—O-связи при C9/11 в примерно равных количествах. Полученные сведения о химической трансформации HXA_3 в TrXA_3 существенны для решения дальнейшей проблемы — соотношения химического и энзиматического путей образования эндогенных триоксилинов.

Экспериментальная часть

Спектры ПМР регистрировали на спектрометре (Bruker MSL-200, ФРГ) в C_6D_6 при 200 МГц, внутренний стандарт — Me_4Si . Масс-спектры (электронный удар, энергия электронов 22,5 эВ) и масс-фрагментограммы

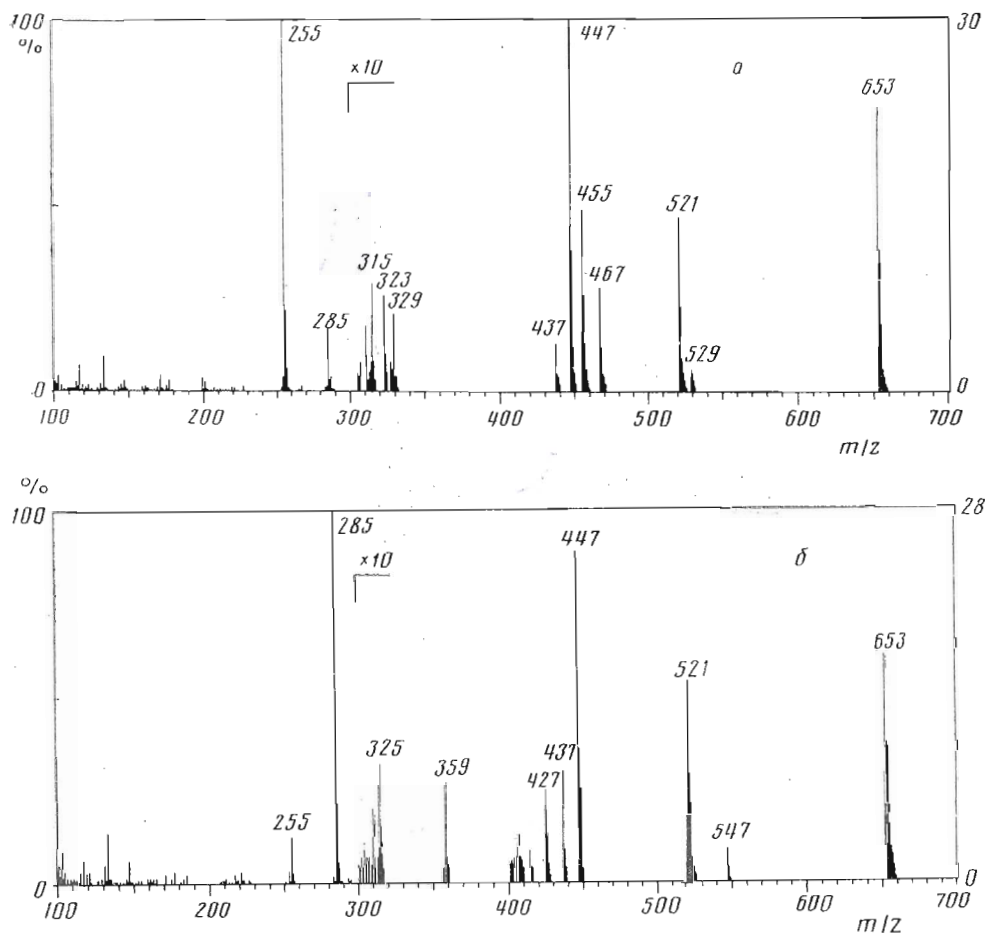


Рис. 2. Масс-спектры электронного удара (22,5 эВ) регионизомерных TgXA_3 (в виде трис-*трет*-бутилдиметилсилиловых эфиров метиловых эфиров): а — 8,11,12-изомер (Va), пик 8 на рис. 1; б — 8,9,12-изомер (VIб), пик 5 на рис. 1

снимали на хроматомасс-спектрометре (LKB 2091, Швеция) с применением стеклянной капиллярной колонки (0,3 мм $\times$ 25 м) с фазой SP-1000 при 225° С, газ-носитель — гелий (34 см/с). *трет*-Бутилдиметилсилиловые эфиры получали обработкой образца (0,1—0,2 мг) раствором $\text{CF}_3 \cdot \text{SO}_2\text{SiMe}_2\text{Bu}^t$ (50 мкл) и Et_3N (200 мкл) в 1 мл бензола (20° С, 10 мин), а *n*-бромфенациловые эфиры — по методу [26]. Качественный анализ смесей проводили ТСХ на пластинках Whatman MK6F (США), вещества обнаруживали опрыскиванием раствором фосфорномолибденовой кислоты. Для ВЭЖХ использовали хроматограф «Милихром 1А» (СССР) с колонкой 2 $\times$ 64 мм. Сорбент — Silasorb 600 (5 мкм). Скорость элюента 100 мкл/мин. УФ-детектор при 210 нм для соединений (I) и (II) и при 260 нм для соединений (III) и (IV). Препаративное разделение проводили на пластинках Kieselgel 60 (Merck, ФРГ) размером 200 $\times$ 200 мм с толщиной слоя силикагеля 0,25 мм; элюент — бензол — эфир — Et_3N , 85 : 15 : 0,1; три проявления; зоны обнаруживали опрыскиванием дистиллированной водой.

Растворители очищали перегонкой над соответствующими осушителями (бензол — натрий, метиленхлорид — гидрид кальция). Использованы реактивы: метансульфонилхлорид, *n*-бромфенацилбромид (оба — Fluka, Швейцария), 5% палладий на угле, *трет*-бутилдиметилсилилтрифторметансульфонат (оба — Aldrich, США).

Стандартную обработку реакционной смеси проводили экстракцией этилацетатом, промывкой экстрактов насыщенным водным раствором NaHCO_3 , высушиванием безводным Na_2SO_4 , упариванием при температуре до 40° С и высушиванием остатка в вакууме 1,3 ГПа при 20° С.

Все использованные и синтезированные в работе вещества представляли собой рацематы.

Метилловые эфиры (8*RS*,11*SR*,12*SR*,5*Z*,9*E*,14*Z*)- и (8*SR*,11*SR*,12*SR*,5*Z*,9*E*,14*Z*)-8-гидрокси-11,12-эпоксизйкоза-5,9,14-триеновых кислот (гепоксилынов A_3) (IIa, б). К раствору 15 мг (42 мкмоль) метилового эфира HXB_3 (Ia), (Iб) [13] или их смеси в 1,5 мл метиленхлорида добавляли 3 мг тонкорастертых молекулярных сит 3 Å, смесь охлаждали до $-78^\circ C$, а затем последовательно прибавляли 17 мг (168 мкмоль) Et_3N в 240 мкл метиленхлорида и 12 мг (105 мкмоль) $MsCl$ в 80 мкл метиленхлорида. Реакционную массу перемешивали 15 мин при $-78^\circ C$ и при этой же температуре добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$. После нагревания до $20^\circ C$ смесь обрабатывали стандартным образом и препаративной ТСХ выделяли индивидуальные эпимеры метиловых эфиров HXA_3 (IIa) и (IIб) с общим выходом 9 мг (60%). Соотношение выделяемых эпимеров определяется выбором исходных эфиров HXB_3 (Ia, б) (см. теорет. часть). Хроматографические подвижности см. в табл. 1. Спектр ПМР (δ, м. д.) (любой эпимер): 0,88 (т, J 6 Гц, $20-H_3$), 1,28 (м, $17-H_2 + 18-H_2 + 19-H_2$), 1,54 (м, $3-H_2$), 1,92 (м, $4-H_2 + 16-H_2$), 2,08 (т, J 7,3 Гц, $2-H_2$), 2,22—2,34 (м, $7-H_2 + 13-H_2$), 2,72 (дт, J 5,4 и 2,0 Гц, $12-H$), 3,02 (дд, J 2,0 и 7,7 Гц, $11-H$), 3,32 (с, OMe), 3,92 (дт, J 5,4 и 7,0 Гц, $8-H$), 5,36—5,48 (м, $5H$, олефиновые H), 5,78 (дд, J 5,4 и 15,2 Гц, $9-H$). Масс-спектр, прямой ввод в ионный источник при $110^\circ C$, m/z (I , %): 350 ($[M]^+$, 0,5), 319 ($[M - OMe]^+$, 0,8), 301 ($[M - OMe - H_2O]^+$, 3,4), 209 ($[C8 - C20]^+$, 26), 191 ($[209 - H_2O]^+$, 44), 171 ($[C1 - C8]^+$, 21), 142 ($[C1 - C7 + H]^+$, 67), 110 ($[142 - MeOH]^+$, 100).

***n*-Бромфенациловые эфиры HXA_3 (IVa, б).** *n*-Бромфенациловые эфиры HXB_3 (IIIa, б) обработаны как описано выше и смесь продуктов проанализирована методом ВЭЖХ (см. табл. 1). Выход неразделимой смеси эфиров (IVa, б), идентифицированной сравнением с заводскими образцами, полученными по методу [24] из эфиров (IIa, б), 60%. Остальные продукты являются смесью эфиров (IIIa, б).

Метилловые эфиры стереоизомеров (5*Z*,9*E*,14*Z*)-8,11,12-тригидрокси-5,9,14-эйкозатриеновых и (5*Z*,10*E*,14*Z*)-8,9,12-тригидрокси-5,10,14-эйкозатриеновых кислот ($TrXA_3$) (Va, б, VIa, б). 1 мг индивидуального эпимера метилового эфира HXA_3 (IIa или IIб) или их смеси выдерживали в 20 мл 0,005% раствора H_3PO_4 в смеси тетрагидрофуран — вода (5 : 200) 48 ч при $20^\circ C$, отгоняли тетрагидрофуран в вакууме и после стандартной обработки получали смесь метиловых эфиров изомерных $TrXA_3$ (Va, б, VIa, б), которые анализировали хроматографически (см. табл. 2 и рис. 1). Масс-спектры трис-*трет*-бутилдиметилсилиловых эфиров (I , %, последовательно для указанных стереоизомеров): (Va, б) пики 2, 4 и 8 (см. рис. 1 и 2a) $[M]^+$ отсутствует, 653 ($[M - Bu]^+$, 6,2; 3,6; 7,7), 521 ($[M - Bu - BuMe_2SiOH]^+$, 2,9; 2,6; 4,7), 455 ($[C1 - C11]^+$, 4,6; 5,0; 4,9), 323 ($[455 - Bu \cdot Me_2SiOH]^+$, 1,9; 2,3; 2,6), 285 ($[C1 - C8]^+$, 13, 10, 17), 255 ($[C12 - C20]^+$, 100, 100, 100); (VIa, б) пики 1, 3 и 5 (рис. 1 и 2б): $[M]^+$ отсутствует, 653 ($[M - Bu]^+$, 5,6; 6,0; 6,4), 521 ($[M - Bu - BuMe_2SiOH]^+$, 3,3; 1,2; 5,4), 425 ($[C9 - C20]^+$, 2,2, —, 2,5), 293 ($[425 - BuMe_2SiOH]^+$, 4,4, —, 1,4), 285 ($[C1 - C8]^+$, 100, 100, 100), 255 ($[C12 - C20]^+$, 36, 47, 13). Интерпретация подтверждена смещением соответствующих ионов до значений m/z 659, 527, 459, 429, 327, 297, 287 и 257 в спектре образца после исчерпывающего гидрирования трис- Bu^tMe_2Si -производного в гексане (5% Pd/C , $20^\circ C$, 30 мин).

Метилловые эфиры стереоизомерных (5*Z*,9*E*,14*Z*)-11-метокси-8,12-дигидроксиэйкоза-5,9,14-триеновых и (5*Z*,10*E*,14*Z*)-9-метокси-8,12-дигидроксиэйкоза-5,10,14-триеновых кислот. К раствору 0,1 мг смеси эпимерных метиловых эфиров HXA_3 (IIa, б) в 0,5 мл метанола прибавляли 0,02 мл 0,5% водного раствора серной кислоты, выдерживали 5 ч при $20^\circ C$, разбавляли 10 мл воды и после стандартной обработки полученную смесь анализировали в виде бис-*трет*-бутилдиметилсилиловых эфиров хроматомасс-спектрометрически. Группа неразрешенных пиков с временем удерживания 17,0—17,3 мин. Масс-спектр, m/z (I , %): $[M]^+$ отсутствует, 595

([M—Me]⁺, 2,8), 553 ([M—Bu]⁺, 15), 521 ([M—Bu—MeOH]⁺, 1), 499 (1,4), 469 (3), 447 (20), 437 (2,5), 421 ([M—Bu—BuMe₂SiOH]⁺, 18), 367 (4), 355 ([C1—C11]⁺, 1,5), 337 (3), 325 ([C9—C20]⁺, 1,3), 315 (5), 301 (2,5), 285 ([C1—C8]⁺, 76), 255 ([C12—C20]⁺, 100), 229 (19).

Авторы выражают признательность МНТК «Биоген» за финансовую поддержку этой работы (грант 1—90).

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., Granström E., Samuelsson B. // J. Biol. Chem. 1983. V. 258. № 11. P. 6835—6840.
3. Pace-Asciak C. R. // J. Biol. Chem. 1984. V. 259. № 13. P. 8332—8337.
4. Pace-Asciak C. R., Martin J. M., Corey E. J. // Progr. Lipid Res. 1986. V. 25. P. 625—628.
5. Derewlany L. O., Pace-Asciak C. R., Radde I. C. // Can. J. Physiol. and Pharmacol. 1984. V. 62. № 12. P. 1466—1469.
6. Dho S., Grinstein S., Corey E. J., Su W.-G., Pace-Asciak C. R. // Biochem. J. 1990. V. 266. № 1. P. 63—68.
7. Pace-Asciak C. R., Martin J. M., Corey E. J., Su W.-G. // Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1985. V. 128. № 2. P. 942—946.
8. Pace-Asciak C. R., Lee S. P., Martin J. M. // Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1987. V. 147. № 3. P. 881—884.
9. Pace-Asciak C. R., Martin J. M., Lee S. P. // Biochem. Cell Biol. 1988. V. 66. № 8. P. 901—909.
10. Pace-Asciak C. R. // Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1988. V. 151. № 1. P. 493—498.
11. Pace-Asciak C. R., Asotra S., Pellerin L., Wolfe L. S., Corey E. J., Wu P., Gurevich N., Carlen P. L. // Adv. Prostagl. Thromb. Res. 1989. V. 19. P. 141—146.
12. Corey E. J., Kang J., Laguzza B. C., Jones R. L. // Tetrahedron Lett. 1983. V. 24. № 45. P. 4913—4916.
13. Демин П. М., Васильева Л. Л., Лапицкая М. А., Белослудцев Ю. Ю., Мяжкова Г. И., Пивницкий К. К. // Биоорган. химия. 1990. Т. 16. № 8. С. 1125—1133.
14. Corey E. J., Su W.-G. // Tetrahedron Lett. 1984. V. 25. № 45. P. 5119—5122.
15. Magid R. M. // Tetrahedron. 1980. V. 36. № 13. P. 1901—1930.
16. Демин П. М., Васильева Л. Л., Белослудцев Ю. Ю., Мяжкова Г. И., Пивницкий К. К. // Биоорган. химия. 1990. Т. 16. № 4. С. 571—572.
17. Corey E. J., Su W.-G. // Tetrahedron Lett. 1990. V. 31. № 11. P. 2113—2116.
18. Pace-Asciak C. R., Klein J., Speilberg S. P. // Biochim. et biophys. acta. 1986. V. 875. № 2. P. 406—409.
19. Pace-Asciak C. R., Lee W.-S. // J. Biol. Chem. 1989. V. 264. № 16. P. 9310—9313.
20. Jones R. L., Kerry P. J., Poyser N. L., Walker I. C., Wilson N. H. // Prostaglandins. 1978. V. 16. № 3. P. 583—589.
21. Bryant R. W., Bailey J. M. // Prostaglandins. 1979. V. 17. № 1. P. 9—18.
22. Pace-Asciak C. R. // Prostaglandins, Leukotrienes and Med. 1986. V. 22. № 1. P. 1—9.
23. Yadagiri P., Shin D.-S., Falck J. R. // Tetrahedron Lett. 1988. V. 29. № 43. P. 5497—5500.
24. Pace-Asciak C. R. // Adv. Prostagl. Thromb. Leukotr. Res. 1989. V. 18. P. 128.
25. Gardner H. W., Nelson E. C., Tjarks L. W., England R. E. // Chem. and Phys. Lipids. 1984. V. 35. № 2. P. 87—101.
26. Durst D., Milano M., Kikta E. J., Connelly S. A., Grushka E. // Anal. Chem. 1975. V. 47. № 11. P. 1797—1801.

Поступила в редакцию
14.XII.1990

P. M. DEMIN, L. L. VASIL'EVA*, G. I. MYAGKOVA, K. K. PIVNITSKY *

SYNTHETIC RESEARCH OF HEPOXILINS. 2. HEPOXILINS A₃: SYNTHESIS, CONFIGURATION AND COMPOSITION OF THE HYDROLYSIS PRODUCTS — TRIOXILINS A₃

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 C8-epimeric hepoxilins (HX) A₃ esters was carried out by the allylic rearrangement of C10-epimeric HXB₃ esters in the course of their mesylates hydrolysis. (8R)- and (8S)-configuration are assigned to the more and less polar epimers of HXA₃ methyl esters, respectively, on the basis of the independently confirmed *syn*-stereoselectivity of the allylic mesylate solvolysis. The composition of the HXA₃ oxirane cycle hydrolysis products, trioxilins (TrX) A₃, was investigated. The formation of two sets of regioisomers, viz., (8,9,12)- and (8,11,12)-TrXA₃, was demonstrated, each one being a mixture of four compounds stereoisomeric at C8 and C9/C11. Structures and configurations at C8 of the individual TrXA₃ are identified.