



УДК 547.396.057

СИНТЕЗ АРАХИДОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ АЦЕТИЛЕНОВОГО ПРЕДШЕСТВЕННИКА

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

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

Поступила в редакцию 01.12.94 г.

Синтезированы (5Z,8Z,11Z,14Z)-эйкозатетраеновая (арахидоновая) кислота и ее предшественник – 5,8,11,14-эйкозатетраиновая кислота на основе полиацетиленовой стратегии с применением реакции кросс-сочетания терминальных ацетиленовых и пропаргильных синтонов в условиях образования *in situ* высокорекреакционноспособных металлоорганических комплексов и пропаргильных иодидов.

Ключевые слова: арахидоновая кислота, 5,8,11,14-эйкозатетраиновая кислота, кросс-сочетание, купрокатализ.

Значительный интерес к изучению процессов функционирования на клеточном уровне арахидоновой кислоты и ее биологически активных метаболитов – эйкозаноидов (простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов, гепоксилинов и др.) ставит задачу создания приемлемых в препаративном отношении путей синтеза как самой арахидоновой кислоты, так и ее различных производных, включая ацетиленовые (5,8,11,14-эйкозатетраиновую кислоту и др.) и изотопномеченные аналоги. Таким образом, получение арахидоновой кислоты (I) и ее предшественника (II) необходимо не только для ферментативного синтеза эйкозаноидов, но и для изучения механизмов энзиматической трансформации липидов (циклооксигеназной, липоксигеназной, цитохром-P-450-зависимой и др.) [1].

Известно несколько путей синтеза арахидоновой кислоты (I) и ее ацетиленового предшественника (II). В основе всех синтезов лежит реакция кросс-сочетания магнийорганических производных терминальных ацетиленов с пропаргильными бромиды и хлоридами в условиях купрокатализа [1 - 9]. Недостаточно высокие выходы на ключевых стадиях синтеза, жесткие условия реакций, вызывающие изомеризацию лабильных метиленразделенных структур, постоянно стимулируют разработки по совершенствованию методик синтеза полиненасыщенных кислот. Так, в работах [5 - 7] было предложено использовать на стадии ключевой конденсации в качестве ацетиленовых синтонов димагнийорганические производные ω-ацетиленовых кислот. Затем было предложено применить в качестве пропаргильных компонентов иодиды, полученные из соответствую-

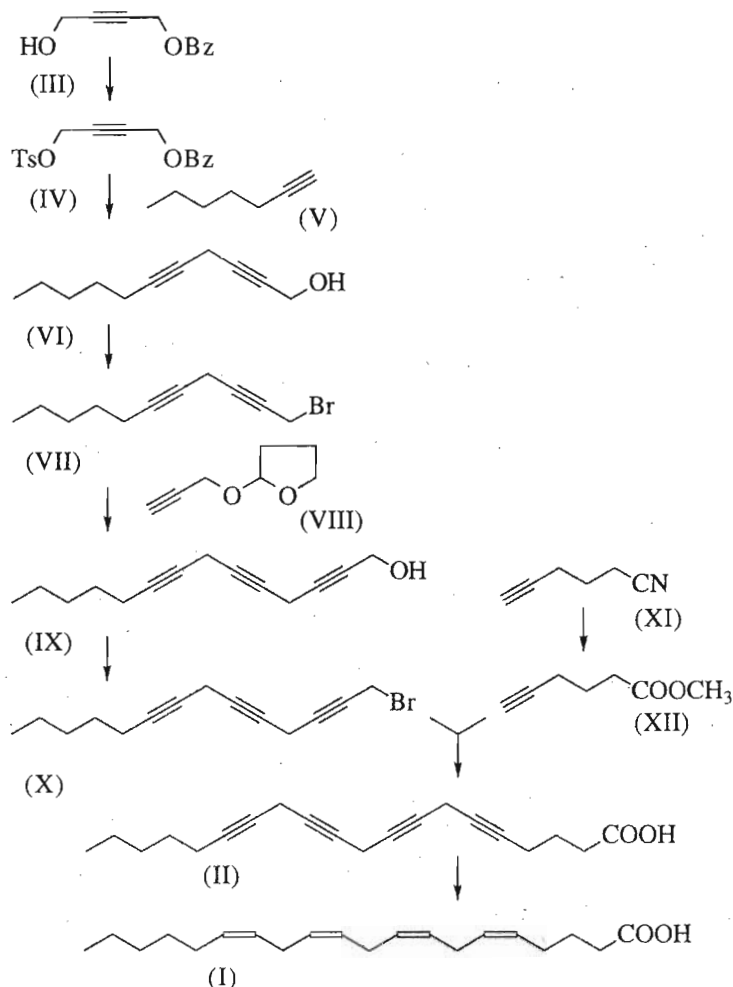
ющих спиртов через мезилаты [10]. В дальнейшем вместо пропаргильных галогенидов стали использовать арилсульфонаты, в том числе тозилаты [11]. Это позволило проводить реакции кросс-сочетания в более мягких условиях и с более высокими выходами.

Для ацетиленового предшественника (II) арахидоновой кислоты (и других полииновых кислот) нами разработан новый вариант синтеза, основанный на модификации способа получения аллилацетиленов [12].

Ключевыми фрагментами при синтезе 5,8,11,14-эйкозатетраиновой кислоты (II) являются метиловый эфир 5-гексиновой кислоты (XII) и пропаргильный бромид (X), полученный из соответствующего спирта (IX). 2,5,8-Тетрадекатриинол (IX) и его предшественник 2,5-ундекадиинол (VI) были синтезированы реакцией кросс-сочетания ацетиленовых компонентов – 2-(1-пропин-3-окси)тетрагидрофурана (VIII) и гептина (V) с пропаргильными синтонами – галогенидом (VII) (или аналогичным ему тозилатом [13]) и тозилатом (IV) соответственно в присутствии CuI, NaI и K₂CO₃ в мягких условиях (20 - 25°C, 4 - 5 ч).

Метиловый эфир 5-гексиновой кислоты (XII) синтезирован из 1-циан-4-пентина (XI) [9]. Конденсацией ацетиленового синтона (XII) с пропаргильным галогенидом (X) в условиях, аналогичных примененным для синтеза соединений (VI), (IX), было получено вещество (II). Худшие результаты давало использование пропаргильных хлоридов.

Синтезированная 5,8,11,14-эйкозатетраиновая кислота (II) превращена нами в присутствии



катализатора Линдлара в арахидоновую кислоту (I) [14]. Она может также использоваться для синтеза кратномеченной тритием арахидоновой кислоты методами, разработанными ранее [15].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.

Синтезы соединений (II), (VI), (IX) 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, ^1H -ЯМР-спектры – на спектрометре Bruker WM-250 (ФРГ) в CDCl_3 с тетраметилсиланом в качестве внутреннего стандарта при 250 МГц. Для получения соединений (VII), (X) использовали сухой метиленхлорид, для получения соединений (II), (VI), (IX) – сухой DMF.

1-Тозилокси-4-бензоилокси-2-бутин-1,4-ол (IV). К охлажденному до 0°C раствору 15.00 г (79.0 ммоль) 1-О-бензоил-2-бутин-4-ола (III)

(т. кип. $117^\circ\text{C}/8 \times 10^{-5}$ мм рт. ст. [16]) в 100 мл ацетона добавляли 23.32 г (122.0 ммоль) *n*-толуолсульfoxлорида. К реакционной смеси прибавляли раствор 5.92 г (148.0 ммоль) NaOH и 6.86 г (50.0 ммоль) K_2CO_3 в 120 мл воды, выдерживали 30 мин при 20°C до установления pH среды >10 . Реакционную массу экстрагировали эфиром (3×60 мл), объединенные эфирные экстракты сушили Na_2SO_4 , растворитель упаривали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – этилацетат–гептан, 1 : 1). Выход 22.28 г (82.0%), n_D^{42} 1.5531. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1720 (COO), 1590, 740, 703 (C–C, ароматическое кольцо), 1350, 1175, 1090 ($-\text{OSO}_2-$).

2,5-Ундекадин-1-ол (VI). К суспензии 4.74 г (34.4 ммоль) K_2CO_3 , 10.32 г (68.8 ммоль) NaI и 9.82 г (51.6 ммоль) CuI в 15 мл DMF при 20°C прибавляли 3.62 г (37.7 ммоль) гептина (V), затем 11.85 г (34.4 ммоль) тозилата (IV) в 15 мл DMF. Реакционную массу перемешивали 4 ч при 20°C , разлагали 100 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl , экстрагировали эфиром (3×40 мл). Объединенные эфирные экстракты промывали насыщенным

водным раствором NaCl, сушили Na_2SO_4 , эфир упаривали, остаток фильтровали через слой силикагеля в системе этилацетат-гептан (2 : 3). Полученный бензоат прибавляли к раствору 0.96 г K_2CO_3 в 70 мл метанола, перемешивали 4 ч при 20°C. Реакционную массу разбавляли 30 мл воды, а затем разлагали 40 мл 10% водного раствора HCl, растворитель упаривали, остаток экстрагировали гептаном (3 × 70 мл), объединенные органические экстракты сушили Na_2SO_4 , растворитель упаривали, остаток перегоняли. Выход спирта (VI) 4.80 г (85%), т. кип. 87 - 90°C/0.03 мм рт. ст., n_D^{20} 1.4835. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3400 (ОН), 2270, 2190 ($\text{C}\equiv\text{C}$). ^1H -ЯМР-спектр (δ , м. д.): 0.98 (т, 3H, CH_3), 1.38 (м, 6H, CH_2), 2.14 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$), 3.11 (м, 2H, $\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{C}\equiv\text{C}$), 4.37 (т, 2H, $\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{O}$), 4.61 (с, 1H, ОН). Лит. данные [14]: т. кип. 99 - 100°C/0.1 мм рт. ст., n_D^{20} 1.4837.

1-Бром-2,5-ундекадин (VII). К раствору 3.13 г (19.1 ммоль) ундекадинола (VI) и 9.46 г (28.5 ммоль) CBr_4 в 40 мл метилхлорида, охлажденному до 0°C, при перемешивании в течение 30 мин добавляли порциями раствор 7.46 г (28.5 ммоль) PPh_3 в 20 мл метилхлорида. Реакционную массу выдерживали 40 мин при 0°C, разлагали 20 мл метанола, растворитель упаривали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент - эфир-гексан в градиенте эфира 1 → 10%). Выход 3.55 г (81.9%), т. кип. 78 - 79°C/0.05 мм рт. ст., n_D^{20} 1.5061. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 2275, 2240 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 620 (C-Br). ^1H -ЯМР-спектр (δ , м. д.): 0.87 (т, 3H, CH_3), 1.45 (м, 6H, CH_2), 2.14 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$), 3.02 (м, 2H, $\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{C}\equiv\text{C}$), 3.75 (т, 2H, $\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{Br}$). Лит. данные [14]: т. кип. 96 - 98°C/0.1 мм рт. ст., n_D^{20} 1.5099.

2,5,8-Тетрадекатрин-1-ол (IX). К суспензии 1.91 г (13.9 ммоль) K_2CO_3 , 4.17 г (27.8 ммоль) NaI, 3.96 г (20.8 ммоль) CuI в 10 мл DMF прибавляли 1.75 г (13.9 ммоль) 2-(1-пропин-3-окси)тетрагидрофурана (VIII) (т. кип. 61 - 63°C/10 мм рт. ст., n_D^{20} 1.4485 [9]) в 3 мл DMF, затем добавляли 3.00 г (13.2 ммоль) бромид (VII) в 5 мл DMF. Реакционную массу перемешивали 5 ч при 20°C, разлагали 150 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl , экстрагировали эфиром (3 × 40 мл), объединенные эфирные экстракты промывали насыщенным водным раствором NaCl, сушили Na_2SO_4 , растворитель упаривали. К остатку добавляли 0.30 г *n*-толуолсульфонокислоты и 50 мл метанола, перемешивали 1 ч при 20°C, промывали водой до pH 7, экстрагировали эфиром (3 × 40 мл), экстракты сушили Na_2SO_4 , остаток хроматографировали на колонке с силикагелем в системе эфир-гексан (1 : 5). Выход 1.89 г (70.9%), т. пл. 27 - 29°C, т. кип. 138 - 139°C/0.06 мм рт. ст. ^1H -ЯМР-спектр (δ , м. д.): 0.90 (т, 3H, CH_3), 1.31 (м, 6H, CH_2), 2.14 (т, 2H,

$\text{C}\equiv\text{CCH}_2$), 3.15 (м, 4H, $\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{C}\equiv\text{C}$), 4.30 (т, 2H, $\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{O}$), 5.17 (с, 1H, ОН). Лит. данные [9]: т. пл. 28 - 29°C.

1-Бром-2,5,8-тетрадекатрин (X) получали из 1.80 г (8.9 ммоль) тетрадекатриинола (IX), 4.43 г (13.4 ммоль) CBr_4 , 3.50 г (13.4 ммоль) PPh_3 в 40 мл метилхлорида аналогично методике для соединения (VII). Выход 1.87 г (79.2%), т. кип. 120 - 121°C/0.01 мм рт. ст., n_D^{20} 1.5227. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 2280, 2150 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 635 (C-Br). ^1H -ЯМР-спектр (δ , м. д.): 0.89 (т, 3H, CH_3), 1.49 (м, 6H, CH_2), 2.09 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$), 3.07 (т, 4H, $\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{C}\equiv\text{C}$), 3.78 (т, 2H, $\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{Br}$). Лит. данные [17]: 126 - 128°C/0.04 мм рт. ст., n_D^{20} 1.5242.

Метилловый эфир 5-гексиновой кислоты (XII). Смесь 3.05 г (32.8 ммоль) нитрила (XI), 15 мл метанола и 2 мл воды насыщали газообразным HCl, перемешивали 6 ч при 60°C в атмосфере аргона, разбавляли 40 мл воды. Реакционную массу экстрагировали эфиром (3 × 30 мл), сушили Na_2SO_4 , эфир упаривали, остаток перегоняли. Выход 3.08 г (74.5%), т. кип. 60.0 - 61.5°C/10 мм рт. ст., n_D^{15} 1.4358. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3264, 630 ($\text{HC}\equiv\text{C}$), 1730 (C=O). ^1H -ЯМР-спектр (δ , м. д.): 1.30 (м, 2H, CH_2), 1.94 (т, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.24 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$), 2.43 (т, 2H, CH_2COO), 3.53 (с, 3H, COOCH_3).

5,8,11,14-Эйкозатетраиновая кислота (II). К суспензии 0.41 г (3.0 ммоль) K_2CO_3 , 0.90 г (6.0 ммоль) NaI и 0.86 г (4.5 ммоль) CuI в 5 мл DMF при 20°C прибавляли 0.38 г (3.0 ммоль) метилового эфира (XII), затем 1.00 г (3.8 ммоль) бромид (X) в 2 мл DMF. Реакционную массу перемешивали 5 ч при 20°C, разлагали 70 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl , экстрагировали эфиром (3 × 30 мл), объединенные эфирные экстракты промывали насыщенным водным раствором NaCl, водой, сушили Na_2SO_4 , растворитель упаривали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент - этилацетат-гексан, 7 : 3). Получали 0.89 г вещества, которое растворяли в 30 мл метанола и прибавляли к 10 мл 5% водного раствора NaOH. Реакционную массу перемешивали 3 ч при 20°C в токе аргона и после отгонки метанола подкисляли 1 н. H_2SO_4 до pH 4, экстрагировали эфиром (4 × 30 мл), эфирные экстракты сушили Na_2SO_4 , растворитель упаривали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент - эфир-петролейный эфир в градиенте эфира 9 → 20%), перекристаллизовывали из метанола. Выход 0.59 г (66.3%), т. пл. 79 - 80°C. ^1H -ЯМР-спектр (δ , м. д.): 0.9 (т, 3H, CH_3), 1.4 (м, 6H, CH_2), 1.75 (м, 2H, CH_2CCOO), 2.09 (т, 4H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$), 2.40 (т, 2H, CH_2COO), 3.14 (м, 6H, $\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{C}\equiv\text{C}$). Лит. данные [8]: т. пл. 78 - 80°C.

Арахидоновая кислота (I). 5,8,11,14-Эйкозатетраиновую кислоту (II) (0.20 г) гидрировали водородом над катализатором Линдлара в присутствии хинолина в этилацетате [14]. Остаток в виде метилового эфира хроматографировали на колонке с силикагелем и затем омыляли так, как описано в работе [7]. Выход 0.17 г (82.3%), n_D^{20} 1.4867. ^1H -ЯМР-спектр (δ , м. д.): 0.87 (т, 3H, CH_3), 1.37 (м, 6H, CH_2), 1.72 (м, 2H, CH_2SSO), 2.03 (м, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 2.30 (т, 2H, CH_2COO), 2.85 (м, 6H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 5.32 (м, 8H, $\text{CH}=\text{CH}$). Лит. данные [10]: n_D^{20} 1.4848.

Работа выполнена при финансовой поддержке Международного научного фонда по гранту МН 6000, за что авторы выражают свою глубокую признательность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Евстигнеева Р.П., Мягкова Г.И. // Журн. Всесоюзн. хим. о-ва им. Д.И. Менделеева. 1991. Т. 36. С. 411 - 417.
2. Евстигнеева Р.П., Мягкова Г.И. // Успехи химии. 1986. Т. 55. С. 843 - 878.
3. Демин П.М., Васильева Л.Л., Мягкова Г.И., Пивницкий К.К. // Биоорганич. химия. 1991. Т. 17. С. 1133 - 1140.
4. Sprecher H. // Prog. Chem. Fats Other Lipids. 1978. V. 15. P. 219 - 254.
5. Краевский А.А., Пятнова Ю.Б., Мягкова Г.И., Сарычев И.К., Преображенский Н.А. // Докл. АН СССР. 1962. Т. 146. С. 1349 - 1351.
6. Osbond J.M., Philpott P.G., Wickens J.C. // J. Chem. Soc. 1961. P. 2779 - 2782.
7. Мягкова Г.И., Якушева Л.А., Бордюкова О.О., Шатская В.Б., Евстигнеева Р.П. // Биоорганич. химия. 1982. Т. 8. С. 255 - 260.
8. Белослудцев Ю.Ю., Мягкова Г.И., Демин П.М., Евстигнеева Р.П. // Биоорганич. химия. 1986. Т. 12. С. 1425 - 1426.
9. Мягкова Г.И., Демин П.М., Белослудцев Ю.Ю., Заболотский Д.А., Евстигнеева Р.П. // Биоорганич. химия. 1987. Т. 13. С. 415 - 419.
10. Kunaw W.-H., Lehmann H., Gross R. // Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 1971. B. 352. S. 542 - 548.
11. Белослудцев Ю.Ю., Демин П.М., Мягкова Г.И., Заболотский Д.А., Евстигнеева Р.П. // Биоорганич. химия. 1988. Т. 14. С. 100 - 102.
12. Бумагин Н.А., Пономарев А.Б., Белецкая И.П. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1987. С. 1565 - 1567.
13. Lapitskaya M.A., Vasiljeva L.L., Pivnitsky K.K. // Synthesis. 1993. P. 65 - 66.
14. Якушева Л.А., Мягкова Г.И., Бордюкова О.О., Евстигнеева Р.П. // Биоорганич. химия. 1982. Т. 8. С. 422 - 428.
15. Shevchenko V.P., Myagkova G.I., Lazurkina T.Yu., Dyomin P.M., Shram S.I., Zabolotsky D.A., Nagayev I.Yu., Belosludtsev Yu.Yu., Evstigneeva R.P., Myasoedov N.F. // J. Labelled Compd. Radiopharm. 1989. V. 27. P. 1177 - 1193.
16. Fraser M.M., Raphael R.A. // J. Chem. Soc. 1955. P. 4280 - 4283.
17. Пятнова Ю.Б., Мягкова Г.И., Сарычева И.К., Преображенский Н.А. // Журн. общ. химии. 1963. Т. 33. С. 1120 - 1123.

Synthesis of Arachidonic Acid and Its Acetylenic Precursor

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

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

Abstract—(5Z,8Z,11Z,14Z)-Eicosatetraenoic (arachidonic) acid and its precursor, 5,8,11,14-eicosatetraynoic acid, were synthesized by the polyacetylene approach using the cross coupling of propargyl iodides and highly reactive organometallic complexes of terminal acetylenic synthons formed *in situ*.

Key words: arachidonic acid; 5,8,11,14-eicosatetraynoic acid; cross coupling; copper (I) catalysis.