



УДК 547.462.5.057

СИНТЕЗ α , ω -ДИКАРБОНОВЫХ ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ КИСЛОТ I. ХИМИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ ИЗОМЕРНЫХ ПО ДВОЙНЫМ СВЯЗЯМ ОКТАДЕКАДИЕНОВЫХ КИСЛОТ

© 1997 г. И. В. Иванов, Н. В. Гроза[#], Г. М. Мальченко, Г. И. Мягкова, Т. Шеве**Московская государственная академия тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова,
117571, Москва, просп. Вернадского, 86;***Институт биохимии медицинского факультета Университета им. Гумбольдта, Берлин*

Поступила в редакцию 12.07.96 г. Принята к печати 10.12.96 г.

Синтезированы неизвестные ранее (6Z,9Z)-октадекадиендиовая кислота, ее региоизомеры по двойным связям и их ацетиленовые предшественники. Предложен универсальный подход к синтезу серии ω -гидроксиацетиленовых кислот в рамках одной синтетической схемы.

Ключевые слова: линолевая кислота, дикарбонные аналоги полиеновых кислот, ацетиленовые предшественники, ω -гидроксиацетиленовые кислоты.

В настоящее время большое внимание уделяется изучению липоксигеназной трансформации полиненасыщенных жирных кислот (арахидоновой, тимнодоновой, дигомо- γ -линоленовой), приводящей к образованию ряда низкомолекулярных биорегуляторов липидной природы – эйкозаноидов (лейкотриенов, липоксинов, гепоксилинов, гидроксиэйкозаполиеновых кислот и др.). Липоксигеназные метаболиты принимают участие во многих физиологических и патофизиологических процессах (воспалительных, аллергических, атерогенезе) в клетках млекопитающих.

Изучение активного центра липоксигеназ с помощью субстратоподобных веществ – “зондов” активного центра (потенциальных субстратов или ингибиторов) – может способствовать прояснению механизмов возникновения и развития различных патологий, а также созданию противовоспалительных, противоаллергических препаратов на основе липоксигеназных ингибиторов. Недостаточное количество селективных ингибиторов ретикулоцитарной 15-липоксигеназы затрудняет выяснение роли этого фермента в процессах атерогенеза [1]. Распространенным подходом в этом случае является использование синтетических аналогов природных полиненасыщенных кислот (субстратов липоксигеназ) с целенаправленно модифицированной (9Z,12Z)-пентадиеновой системой линолевой кислоты (простейшего липоксигеназного субстрата) и гидрофильными заместителями (ОН, СООН) в ω -положении. ω -Ме-

тильная и α -карбоксильная группы являются сигнальными участками при фермент-субстратном связывании в соответствии с позиционной специфичностью фермента [2].

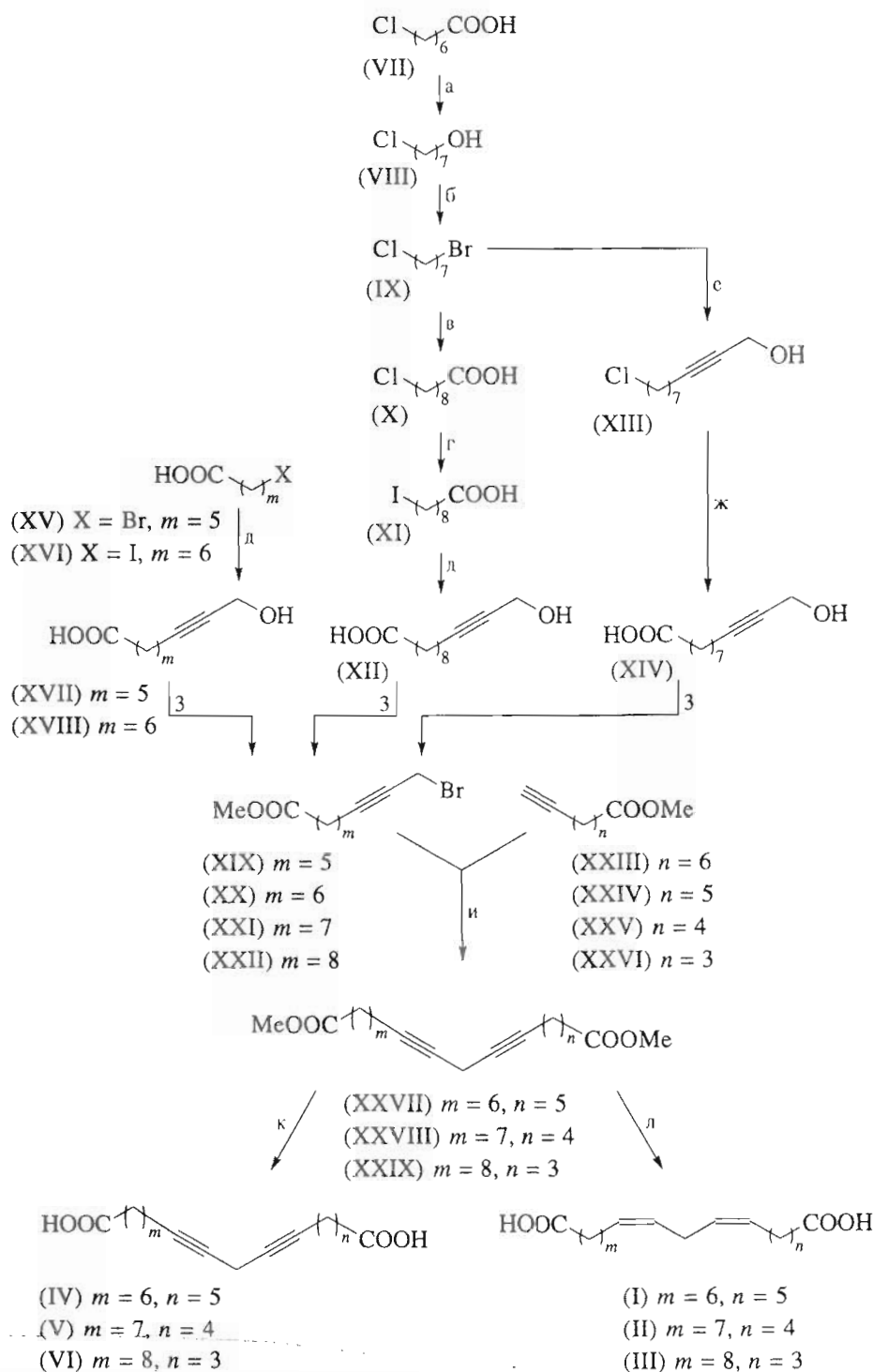
С целью расширения спектра селективных ингибиторов нами получена серия октадекадиендиовых кислот (I)–(III). Синтез осуществлен с применением реакции кросс-сочетания терминальных ацетиленов (XXIII)–(XXVI) с пропаргильными бромидами (XIX)–(XXII) в условиях образования высокореакционных металлорганических комплексов и пропаргильных иодидов *in situ* [3, 4] (схема).

ω -Гидроксиацетиленовые кислоты, соответствующие им метиловые эфиры и бромиды уже нашли достаточно широкое применение в синтезе полиненасыщенных структур [5, 6]. Поиск наиболее универсальных подходов к получению таких соединений представляется актуальным, поскольку известные схемы, приводящие к ω -галоидкислотам, традиционно использующимся в синтезах ω -гидроксиацетиленовых кислот [7, 8], достаточно многостадийны и требуют наличия малодоступных реагентов [9]. Нами предложен новый подход к получению ω -галоидкислот в рамках одной синтетической схемы на основе 7-хлоргептановой кислоты (VII) [10], что позволило не только сократить количество стадий, избежать использования малодоступных реагентов, но и повысить выходы целевых соединений на 15–20%.

Восстановлением кислоты (VII) алюмогидридом лития с последующей заменой гидроксигруппы в образующемся 7-хлоргептаноле (VIII) на

Сокращения: НМРА – гексаметилтриамид фосфорной кислоты.

[#] Автор для переписки.



а – LiAlH_4 , THF; б – HBr ; в – 1) Na , EtOH, $\text{CH}_2(\text{COOEt})_2$; 2) KOH , $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$; 3) CO_2 ; г – NaI , $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$; д – LiNH_2 , $\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{OH}$, THF/НМРА; е – LiNH_2 , $\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{OH}$, THF; ж – 1) NaCN , NaI , DMSO; 2) NaOH , H_2O ; з – 1) CH_2N_2 ; 2) CBr_4 , PPh_3 , CH_2Cl_2 ; и – CuI , NaI , K_2CO_3 , DMF; к – NaOH , $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$; л – 1) H_2 , катализатор Линдлара; 2) NaOH , $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$.

бром был получен 7-бром-1-хлоргептан (IX) – ключевой компонент в синтезе 9-иоднонановой кислоты (XI) и 10-хлор-2-децинола-1 (XIII). 7-Иодгептановую кислоту (XVI) получали непосредственно из 7-хлоргептановой кислоты (VII)

по методу [10], 6-бромгексановую кислоту (XV) – по методу [11].

Конденсация алкилгалогенидов с ω -ацетиленовыми спиртами, осуществляемая обычно с помощью амида лития в жидком аммиаке [7] или бу-

тиллития [8], включает в себя промежуточное образование дилитиевых солей ω -ацетиленовых спиртов. Нам, как и авторам работы [8], к сожалению, не удалось воспроизвести известную методику [7] с достаточно высоким выходом, что, по-видимому, связано с ограниченной растворимостью ω -галоидкислот (XV), (XVI), (XI) в жидком аммиаке и THF. Применяв предложенный Косси с соавт. [8] метод, включающий в себя использование иодидов (XI), (XVI), мы обнаружили образование значительного количества побочных продуктов – ω -этиленовых кислот. Анализ этих результатов позволил нам предложить модифицированный метод получения ω -гидроксиацетиленовых кислот (XII, XVII, XVIII), основанный на конденсации дилитиевого производного пропаргильного спирта с ω -галоидкислотами в жидком аммиаке и THF в присутствии гексаметиламинидо фосфорной кислоты (HMPA). Использование DMSO в этой реакции в качестве биполярного апротонного растворителя давало худшие результаты. Было отмечено, что практически полная конверсия исходных реагентов происходит уже в первые 3 ч реакции. Однако в том случае, когда алкилирующим компонентом был бромид (XV), выход целевого продукта конденсации (ω -гидроксиацетиленовой кислоты) был несколько ниже (70–75%) по сравнению с результатами, полученными в работе [8].

Метиловые эфиры ω -бромацетиленовых кислот (XIX)–(XXII) были получены из соответствующих ω -гидроксикислот (XII), (XIV), (XVII), (XVIII) метилированием диазометаном карбоксильной группы и последующим замещением гидроксильной группы на бром действием тетрабромидо углерода в присутствии эквивалентных количеств трифенилфосфина [12]. ω -Ацетиленовые компоненты в реакции кросс-сочетания – метиловые эфиры (XXIII) [13], (XXIV) [14] и (XXV) [15] – получали обработкой диазометаном 8-нониновой [10], 7-октиновой [11] и 6-гептиновой [16] кислот соответственно. Эфир (XXVI) получали по методу [3]. Было отмечено, что изменение длины углеводородной цепи пропаргильных и ацетиленовых компонентов существенно не влияет на выход продуктов реакции кросс-сочетания.

Каталитическое гидрирование соединений (XXVII)–(XXIX) на катализаторе Линдлара и последующее омыление привели к образованию соответствующих изомерных октадекадиендиовых кислот (I)–(III) с *цис*-конфигурацией двойных связей, как это обычно бывает в случае применения катализатора Линдлара, отравленного хинолином. Максимумы поглощения в области 230–240 нм в электронных спектрах соединений (I)–(III) не были обнаружены, что указывало на отсутствие сопряженной диеновой системы. Данные ^1H -ЯМР-спектров подтверждали наличие метиленазде-

ленного 1,4-пентадиенового звена в структуре полученных соединений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтезы соединений (IV–VI), (XXVII–XXIX) проводили в атмосфере сухого аргона. Для ТСХ полученных соединений применяли силуфол UV-254 (Chemapol) (обнаружение – обработка 2% спиртовым раствором фосфорно-молибденовой кислоты), для ТСХ соединений (I)–(III) использовали пластинки RP-18F_{254S} (Merck). Колоночную хроматографию проводили на силикагеле 100/160 мкм (Chemapol). ИК-спектры вещества (в пленке) регистрировали на спектрометре Shimadzu IR-435 (Япония), ^1H -ЯМР-спектры – на спектрометре Bruker WM-250 (ФРГ) при 200 МГц в CDCl₃ с тетраметилсиланом в качестве внутреннего стандарта. Приведены химические сдвиги в миллионных долях, константы спин-спинового взаимодействия – в герцах. Масс-спектры соединений (I)–(III) регистрировали на времяпролетном плазменно-десорбционном масс-спектрометре (МСБХ, Украина) с ускоряющим напряжением –20 кВ. ГЖХ соединений (I)–(III) в виде их метиловых эфиров проводили на приборе “Биохром” (Россия), снабженном пламенно-ионизационным детектором и электронным интегратором; использовали металлическую колонку (2 × 300 см) со смешанной насадкой (DEGS–STAP – фосфорная кислота на Chemosorb W HP, 80/100 меш); расход газа-носителя (азота) 30, водорода – 40, воздуха – 300 мл/мин, температура испарителя, детектора и колонки 260, 280 и 240°C соответственно. ВЭЖХ соединений (I)–(III) проводили на приборе Laboratorni Pstroje (Чехия) с колонкой (10 × 250 мм) Silasorb C₁₈ при скорости элюента 10 мл/мин (элюент – ацетонитрил–метанол–вода, 47.5 : 47.5 : 5). Температуру плавления определяли на приборе Voetius (Германия). Для каталитического гидрирования использовали водород, полученный электролизом 5% водного раствора NaOH на приборе СГС-2 (Россия), и катализатор Линдлара (Merck, США).

7-Хлоргептанол-1 (VIII). К охлажденной до –20°C суспензии 6.00 г (157 ммоль) LiAlH₄ в 80 мл сухого THF при перемешивании в течение 30 мин прибавляли раствор 21.10 г (128 ммоль) 7-хлоргептановой кислоты (VII) (т. кип. 129–130°C/7 мм рт. ст., n_D^{20} 1.4560 [17]) в 20 мл сухого THF. Реакционную массу выдерживали 1 ч при –10°C, затем в течение 1 ч постепенно повышали температуру до 15°C, разлагали реакционную смесь 100 мл воды, подкисляли 1 н. водным раствором H₂SO₄ до pH 2, органический слой отделяли, водный экстрагировали эфиром (3 × 40 мл). Органический слой и эфирные экстракты объединяли, промывали насыщенным водным раствором

NaCl, сушили Na_2SO_4 , эфир упаривали, остаток перегоняли. Выход 17.20 г (89%), т. кип. $120^\circ\text{C}/13$ мм рт. ст., n_D^{19} 1.4549. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3300 (ОН), 2900 (CH_2), 720, 640 (C–Cl). Лит. данные [18]: т. кип. $150^\circ\text{C}/20$ мм рт. ст., n_D^{25} 1.4534.

1-Бром-7-хлоргептан (IX). Нагретый до $100\text{--}110^\circ\text{C}$ 7-хлоргептанол-1 (VIII) (17.2 г, 114 ммоль) насыщали в течение 1 ч сухим бромистым водородом. Затем реакционную массу охлаждали до 0°C , разлагали 100 мл ледяной воды, подщелачивали 10% водным раствором K_2CO_3 до pH 9 и экстрагировали петролевым эфиром (2×80 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaCl, сушили Na_2SO_4 , растворитель упаривали, остаток перегоняли. Выход 20.9 г (86%), т. кип. $49\text{--}52^\circ\text{C}/0.1$ мм рт. ст., n_D^{20} 1.4845. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 2900 (CH_2), 720, 640 (C–Cl), 550 (C–Br). Лит. данные [19]: т. кип. $116\text{--}118^\circ\text{C}/13$ мм рт. ст., n_D^{20} 1.4834.

9-Хлорнонановая кислота (X). К этилату натрия, приготовленному из 0.43 г (18.7 ммоль) натрия в 23 мл сухого этанола, при 80°C прибавляли 2.85 г (17.8 ммоль) диэтилмалоната и после 10 мин выдержки раствор 3.80 г (17.8 ммоль) 1-бром-7-хлоргептана (IX) и 0.02 г (0.11 ммоль) N, N-диметилацетамида [20] в 3 мл этанола. Реакционную смесь выдерживали 5 ч при $80\text{--}90^\circ\text{C}$, этанол отгоняли, остаток разлагали 80 мл воды, экстрагировали эфиром (4×40 мл), объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором NaCl, растворитель упаривали, остаток омыляли в течение 8 ч при 40°C раствором 2.00 г (35.7 ммоль) KOH в 3 мл воды и 15 мл метанола. Метанол упаривали, остаток разбавляли 80 мл воды и экстрагировали эфиром (1×30 мл). Водный слой отделяли, подкисляли 1 н. H_2SO_4 до pH 4 и экстрагировали эфиром (4×30 мл), объединенные эфирные экстракты сушили Na_2SO_4 , растворитель упаривали. Остаток (3.37 г) декарбоксилировали 3 ч при $150\text{--}170^\circ\text{C}$ и затем перегоняли. Выход 2.19 г (64%), т. кип. $103\text{--}103.5^\circ\text{C}/0.07$ мм рт. ст., т. пл. $28.5\text{--}29.5^\circ\text{C}$. ^1H -ЯМР-спектр: 1.3 (м, 8H, CH_2), 1.6 (м, 2H, 7- CH_2), 1.75 (м, 2H, 8- CH_2), 2.35 (т, 2H, J 7, CH_2COO), 3.51 (т, 2H, J 6.5, CH_2Cl). Лит. данные [21]: т. кип. $136\text{--}140^\circ\text{C}/12$ мм рт. ст., т. пл. $29\text{--}30^\circ\text{C}$.

9-Иоднонановая кислота (XI). К раствору 3.27 г (21.80 ммоль) NaI в 19 мл сухого ацетона при 60°C прибавляли раствор 1.40 г (7.27 ммоль) хлорида (X) в 5 мл сухого ацетона. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 12 ч, охлаждали до 15°C , осадок отфильтровывали и промывали ацетоном (2×5 мл). Объединенный фильтрат упаривали, остаток разлагали 80 мл воды и экс-

трагировали эфиром (3×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали 5% водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, сушили Na_2SO_4 , растворитель упаривали и остаток перекристаллизовывали из смеси ацетон – гексан, 3 : 1. Выход 1.87 г (91%), т. пл. $55\text{--}56^\circ\text{C}$. ^1H -ЯМР-спектр: 1.3 (м, 8H, CH_2), 1.61 (м, 2H, 7- CH_2), 1.80 (м, 2H, 8- CH_2), 2.34 (т, 2H, J 7, CH_2COO), 3.17 (т, 2H, J 6.5, CH_2I). Лит. данные [9]: т. пл. 56°C .

10-Хлор-2-децинол-1 (XIII). К суспензии амида лития, приготовленной из 4.13 г (0.59 моль) лития в 400 мл жидкого аммиака, прибавляли 16.71 г (0.30 моль) пропаргилового спирта и смесь перемешивали 0.5 ч при $-50\text{--}40^\circ\text{C}$. Затем к реакционной смеси прибавляли по каплям раствор 48.89 г (0.23 моль) соединения (IX) в 80 мл сухого THF, выдерживали 1 ч при -33°C и затем 4 ч при комнатной температуре до полного испарения аммиака. Реакционную массу разлагали 50 мл воды, подкисляли 1 н. водным раствором H_2SO_4 до pH 4, экстрагировали эфиром (3×40 мл). Объединенные эфирные экстракты промывали насыщенным водным раствором NaCl, сушили Na_2SO_4 , растворитель упаривали, остаток перегоняли. Выход 36.59 г (84%), т. кип. $95\text{--}97^\circ\text{C}/0.1$ мм рт. ст., n_D^{23} 1.4824. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3300 (ОН), 2900 (CH_2), 2260, 2190 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1000 (CH_2OH), 714, 640 (C–Cl). ^1H -ЯМР-спектр: 1.4 (м, 8H, CH_2), 1.75 (м, 2H, 9- CH_2), 2.18 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{--C}\equiv\text{C}$), 3.50 (т, 2H, J 6.5, $\text{CH}_2\text{--Cl}$), 4.22 (т, 2H, J 2.5, $\text{C}\equiv\text{C--CH}_2\text{O}$).

9-Гидрокси-7-нониновая кислота (XVII). К суспензии амида лития, приготовленной из 2.13 г (307.7 ммоль) лития в 400 мл жидкого аммиака, прибавляли по каплям 8.63 г (153.8 ммоль) пропаргилового спирта, выдерживали 0.5 ч при $-50\text{--}40^\circ\text{C}$. Затем к смеси прибавляли раствор 10.60 г (51.3 ммоль) 6-бромгексановой кислоты (XV) (т. пл. $34\text{--}36^\circ\text{C}$ [11]) в 70 мл сухого THF и 50 мл сухого HMPA. Реакционную массу выдерживали 1 ч при -33°C и затем 4 ч при комнатной температуре до полного испарения аммиака, остаток разбавляли 200 мл воды, подкисляли 1 н. водным раствором H_2SO_4 до pH 3, экстрагировали эфиром (3×150 мл), объединенные эфирные экстракты промывали насыщенным водным раствором NaCl (1 \times 100 мл), сушили Na_2SO_4 , растворитель упаривали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем в градиенте концентрации эфира в петролейном эфире ($50 \rightarrow 75\%$). Очищенный продукт перекристаллизовывали из смеси этилацетат – гексан, 1 : 5. Выход 6.11 г (70%), т. пл. $38\text{--}40^\circ\text{C}$. ^1H -ЯМР-спектр: 1.5 (м, 6H, CH_2), 2.21 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{--C}\equiv\text{C}$), 2.35 (т, 2H, J 7, CH_2COO), 4.22 (т, 2H, J 2.5, $\text{C}\equiv\text{C--CH}_2\text{O}$).

10-Гидрокси-8-дециновую кислоту (XVIII) получали из 10.56 г (188.4 ммоль) пропаргилового спирта и 16.10 г (62.8 ммоль) 7-иодгептановой

кислоты (XVI) [10] по методике, аналогичной приведенной выше для соединения (XVII). Продукт перекристаллизовывали из смеси этилацетат – гексан, 1 : 3. Выход 8.43 г (73%), т. пл. 60–61°C. ^1H -ЯМР-спектр: 1.5 (м, 8H, CH_2), 2.20 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$), 2.31 (т, 2H, J 7, CH_2COO), 4.22 (т, 2H, J 2.5, $\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{O}$). Лит. данные [7]: т. пл. 60–61.5°C.

11-Гидрокси-9-ундециновая кислота (XIV). К раствору 1.00 г (20.7 ммоль) цианида натрия и 0.17 г (1.1 ммоль) иодида натрия в 30 мл сухого DMSO при 90°C и перемешивании прибавляли в течение 30 мин раствор 3.00 г (5.9 ммоль) 10-хлор-2-децинола (XIII) в 10 мл сухого DMSO. Смесь перемешивали 1 ч при 100°C и 0.5 ч при 125°C, охлаждали, разлагали 250 мл воды, экстрагировали эфиром (5 \times 60 мл). Объединенные эфирные экстракты промывали 5% водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, насыщенным водным раствором NaCl, сушили Na_2SO_4 , растворитель упаривали. Остаток омыляли 60 мл 10% водного раствора NaOH в течение 5 ч при 90–100°C, затем реакционную смесь подкисляли 1 н. водным раствором H_2SO_4 , экстрагировали эфиром (3 \times 50 мл), объединенные эфирные экстракты промывали насыщенным водным раствором NaCl, сушили Na_2SO_4 , растворитель упаривали, остаток перекристаллизовывали из этилацетата с добавлением гексана. Выход 2.02 г (64%), т. пл. 56.5°C. ^1H -ЯМР-спектр: 1.5 (м, 10H, CH_2), 2.20 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$), 2.35 (т, 2H, J 7, CH_2COO), 4.24 (т, 2H, J 2.5, $\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{O}$). Лит. данные [7]: т. пл. 56.5–57°C.

12-Гидрокси-10-додециновую кислоту (XII) получали из 5.55 г (98.75 ммоль) пропаргильного спирта и 9.35 г (32.9 ммоль) 9-иодннановой кислоты (XI) по методике, описанной для получения соединения (XVII). Сырой продукт хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – эфир–петролейный эфир, 3 : 2), после чего очищенное вещество перекристаллизовывали из смеси ацетонитрил–гексан. Выход 5.16 г (74%), т. пл. 72–73°C. ^1H -ЯМР-спектр: 1.5 (м, 12H, CH_2), 2.19 (м, 2H, $\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}$), 2.33 (т, 2H, J 7, CH_2COO), 4.24 (т, 2H, J 2.5, $\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{O}$). Лит. данные [22]: т. пл. 73°C.

Метилловый эфир 9-бром-7-нониновой кислоты (XIX). К охлажденному до 0°C раствору 3.35 г (18.2 ммоль) метилового эфира 9-гидрокси-7-нониновой кислоты, полученного обработкой 3.10 г (18.2 ммоль) кислоты (XVII) диазометаном, и 9.07 г (27.3 ммоль) CBr_4 в 15 мл сухого CH_2Cl_2 при перемешивании в течение 40 мин прибавляли раствор 7.16 г (27.3 ммоль) PPh_3 в 25 мл сухого CH_2Cl_2 . Реакционную смесь выдерживали 1 ч при 0°C, растворитель упаривали, остаток разлагали 4 мл метанола. Метанол упаривали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем в градиенте концентрации эфира в петролейном эфире (0 \rightarrow 30%). После отгонки растворителя остаток

перегоняли. Выход 3.46 г (77%), т. кип. 83–84°C/0.07 мм рт. ст., n_D^{16} 1.4964. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 2910 (CH_2), 2240, 2190 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1730 ($\text{C}=\text{O}$), 600 (CH_2Br). ^1H -ЯМР-спектр: 1.5 (м, 6H, CH_2), 2.23 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$), 2.30 (т, 2H, J 7, CH_2COO), 3.65 (с, 3H, COOCH_3), 3.90 (т, 2H, J 3, $\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{Br}$).

Метилловый эфир 10-бром-8-дециновой кислоты (XX) получали по методике, описанной для соединения (XIX), из 2.15 г (11.6 ммоль) кислоты (XVIII). Выход 2.48 г (82%), т. кип. 95–97°C/0.06 мм рт. ст., n_D^{24} 1.4905. ^1H -ЯМР-спектр: 1.5 (м, 8H, CH_2), 2.21 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$), 2.29 (т, 2H, J 7, CH_2COO), 3.64 (с, 3H, COOCH_3), 3.91 (т, 2H, J 3, $\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{Br}$).

Метилловый эфир 11-бром-9-ундециновой кислоты (XXI) получали по методике, описанной для соединения (XIX), из 1.80 г (9.1 ммоль) кислоты (XIV). Продукт хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – эфир–петролейный эфир, 10 : 1) и перегоняли. Выход 2.07 г (83%), т. кип. 100–101.5°C/0.07 мм рт. ст., n_D^{14} 1.4915. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 2902 (CH_2), 2240, 2191 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1730 ($\text{C}=\text{O}$), 600 ($\text{C}-\text{Br}$). ^1H -ЯМР-спектр: 1.5 (м, 10H, CH_2), 2.20 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$), 2.28 (т, 2H, J 7, CH_2COO), 3.65 (с, 3H, COOCH_3), 3.90 (т, 2H, J 3, $\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{Br}$). Лит. данные [22]: т. кип. 132–133°C/2 \times 10⁻⁴ мм рт. ст., n_D^{21} 1.4910.

Метилловый эфир 12-бром-10-додециновой кислоты (XXII) получали по методике, описанной для соединения (XIX), из 0.26 г (1.2 ммоль) 12-гидрокси-10-додециновой кислоты (XII). Продукт хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – эфир–петролейный эфир, 1 : 5) и перегоняли. Выход 0.28 г (80%), т. кип. 116–117°C/0.15 мм рт. ст., n_D^{24} 1.4855. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 2901 (CH_2), 2240, 2191 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1730 ($\text{C}=\text{O}$), 600 ($\text{C}-\text{Br}$). ^1H -ЯМР-спектр: 1.5 (м, 12H, CH_2), 2.24 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$), 2.29 (т, 2H, J 7, CH_2COO), 3.66 (с, 3H, COOCH_3), 3.92 (т, 2H, J 3, $\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{Br}$). Лит. данные [22]: т. кип. 136°C/1 \times 10⁻³ мм рт. ст., n_D^{23} 1.4860.

Диметилловый эфир 7,10-октадекадииндиовой кислоты (XXVII). А. К суспензии предварительно осушенных и измельченных солей 4.47 г (23.5 ммоль) CuI , 3.52 г (23.5 ммоль) NaI и 2.43 г (17.6 ммоль) K_2CO_3 в 25 мл сухого DMF в токе аргона прибавляли 2.90 г (11.74 ммоль) бромиды (XIX) в 4 мл сухого DMF и 2.17 г (12.9 ммоль) метилового эфира 8-нониновой кислоты (XXIII) (т. кип. 106–108°C/10 мм рт. ст., n_D^{15} 1.4457 [13]). Реакционную смесь оставляли на ночь при перемешивании, разлагали 0.5 л насыщенного водного раствора NH_4Cl , экстрагировали эфиром (5 \times 80 мл), объединенные эфирные экстракты промывали 5% водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, водой,

насыщенным водным NaCl (1 × 100 мл), сушили Na₂SO₄, растворитель упаривали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – эфир–петролейный эфир, 1 : 3). Выход 3.52 г (90%). ИК-спектр (ν , см⁻¹): 2900 (CH₂), 1730 (C=O). ¹H-ЯМР-спектр: 1.5 (м, 14H, CH₂), 2.14 (м, 4H, 6,12-CH₂C≡C), 2.28 (т, 4H, J 7, 2,17-CH₂COO), 3.09 (м, 2H, C≡C-CH₂-C≡C), 3.65 (с, 6H, 1,18-COOCCH₃).

Б. Соединение (XXVIII) получали по вышеописанной методике **А** из 2.40 г (9.19 ммоль) бромиды (XX) и 1.56 г (10.11 ммоль) метилового эфира 7-октиновой кислоты (XXIV) (т. кип. 128–130°C/15 мм рт. ст., n_D^{24} 1.4395 [14]). Выход 2.77 г (90%). Спектральные данные образцов соединения (XXVII), полученных по методам **А** и **Б**, идентичны.

Диметилловый эфир 6,9-октадекадииндиовой кислоты (XXVIII) получали по методике, описанной для соединения (XXVII), из 0.83 г (3.03 ммоль) бромиды (XXI) и 0.46 г (3.33 ммоль) метилового эфира 6-гептиновой кислоты (XXV) (т. кип. 79–79.5°C/11 мм рт. ст., n_D^{15} 1.4380 [15]) в 10 мл сухого DMF. Выход 0.93 г (92%). ИК-спектр (ν , см⁻¹): 2900 (CH₂), 1730 (C=O). ¹H-ЯМР-спектр: 1.5 (м, 14H, CH₂), 2.13–2.17 (м, 4H, 5,11-CH₂C≡C), 2.27–2.31 (м, 4H, 2,17-CH₂COO), 3.09 (м, 2H, C≡C-CH₂-C≡C), 3.65 (с, 6H, 1,18-COOCCH₃).

Диметилловый эфир 5,8-октадекадииндиовой кислоты (XXIX) получали по методике, описанной для соединения (XXVII), из 0.27 г (0.95 ммоль) бромиды (XXII) и 0.13 г (1.05 ммоль) метилового эфира 5-гексиновой кислоты (XXVI) (т. кип. 60–61.5°C/10 мм рт. ст., n_D^{15} 1.4358 [3]) в 4 мл сухого DMF. Выход 0.28 г (89%). ИК-спектр (ν , см⁻¹): 2900 (CH₂), 1730 (C=O). ¹H-ЯМР-спектр: 1.32 (м, 10H, (CH₂)₅), 1.62 (м, 2H, 16-CH₂), 1.80 (м, 2H, 3-CH₂), 2.15 (м, 2H, 10-CH₂C≡C), 2.24 (м, 2H, 4-CH₂C≡C), 2.32 (т, 2H, J 7, 17-CH₂COO), 2.47 (т, 2H, J 7, 2-CH₂COO), 3.08 (м, 2H, C≡C-CH₂-C≡C), 3.65 (с, 6H, 1,18-COOCCH₃).

7,10-Октадекадииндиовая кислота (IV). К раствору 3.34 г (10.16 ммоль) диметилового эфира (XXVII) в 70 мл MeOH в токе аргона прибавляли 40 мл 5% водного раствора NaOH. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре, метанол отгоняли, остаток экстрагировали эфиром (1 × 50 мл). Водный слой отделяли, подкисляли 1 н. H₂SO₄, экстрагировали эфиром (4 × 50 мл), объединенные эфирные экстракты промывали насыщенным водным раствором NaCl, растворитель упаривали, остаток растворяли в бензоле, фильтровали через слой силикагеля, фильтрат упаривали и полученное вещество перекристаллизовывали из гептана с добавлением CH₂Cl₂. Выход 2.49 г (80%), т. пл. 85–86°C.

¹H-ЯМР-спектр: 1.5 (м, 14H, CH₂), 2.16–2.17 (м, 4H, 6,12-CH₂-C≡C), 2.35–2.36 (т, 4H, J 7, 2,17-CH₂COO), 3.10 (м, 2H, C≡C-CH₂-C≡C).

6,9-Октадекадииндиовую кислоту (V) получали из 0.93 г (2.79 ммоль) диметилового эфира (XXVIII) по методике, описанной для соединения (IV). Выход 0.69 г (80%), т. пл. 81–83°C. ¹H-ЯМР-спектр: 1.51 (м, 14H, CH₂), 2.11–2.16 (м, 4H, 5,11-CH₂C≡C), 2.34–2.37 (м, 4H, 2,17-CH₂COO), 3.07 (м, 2H, C≡C-CH₂-C≡C).

5,8-Октадекадииндиовую кислоту (VI) получали из 0.28 г (0.84 ммоль) диметилового эфира (XXIX) по методике, описанной для соединения (IV). Выход 0.20 г (79%), т. пл. 83–84°C. ¹H-ЯМР-спектр: 1.3 (м, 10H, (CH₂)₅), 1.62 (м, 2H, 16-CH₂), 1.81 (м, 2H, 3-CH₂), 2.16 (м, 2H, 10-CH₂C≡C), 2.26 (м, 2H, 4-CH₂C≡C), 2.34 (т, 2H, J 7, 17-CH₂COO), 2.49 (т, 2H, J 7, 2-CH₂COO), 3.08 (м, 2H, C≡C-CH₂-C≡C).

(7Z, 10Z)-Октадекадиендиовая кислота (I). К насыщенной водородом суспензии 83 мг катализатора Линдлара в 4 мл бензола при 7°C прибавляли раствор 83 мг соединения (XXVII) в 3 мл бензола и 83 мкл хинолина, после чего гидрировали при 7°C до полного прекращения поглощения водорода. Катализатор отфильтровывали, фильтрат упаривали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – гексан-эфир, 6 : 1). Выделенный продукт подвергали дополнительной очистке с помощью препаративной ВЭЖХ и полученное вещество омывали раствором 0.20 г NaOH в 4.5 мл воды и 10 мл метанола в течение 2 ч при комнатной температуре, метанол упаривали, остаток подкисляли до pH 2, экстрагировали эфиром (3 × 15 мл), сушили Na₂SO₄, растворитель упаривали, продукт очищали на колонке с силикагелем (элюент – эфир–петролейный эфир, 1 : 1). Выход 61 мг (80%). По данным ГЖХ, чистота полученного соединения 99.9%. ¹H-ЯМР-спектр: 1.32 (м, 10H, CH₂), 1.62 (м, 4H, 3,16-CH₂), 2.03 (м, 4H, 6,12-CH₂-C=C), 2.34 (т, 4H, J 7, 2,17-CH₂COO), 2.74 (м, 2H, C=C-CH₂-C=C), 5.40 (м, 4H, CH=CH). Масс-спектр (m/z): 309 (M-H)⁺.

(6Z, 9Z)-Октадекадиендиовую кислоту (II) получали из 100 мг соединения (XXVIII) по методике, описанной для соединения (I). Выход 69 мг (75%). По данным ГЖХ, чистота полученного соединения 99.7%. ¹H-ЯМР-спектр: 1.3 (м, 10H, CH₂), 1.67 (м, 4H, 3,16-CH₂), 2.06 (м, 4H, 5,11-CH₂-C=C), 2.34 (м, 4H, 2,17-CH₂COO), 2.75 (м, 2H, C=C-CH₂-C=C), 5.35 (м, 4H, CH=CH). Масс-спектр (m/z): 309 (M-H)⁺.

(5Z, 8Z)-Октадекадиендиовую кислоту (III) получали из 75 мг соединения (XXIX) по методике, описанной для соединения (I). Выход 54 мг (78%). По данным ГЖХ, чистота полученного соединения 99.9%. ¹H-ЯМР-спектр: 1.3 (м, 10H, CH₂), 1.67 (м, 4H, 3,16-CH₂), 2.09 (м, 4H, 4,10-CH₂-C=C), 2.37

(м, 4Н, 2,17-CH₂COO), 2.78 (м, 2Н, C=C-CH₂-C=C), 5.35 (м, 4Н, CH=CH). Масс-спектр (*m/z*): 309 (M-H)⁺.

Авторы выражают глубокую признательность Российскому фонду фундаментальных исследований (грант № 96-03-327-68а), при поддержке которого была выполнена данная работа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bailey J.M., Makheja A.N., Lee R., Simon T.H. // *Atherosclerosis*. 1995. Pt. 2. P. 247–258.
2. Заболотский Д.А., Мягкова Г.И. // *Биоорганическая химия*. 1991. Т. 17. С. 1129–1132.
3. Иванов И.В., Гроза Н.В., Мнацина Е.Е., Мягкова Г.И. // *Биоорганическая химия*. 1995. Т. 21. С. 802–805.
4. Иванов И.В., Гроза Н.В., Мягкова Г.И. // *Биоорганическая химия*. 1995. Т. 21. С. 950–953.
5. Rama Rao A.V., Rajarathnam E.R., Purondara A.V., Varaprosad Ch.V.N.S. // *Tetrahedron*. 1987. V. 43. P. 4385–4394.
6. Thell F., Henning M., Schick H. // *J. Prakt. Chemie*. 1985. B. 327. H. 6. S. 917–922.
7. Ames A.E., Covell A.N., Goodburn T.G. // *J. Chem. Soc.* 1963. P. 5889–5893.
8. Cossy J., Pete J.P. // *Tetrahedron Lett.* 1986. V. 27. P. 573–574.
9. Hunsdiecker H., Hunsdiecker Cl. // *Chem. Ber.* 1942. № 75. P. 291–297.

10. Якушева Л.А., Мягкова Г.И., Бордюкова О.О., Евстигнеева Р.П. // *Биоорганическая химия*. 1982. Т. 8. С. 422–428.
11. Краевский А.А., Мягкова Г.И., Дорогов В.В., Сарычева И.К., Афанасьев И.Б., Преображенский Н.А. // *Журн. общ. химии*. 1963. Т. 34. С. 1180–1183.
12. Jensek F.R., Moder T.I. // *J. Am. Chem. Soc.* 1975. V. 97. P. 2281–2283.
13. Wotiz J.H., Bucu S.N. // *J. Org. Chem.* 1955. № 20. P. 210–213.
14. Newman M.S., Wotiz J.H. // *J. Am. Chem. Soc.* 1949. № 71. P. 1292–1297.
15. Bohlman F., Inhoffen E., Herbst P. // *Chem. Ber.* 1957. № 90. P. 1661–1666.
16. Eglinton G., Whitting M.C. // *J. Chem. Soc.* 1953. № 86. P. 3052–3056.
17. Фрейдлина Г.Х., Васильева Е.И. // *Изв. АН СССР*. 1958. № 1. С. 35–39.
18. Bennett G.M., Mosses A.N. // *J. Chem. Soc.* 1931. V. 133. Pt. II. P. 1699.
19. Stoffel W. // *Ann. Chemie*. 1964. № 673. P. 26–36.
20. Mitchel J.A., Reid E.E. // *J. Am. Chem. Soc.* 1931. № 53. P. 1879–1883.
21. Несмеянов А.Н., Захаркин Л.И. // *Изв. АН СССР, Сер. хим.* 1955. С. 224–226.
22. Crombie L., Jacklin A.G. // *J. Chem. Soc.* 1957. P. 1622–1631.

The Synthesis of Polyunsaturated α , ω -Dicarboxylic Acids. I. Chemical Synthesis of Octadecadienedioic Acids Regioisomeric in Double Bond Positions

I. V. Ivanov*, N. V. Groza*, G. M. Mal'chenko*, G. I. Myagkova*, and T. Shewe**

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

**Institute of Biochemistry, Medical School (Charite), Humboldt University, Hessische Str. 3–4, D-10115 Berlin, Germany

Received July 12, 1996; in final form, December 10, 1996

Abstract—Novel compounds, (6Z,9Z)-octadecadienedioic acid, its regioisomers in double bond positions, and their acetylenic precursors, were synthesized. A general approach to the synthesis of a series of ω -hydroxyacetylenic acids in the context of a unique synthetic scheme was suggested.

Key words: linoleic acid, dicarboxylic analogues of polyenoic acids, acetylenic precursors, ω -hydroxyacetylenic acids.