



УДК 547.392.52.057

ПОЛНЫЙ СИНТЕЗ 20-ГИДРОКСИГЕПОКСИЛИНОВ A_3 – НОВЫХ МЕТАБОЛИТОВ ГЕПОКСИЛИНОВОГО СЕМЕЙСТВА ЭЙКОЗАНОИДОВ

© 1998 г. П. М. Демин, Д. М. Кочев, Т. А. Манукина*,
С. Р. Пэйс-Эшьяк**, К. К. Пивницкий[#]

Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, 117913, Москва, Ленинский просп., 47;

* Институт экспериментальной эндокринологии ЭНЦ РАМН;

** Научный институт при детском госпитале Торонто, Онтарио, Канада

Поступила в редакцию 20.02.98 г. Принята к печати 30.04.98 г.

Осуществлен энантионаправленный полный синтез 20-гидроксигепоксидов A_3 – новых эйкозаноидов липоксигеназного метаболизма арахидоновой кислоты. Полученные образцы идентичны основному продукту метаболизма (8S)-гепоксидов A_3 нейтрофилами человека, что доказывает структуру этого метаболита как 20-гидрокси-(8S)- HxA_3 .

Ключевые слова: арахидоновая кислота; липоксигеназные метаболиты; эйкозаноиды, ω -гидроксилированные; гепоксиды, метаболизм; энантионаправленный полный синтез.

Метаболизм арахидоновой кислоты по 12-липксигеназному пути в ациклические гидроксиэпоксидметаболиты – гепоксиды (Hx) – известен с 1978 г. [2, 3] и был детально исследован в 1984 г. [4]. Структуры гепоксидов наиболее распространенных типов A_3 и B_3 представлены на схеме 1. Интерес к гепоксидам обусловлен разнообразием и мощностью их биологического действия, основанного на способности влиять на высвобождение внутриклеточного кальция и на открытие кальциевых каналов в клеточных мембранах (обзоры см. [5, 6]). Среди этих биологических эффектов особо следует отметить эндогенную регуляцию гепоксидами секреции инсулина [7].

Эндогенные гепоксиды активно метаболизируются в организме. Известны пути метаболизма, связанные с превращениями гидроксиэпоксидной группировки – в соответствующие триолы (триоксиды [8]) и в аддукты с глутатионом [9];

Сообщение 8 из серии “Синтетическое исследование гепоксидов”. Сообщение 7 см. [1].

Сокращения: Hx – гепоксид; HxA_3 – Hx типа A_3 , (8R/S, 11S, 12S, 5Z, 9E, 14Z)-8-гидрокси-11,12-эпокси-5,9,14-эйкозатриеновые кислоты; HxB_3 – Hx типа B_3 , (10R/S, 11S, 12S, 5Z, 8Z, 14Z)-10-гидрокси-11,12-эпокси-5,8,14-эйкозатриеновые кислоты; LO – липоксигеназа; HPETE – гидропероксиэйкозатетраеновая кислота; DET – диэтилтарtrate; DEAD – диэтилазодикарбоксилат; PDC – бихромат пиридиния; Eu(hfc)₃ – трис[3-(гептафторпропил)гидроксиметил]-(+)-камфорат] европия, ee – энантиомерный избыток; Thr – тетрагидропиранил; Im – имидазол; ПФ – прямофазная хроматография; ОФ – обращенно-фазовая хроматография.

[#] Автор для переписки / (факс: (095) 135-53-28, e-mail: ecosan@glasnet.ru).

метаболиты обоих типов обладают биологической активностью. Недавние исследования показали, что нейтрофилы человека осуществляют иной тип метаболизма – 20-гидроксилирование (8S, 11S, 12S)- HxA_3 , и этот метаболит также биологически активен [10]. Для подтверждения предполагаемой структуры нового метаболита и изучения биологических активностей 20-гидроксилированных гепоксидов был проведен полный синтез этих соединений, описываемый в настоящем сообщении (предварительное сообщение см. [11]).

Стратегия синтеза в основных чертах аналогична разработанной ранее для синтеза гепоксидов [12]. Она состоит в первоначальном получении энантиомерно чистого триацетиленового аналога HxB_3 -подобной структуры с использованием энантионаправленного эпоксилирования по Шарплессу [13] для одновременного введения в промежуточные соединения как хиральности, так и необходимой функциональности. Полученный триацетиленовый аналог парциальным гидрированием превращают в производное HxB_3 , а последний аллильной перегруппировкой трансформируют в производное HxA_3 . Эту стратегию можно использовать и для синтеза гепоксидов с дополнительной 20-гидроксильной группой, что и явилось задачей настоящего синтеза.

В нашем кратком сообщении [11] была описана схема синтеза (см. схему 2) ключевого промежуточного вещества – хирального эпоксидиола (VIIIa), в которой исходным бифункциональным 5-углеродным реагентом служил 1,5-дибромпен-

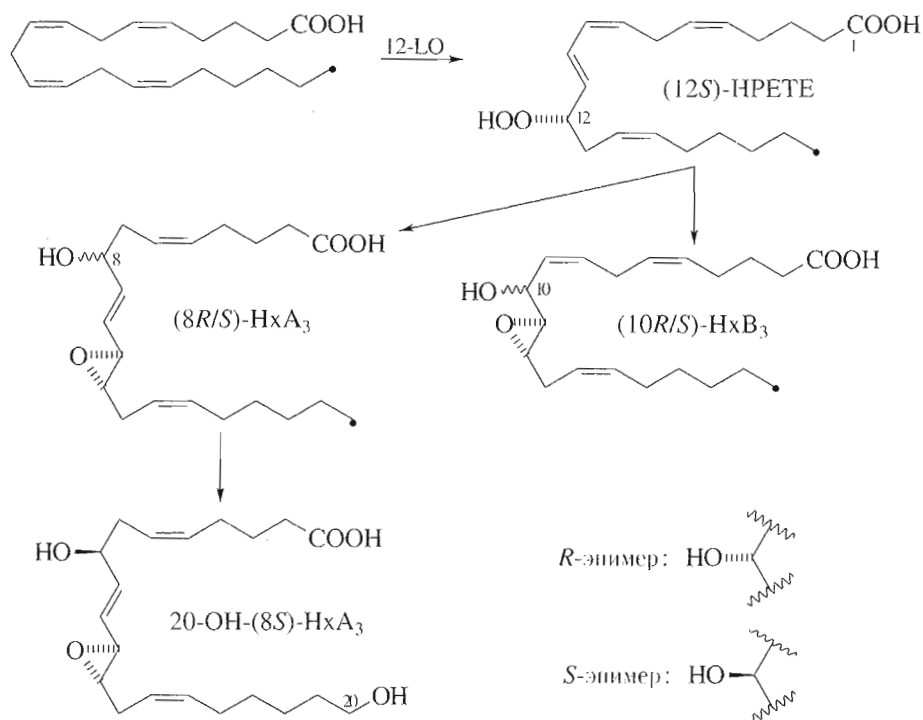


Схема 1.

тан (I). В этой схеме интересна стадия высокоселективного алкилирования дибромидом (II) пропаргилового спирта в недавно описанных мягких условиях синтеза метиленразделенных диацетиленов [14], приводящая к диацетиленовому иодгидрину (IIIa). Однако асимметрическое эпоксицирование по Шарплессу высокополярного непредельного диола (VIIa) протекало крайне медленно (10 сут при -20°C) и приводило к эпоксидиолу (VIIIa) с общим выходом 10.7% (из дибромпентана (I)), но с энантиомерным избытком (*ee*) только около 60%. Очистка такого образца кристаллизацией до удовлетворительной, хотя и не полной энантиомерной чистоты (*ee* 95%, т. пл. $24-26^{\circ}\text{C}$) протекала с трудом и сопровождалась значительными потерями. В связи с этим в дальнейшем была разработана более эффективная альтернативная схема (см. схему 2), и именно она описывается в экспериментальной части.

Идея этой схемы сводилась к использованию при эпоксицировании по Шарплессу частично защищенного диола (VIIa), т.е. силилового эфира (VIIb), с целью блокирования ингибирующего влияния дополнительной гидроксильной группы. Для этого конденсацией 5-бромвалериановой кислоты (IV) с комплексом ацетиленид лития-этилендиамин получена 6-гептиновая кислота [15] (Va), восстановление метилового эфира (Vb) которой алюмогидридом лития привело к 6-гептин-1-олу (VIa) с высоким общим выходом. В соответствии с задуманным этот спирт использовали далее в фор-

ме *tert*-бутилдиметилсилилового эфира (VIIb). Для наращивания углеродной цепи был использован новый 4-углеродный ацетиленовый синтон, тозилат бензоата 1,4-бутиндиола (XV), получаемый тозилацией доступного [1] монобензоата 1,4-бутиндиола. Стабильный, кристаллический и относительно малотоксичный синтон (XV) выгодно отличается этими свойствами и легкостью получения от ранее использованных для аналогичных целей монотозилата 1,4-бутиндиола и 1-хлор-2-бутин-4-ола [14, 16]. Конденсация эквивалентных количеств синтонов (VIIb) и (XV) в условиях общего метода [14] привела к диацетиленовому диэфиру (IIIc) с количественным выходом. Восстановление диэфира (IIIc) большим избытком алюмогидрида лития вследствие интенсивного гидрогенолиза пропаргильной бензоилоксигруппировки протекало с невысоким выходом (30%), но все же привело к аллиловому спирту (VIIb) с удовлетворительным общим выходом в 23.5% (6 стадий из кислоты (IV)).

Энантионаправленное эпоксицирование аллилового спирта (VIIb) *tert*-бутилгидропероксидом в каталитических условиях Шарплесса [13] в присутствии *L*-(+)-диэтилтартрата, как и ожидалось, протекало быстрее (3 сут при -20°C) и привело к (2*S*,3*S*)-гидроксиэпоксииду (VIIIb) с *ee* 76%. Это соединение представляет собой удобный хиральный синтон для 20-гидроксилированных гепоксидинов, к которому применима описанная [17] схема завершения синтеза, однако было необходи-

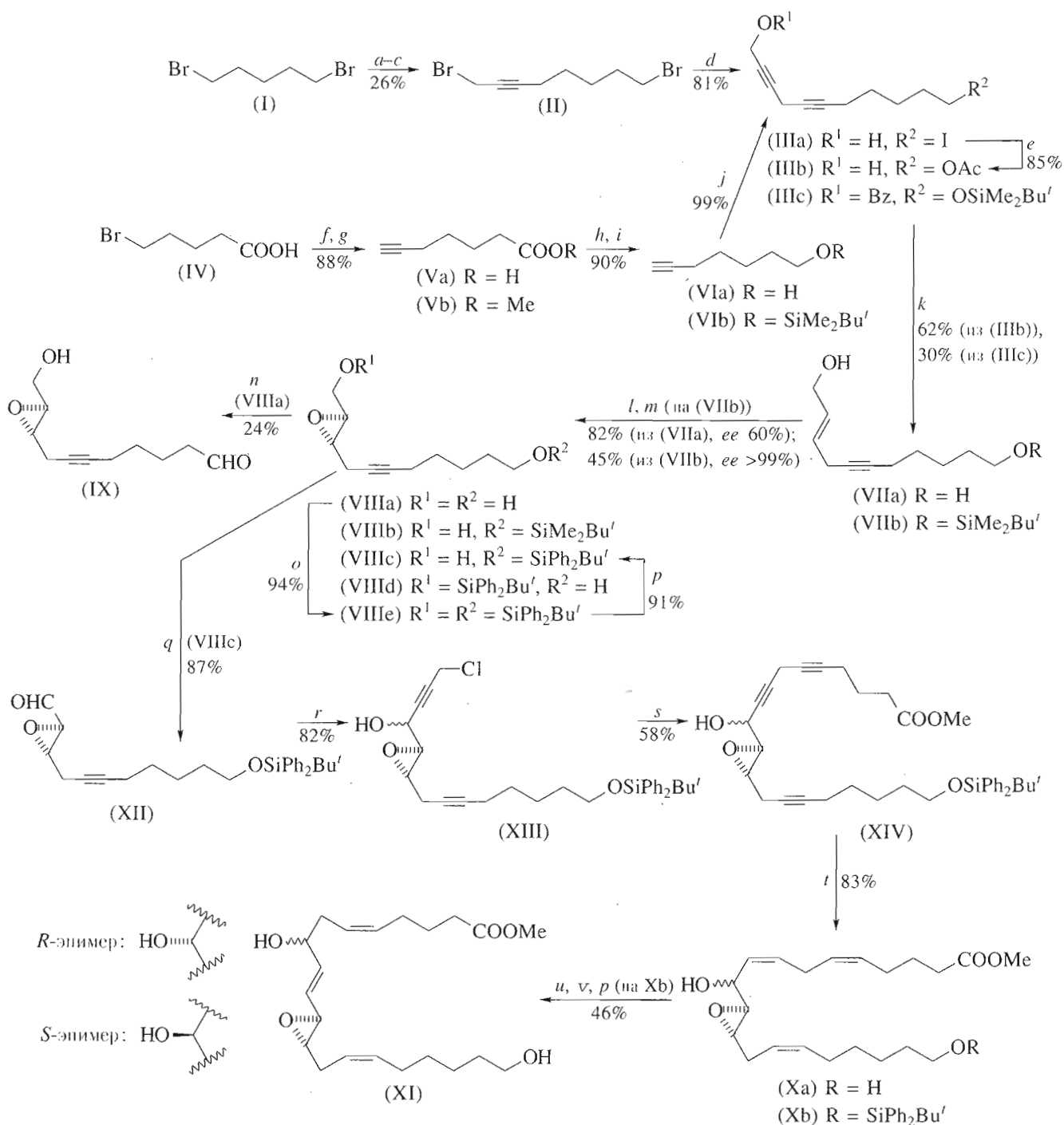


Схема 2. Реагенты и условия: *a.* $HC\equiv CHCH_2OThp$, Bu^iLi ; *b.* $MeOH$, IR-120 (H^+); *c.* PBr_3 ; *d.* $HC\equiv CHCH_2OH$, CuI , NaI , K_2CO_3 ; *e.* $AcOK$, DMF ; *f.* $HC\equiv CLi \cdot (CH_2NH_2)_2$, $DMSO$; *g.* $MeOH$, $SOCl_2$; *h.* $LiAlH_4$; *i.* Bu^iMe_2SiCl , ImH , Py ; *j.* $BzOCH_2C\equiv CCH_2OTs$ (XV), CuI , NaI , K_2CO_3 ; *k.* $LiAlH_4$; *l.* Bu^iOON , $Ti(OPr^i)_4$, L -(+)-DET, молекулярные сита 4 Å, $-20^\circ C$; *m.* Bu^i_4NF ; *n.* PDC; *o.* Bu^iPh_2SiCl , ImH ; *p.* Bu^i_4NF ; *q.* PDC, молекулярные сита 3 Å, $AcOH$; *r.* $HC\equiv CCH_2Cl$, Bu^iLi , $-78^\circ C$; *s.* $HC\equiv CH(CH_2)_3COOMe$, CuI , NaI , K_2CO_3 ; *t.* H_2 , $Pd-Pb/CaCO_3$, хинолин; *u.* $BzOH$, $DEAD$, PPh_3 ; *v.* $MeONa$, $MeOH$.

мо очистить этот синтон до энантиомерно-чистого состояния. К сожалению, ни этот моноэфир диола, ни полученные позднее соответствующие моно- и бис-*трет*-бутилдифенилсилиловые эфиры (VIIIc,e) не оказались кристаллическими веществами. Поэтому стандартным десилилированием фторид-ионом из эфира (VIIIb) пришлось получить уже известный кристаллический диол (VIIIa). Полученный по новой схеме образец (VIIIa) легко и без значительных потерь удаётся откristаллизовать до т. пл. 44.0–44.5°C и *ee* >99% и получить очищенный синтон (VIIIa) с общим выходом в 10.6% (8 стадий из кислоты (IV)). Энантиомерная чистота доказана неизменностью температуры плавления при повторных кристаллизациях и гомогенностью позднее полученного эфира (VIIIc) при ВЭЖХ на колонке с хиральной фазой (см. Эксперимент. часть). К сожалению, при этой очистке теряется имевшаяся дифференцировка первичных гидроксильных групп в синтоне (VIIIb).

Продолжение синтеза требовало окисления гидроксипоксидной группировки до эпоксиальдегидной. Частичное окисление диола (VIIIa) бихроматом пиридиния в мягких условиях проходило почти исключительно по концевой гидроксильной группе, давая бесполезный гидроксипериальдегид (IX). Силилирование диола (VIIIa) 1 экв. Bu^tPh_2SiCl проходило неселективно, приводя к смеси близких количеств моноэфиров (VIIIc) и (VIIId). Селективным оказалось десилилирование легко получаемого соответствующего диэфира (VIIIe). Обработка этого диэфира эквивалентным количеством Bu^t_4NF приводит исключительно к моноэфиру (VIIIc) с выходом 91% на невозвращенный диэфир (VIIIe) (при его конверсии в 55%). Получение желаемого эпоксиальдегида (XII) из моноэфира (VIIIc) не представило трудностей. Оно же служит доказательством структур изомерных моноэфиров (VIIIc, d), поскольку структуры альдегидов (IX) и (XII) легко выводятся из спектров ПМР.

Завершение синтеза проведено ранее разработанными методами [17, 18]. Последовательные конденсации альдегида (XII) с литиевым производным пропаргилхлорида и полученного пропаргильного хлорида (XIII) с метиловым эфиром 5-гексиновой кислоты привели к триацетилену (XIV). Необходимый строгий контроль [17, 19] хода парциального гидрирования последнего над катализатором Линдлара значительно облегчается наличием в молекуле хромофорной *трет*-бутилдифенилсилильной группировки, что и явилось одним из мотивов ее использования. Полученная с высоким выходом смесь метиловых эфиров 10-эпимеров 20-силилоксигепоксилинов V_3 (Xb) легко разделяется хроматографически на индивидуальные эпимеры, выделенные в соотношении 10R : 10S = 1.7 : 1. Конфигурационное отнесение эпимеров проведено по ранее опублико-

ванному правилу [17] на основе параметров сигналов протонов при C10 в спектрах ПМР.

Для перехода к структурам типа HxA_3 использовано недавно описанное [18] свойство гепоксилинов типа V_3 претерпевать аллильную перегруппировку в условиях реакции Мицунобу. Характерной особенностью этого метода является наличие значительной доли аллильной перегруппировки только у одного эпимера гепоксилинов, а именно у (10R)- HxA_3 . У 10S-эпимера в тех же условиях происходит в основном нормальное обращение конфигурации гидроксильной группы. В соответствии с этими закономерностями в реакции Мицунобу с последующими дебензоилированием и десилилированием эпимер (10R-Xb) привел к смеси близких количеств метиловых эфиров производных HxB_3 (10S-Xa) и HxA_3 (8R-XI), из которой последний был выделен хроматографией с общим выходом в 46%, в то время как эпимер (10S-Xb) дал только 10% производного HxA_3 (8S-XI). Конфигурация при C8 синтезированных производных HxA_3 принята на основании надежно установленных стереохимических закономерностей аллильной перегруппировки Мицунобу [18]. В соответствии с ними же полученный образец (8R-XI) содержит неотделимую примесь 10% эпимера (8S-XI). Следует отметить, что эпимеры (XI) обладают почти идентичными хроматографическими и спектральными свойствами. Единственное наблюдавшееся нами различие состоит в небольшой разнице ($\Delta\delta$ 0.006 м.д.) химических сдвигов протонов при C9 в спектре ПМР.

В кратком сообщении мы описали другой вариант перехода (Xb) \rightarrow (XI), в котором стадия десилилирования предшествует реакции Мицунобу [11], чтобы избежать проведения рискованной (но оказавшейся осуществимой) стадии десилилирования в присутствии в молекуле очень лабильной группировки аллильного эпоксида. Оба варианта дают препаративно эквивалентные результаты, но новый вариант позволяет получать селективно защищенные производные 20-гидрокси- HxA_3 , использованные для синтеза ценных для биохимических исследований фотоактивируемых производных [20].

Масс-спектрометрическое и хроматографическое сравнение синтезированных образцов метиловых эфиров 20-гидрокси- HxA_3 (XI) с метилированными основным продуктом метаболизма гепоксилина (8S)- A_3 нейтрофилами человека [10] показало их полную идентичность, что доказывает структуру этого нового метаболита.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры регистрировали на спектрометре Specord 75 IR (Германия) в пленке, спектры ПМР – на приборах Tesla BS-480 (Чехия), Bruker WM-250

(Германия) и Bruker WH-500 (Германия) при рабочих частотах 80, 250 и 500 МГц соответственно, растворитель – CDCl_3 , внутренний стандарт – Me_4Si . Приведены химические сдвиги в миллионных долях и константы спин-спинового взаимодействия – в герцах. Масс-спектры сняты на хромато-масс-спектрометре Hewlett-Packard 5988 (США) с капиллярной колонкой HP-1, 30 м × 0.2 мм, в градиенте температур 170 → 300°C, 10°C/мин. ВЭЖХ с прямой фазой (ПФ) и обращенно-фазовая (ОФ) проведены на хроматографе Waters (США). Качественный анализ смесей проводили на пластинках Silufol (Чехия) и Kieselgel 60 (Merck, Германия), системы – смеси этилацетата с гексаном в соотношениях 1:9 (система А), 2:3 (система Б; с добавкой 0.1% AcOH – система В) и 1:1 (с добавкой 0.5 – 1% MeOH – система Г); обнаружение – 10% раствором фосфорномолибденовой кислоты в этаноле с последующим нагреванием до 100°C. Для препаративного разделения использовали высокоэффективную флэш-хроматографию [21] на колонке 20 × 160 мм, сорбент Kieselgel Н 5 – 40 мкм (Fluka, Швейцария) или ВЭЖХ в указанных условиях. Вакуумные перегонки проводили в аппарате Kugelrohr (Aldrich, США) при указанных температурах воздушной бани.

Реакции, чувствительные к кислороду воздуха, проводили в атмосфере сухого аргона. Растворители очищены перегонкой над соответствующими осушителями (THF, диэтиловый эфир – бензофенонкетил натрия, DMSO, метилхлорид – гидрид кальция, бензол – натрий), DMF – перегнан в вакууме.

Использованы реактивы: комплекс $\text{HC}\equiv\text{CLi}\cdot(\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$, PDC, *L*-(+)-DET, $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$, $\text{Bu}^i\text{Me}_2\text{SiCl}$, $\text{Bu}^i\text{Ph}_2\text{SiCl}$, 1 М раствор Bu_4^iNF в THF, пропаргилхлорид, хинолин, 5-бромвалериановая кислота, диэтилазодикарбоксилат (DEAD), BzOH , PPh_3 , трис[3-(гептафторпропилгидроксиметил)-(+)-камфорат] европия $[\text{Eu}(\text{hfc})_3]$ (Aldrich, США), 1.6 М раствор Bu^iLi в гексане, LiAlH_4 , Pd-Pb/ CaCO_3 (катализатор Линдлара) (Fluka, Швейцария). Метилловый эфир 5-гексиновой кислоты (т. кип. 80–85°C/15 мм рт.ст.) был получен по стандартной методике гидролизом соответствующего нитрила (Aldrich, США) с последующим метилированием. Монобензоат 1,4-бутиндиола синтезировали по методу [1].

Обычная обработка реакционной смеси включала экстракцию этилацетатом, высушивание экстракта и упаривание на роторном вакуум-испарителе при температуре до 40°C. Высушивание органических растворов проводили безводным MgSO_4 .

Метилловый эфир 6-гептиновой кислоты (Vb). К перемешиваемой суспензии комплекса $\text{HC}\equiv\text{CLi}\cdot(\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ (16.7 г, 0.17 ммоль) в 70 мл DMSO в те-

чение 1 ч добавляли раствор 5-бромвалериановой кислоты (IV) (12 г, 66.3 ммоль) в 30 мл DMSO. Реакционную массу перемешивали еще 2 часа, добавили 100 мл воды, подкислили 1 н. H_2SO_4 до pH 2 (200 мл) и обработали обычным образом. Получили 8 г неочищенной 6-гептиновой кислоты (Va) в виде темно-красного масла, R_f 0.64 (система В), которую метилировали кипячением 3 ч в 30 мл метанола с 20 мкл SOCl_2 . Полученный раствор упаривали, остаток разбавляли водой и обработали обычным образом. После перегонки получили 7.78 г (88%) метилового эфира 6-гептиновой кислоты (Vb), бесцветное масло, т. кип. 115°C/80 мм рт.ст., R_f 0.76 (система В). Спектр ПМР (250 МГц): 1.53 и 1.71 (2 м, 4H, 3+4- H_2), 1.95 (т, 1H, J 2.4, 7-H), 2.22 (дг, 2H, J 2.4 и 6.1, 5- H_2), 2.35 (т, 2H, J 6.7, 2- H_2), 3.67 (с, 3H, OMe).

6-Гептин-1-ол (VIa). К суспензии LiAlH_4 (4.65 г, 122 ммоль) в 30 мл THF при температуре не выше 20°C и перемешивании добавили раствор эфира (Vb) (7.78 г, 55.6 ммоль) в 20 мл THF. Смесью кипятили в течение 1.5 ч, охладили до комнатной температуры и добавили 1 н. H_2SO_4 (7 мл) до образования белого комковатого осадка. Раствор декантировали, осадок промыли THF, объединенный раствор сушили, упарили и перегнали. Выход спирта (VIa) 6.1 г (91%), бесцветное масло, т. кип. 85°C/17 мм рт.ст., R_f 0.31 (система В). ИК-спектр (пленка, ν , cm^{-1}): 3300 (ОН). Спектр ПМР (80 МГц): 1.48 (м, 2+3+4- H_2), 1.96 (т, J 2.56, 7-H), 2.20 (м, 5- H_2), 2.50 (с, ОН), 3.62 (м, 1- H_2).

1-трет-Бутилдиметилсилилокси-6-гептин (VIb). Раствор спирта (VIa) (1.03 г, 9.2 ммоль), $\text{Bu}^i\text{Me}_2\text{SiCl}$ (2.75 г, 18.3 ммоль) и имидазола (2.49 г, 36.6 ммоль) в 10 мл пиридина перемешивали в течение 0.5 ч при 20°C, добавили 10 мл воды и обработали обычным образом. После фильтрования остатка через силикагель (элюент – эфир) получили 2.05 г (99%) силилового эфира (VIb), светло-желтое масло, R_f 0.83 (система А), которое использовали без дополнительной очистки.

1-Бензоилокси-4-тозилокси-2-бутин (XV). К раствору монобензоата 1,4-бутиндиола (48 г, 0.25 моль) и TsCl (53 г, 0.28 моль) в 160 мл ацетона при охлаждении до 0°C добавляли по каплям 1.4 М раствор K_2CO_3 в 4 М водном растворе KOH (146 мл). Реакционную массу перемешивали 10 мин при 0°C, выпавший осадок отфильтровали и промыли ацетоном. Фильтрат упарили до половины объема, к остатку добавили равный объем бензола, органический слой отделили, промыли водой и высушили. После упаривания растворителя получили 86.1 г (99%) тозилата (XV), светло-желтое масло, кристаллизующееся при –18°C. Бесцветные кристаллы, т. пл. 34 – 35°C, R_f 0.38 (система Б). Спектр ПМР (250 МГц): 2.42 (с, 3H, H_3CAr), 4.78 и 4.84 (2 × уш.с, 2 × 2H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2$), 7.27 – 8.07 (м, 9H, ароматические).

1-Бензоилокси-11-трет-бутилдиметилсилилокси-2,5-ундекадинн (IIIc). Смесь безводных, тонкорастертых солей CuI (1.7 г, 9.15 ммоль), NaI (2.7 г, 18.3 ммоль) и K₂CO₃ (2.5 г, 18.3 ммоль) нагревали 1 ч при 50°C в вакууме 1 мм рт. ст., после охлаждения последовательно добавляли 10 мл DMF, тозилат (XV) (3.0 г, 8.85 ммоль) и силиловый эфир (VIb) (2.0 г, 8.85 ммоль). Суспензию перемешивали 20 ч при 20°C, разбавили 15 мл бензола, промыли насыщенным водным раствором NH₄Cl, водой и высушили. После упаривания и фильтрования остатка через 10 г силикагеля (элюент – бензол) получили 3.5 г (99%) диацетилен (IIIc), светло-желтое масло, R_f 0.50 (система А). ИК-спектр (пленка, ν, см⁻¹): 1733 (C=O). Спектр ПМР (80 МГц): 0.00 (с, 6H, SiMe₂), 0.85 (с, 9H, SiBu^t), 1.46 (м, 6H, 8+9+10-H₂), 2.12 (м, 2H, 7-H₂), 3.15 (квинтет, 2H, J 2.4, 4-H₂), 3.56 (м, 2H, 11-H₂), 4.86 (т, 2H, J 2.2, 1-H₂), 7.38, 8.02 (м, 5H, Ph).

(2E)-11-(трет-Бутилдиметилсилилокси)-2-ундецен-5-ин-1-ол (VIIb). Суспензию LiAlH₄ (1.7 г, 43.96 ммоль) в растворе диацетилена (IIIc) (3.5 г, 8.79 ммоль) в 15 мл эфира кипятили 3 ч, охлаждали и при перемешивании добавляли последовательно 1.7 мл воды, 1.7 мл 15% NaOH и 5 мл воды до образования комковатого осадка. Раствор декантировали, осадок промывали эфиром. Эфирный раствор промыли 5% HCl, водой, высушили и упарили, остаток перегнали. Выход аллилового спирта (VIIb) 0.77 г (30%), бесцветное масло. Т. кип. 95°C/0.06 мм рт. ст., R_f 0.57 (система Б). ИК-спектр (пленка, ν, см⁻¹): 3333 (ОН). Спектр ПМР (80 МГц): 0.00 (с, 6H, SiMe₂), 0.84 (с, 9H, SiBu^t), 1.54 (м, 6H, 8+9+10-H₂), 2.12 (м, 2H, 7-H₂), 2.91 (м, 2H, 4-H₂), 3.63 (м, 2H, 11-H₂), 4.08 (м, 2H, 1-H₂), 5.81 (м, 2H, 2+3-H).

(2S,3S)-11-(трет-Бутилдиметилсилилокси)-2,3-эпокси-5-ундецин-1-ол (VIIIb). К суспензии 185 мг активированных молекулярных сит 4 Å в 30 мл CH₂Cl₂ при –5°C прибавили последовательно L-(+)-DET (65 мг, 0.31 ммоль) и Ti(OPrⁱ)₄ (71 мг, 0.25 ммоль). Смесь охладили до –20°C, добавили Bu^tOON (1.6 мл, 7.39 ммоль, 4.6 М раствор в CH₂Cl₂), перемешивали 10 мин, затем прибавили раствор аллилового спирта (VIIb) (780 мг, 2.64 ммоль) в 3 мл CH₂Cl₂. После перемешивания 2.5 ч при –20°C смесь выдержали при –20°C в течение 3 сут. Добавляли 2 мл воды, перемешивали 30 мин, добавили 0.4 мл 30% NaOH и насыщенный водный раствор NaCl, затем 5 мл метанола (для разделения слоев). Органический слой отделили, перемешивали 30 мин при 20°C с 30 мл насыщенного водного раствора FeSO₄, отделили органический слой, промыли его насыщенным водным раствором FeSO₄, водой и высушили. После упаривания растворителя получили 663 мг (81%) эпокси спирта (VIIIb), светло-желтое масло, R_f 0.34

(система Б). ИК-спектр (пленка, ν, см⁻¹): 3413 (ОН). Спектр ПМР (80 МГц): 0.00 (с, 6H, SiMe₂), 0.85 (с, 9H, Bu^t), 1.40 (м, 8+9+10-H₂), 1.99 (уш.с, 1H, ОН), 2.11 (м, 2H, 7-H₂), 2.51 (м, 2H, 4-H₂), 3.07 (м, 2H, 11-H₂), 3.59 (м, 2H, 1-H₂). Согласно ПМР-спектру соответствующего ацетата (получен обработкой смесью Ac₂O с пиридином) с добавлением 25 мол. % Eu(hfc)₃, по соотношению синглетных сигналов OAc-групп при δ 2.045 (основной диастереомер) и δ 2.060 (минорный) определено ee 76%.

(2S,3S)-1,11-Дигидрокси-2,3-эпоксиундец-5-ин (VIIIa). Смесь раствора эпокси спирта (VIIIb) (663 мг, 2.12 ммоль) в 10 мл THF и 1 М раствора Bu^tNF в THF (13.3 мл, 13.3 ммоль) перемешивали 1 ч при 20°C, THF упарили, к остатку добавили 3 мл насыщенного водного раствора NH₄Cl и обрабатывали обычным образом. Остаток профильтровали через 10 г силикагеля (элюент – бензол–CH₂Cl₂, 9:1), получив после упаривания 285 мг (68%) неочищенного диола (VIIIa) в виде светло-желтого масла, кристаллизующегося при стоянии. Три кристаллизации из этилацетата с 5% гексана при –18°C привели к оптически чистому диолу (VIIIa), выход 230 мг (55%), т.пл. 44.0–44.5°C, R_f 0.08 (система Г), [α]_D²⁵ –7.2° (с 0.97, CHCl₃). Спектр ПМР (250 МГц): 1.44 – 1.63 (м, 6H, 8+9+10-H₂), 1.72 (уш.с, 2H, 2 × ОН), 2.18 (м, 2H, 7-H₂), 2.51 (ддт, 1H, J 18.3, 4.6 и 2.3, 4-Ha), 2.58 (ддт, 1H, J 18.3, 4.3 и 2.3, 4-Hb), 3.13 (м, 2H, 2+3-H₂), 3.66 (т+м, 3H, J 6.3, 11-H₂+1-Ha), 3.94 (дд, 1H, J 13.9 и 1.7, 1-Hb).

(2S,3S)-1-Гидрокси-2,3-эпоксиундец-5-ин-11-аль (IX). Суспензию PDC (54 мг, 0.14 ммоль) в растворе диола (VIIIa) (19 мг, 0.095 ммоль) в 1.3 мл CH₂Cl₂ перемешивали 1 ч при 20°C, добавили 200 мкл PrⁱOH и полученную темно-коричневую суспензию профильтровали через 2 г силикагеля (элюент – этилацетат). Полученное желтое масло содержит компоненты с R_f 0.23 (исходный диол), 0.41 (альдегид (IX)) и 0.55 (соответствующий диальдегид) (этилацетат – пентан, 2:1). Препаративной ТСХ на пластинке Silufol выделили 4.5 мг (24%) альдегида (IX), содержащего 10% примесь региоизомерного 1-альдегида. Спектр ПМР (80 МГц, CDCl₃): 3.13 (м, 2H, 2+3-H), 3.78 (дд, 1H, J 3.7 и 13, 1-Ha), 3.95 (дд, 1H, J 2.5 и 13, 1-Hb), 9.11 (д, 0.1H, J 8, СНО в региоизомерном альдегиде), 9.82 (т, 1H, J 1.8, 11-СНО).

(2S,3S)-1,11-Бис-трет-бутилдифенилсилилокси-2,3-эпоксиундец-5-ин (VIIIe). Раствор эпокси диола (VIIIa) (198 мг, 1 ммоль), Bu^tPh₂SiCl (688 мг, 2.5 ммоль) и имидазола (238 мг, 3.5 ммоль) в 2 мл DMF выдерживали 1 ч при 60°C, охладили до 20°C, разбавили 20 мл воды и обрабатывали обычным образом. Остаток очистили флэш-хроматографией (элюент – этилацетат – гексан, 95:5), получив 635 мг (94%) диэфира (VIIIe), бесцветное

масло, R_f 0.65 (система Г), $[\alpha]_D^{25} -2.7^\circ$ (с 1.36, CHCl_3). Продукт использован без дальнейших очисток.

(2S,3S)-11-трет-Бутилдифенилсилилокси-2,3-эпоксундец-5-ин-1-ол (VIIIc). Раствор бис-силилового эфира (VIIe) (500 мг, 0.74 ммоль) и Bu_4^nNF (1.1 мл 1 М раствора в THF, 1.1 ммоль) в 10 мл смеси бензол – THF (5:1) перемешивали 4 ч при 20°C , разбавили 100 мл воды и обрабатывали обычным образом. Из остатка флэш-хроматографией (этилацетат – гексан, 1:9 \rightarrow 1:2) выделили 225 мг (45%) исходного бис-эфира (VIIe) (использован повторно) и 162 мг (50% на введенное, 91% на невозвращенное исходное) моно-эфира (VIIIc), бесцветное масло, R_f 0.40 (система Г), $[\alpha]_D^{25} -3.2^\circ$ (с 1.26, CHCl_3). Спектр ПМР (500 МГц): 1.05 (с, 9H, SiBu^u), 1.45 и 1.55 (2 \times м, 6H, 8+9+10-H₂), 2.13 (м, 2H, 7-H), 2.49 (ддт, 1H, J 17.5, 4.8 и 2.4, 4-Ha), 2.59 (ддт, 1H, J 17.5, 4.2 и 2.4, 4-Hb), 3.11 (м, 2H, 2+3-H), 3.65 (т и м, 3H, J 6.4, 11-H₂ и 1-Ha), 3.92 (уш.д, 1H, J 13.5, 1-Hb), 7.40 и 7.67 (2 \times м, 10H, SiPh₂). ВЭЖХ на колонке Chiracel OD (Daicel, Япония) (4.6 \times 250 мм), неподвижная хиральная фаза – трис-2,4-диметилфенилкарбамат целлюлозы на силикагеле, элюент – 1.0% раствор Pr^iOH в гексане, 1 мл/мин, УФ-детектор 220 нм) показала единственный пик с временем выхода 12.1 мин, что отвечает *ee* >99%. В этих же условиях энантиомеры аналогичных эпокиспиртов полностью разделяются.

(2R,3S)-11-трет-Бутилдифенилсилилокси-2,3-эпоксундец-5-ин-1-аль (XII). Коричневую суспензию PDC (376 мг, 1.0 ммоль) и 500 мг тонкорастертых свежeproкаленных молекулярных сит 3 Å в растворе моно-эфира (VIIIc) (217 мг, 0.5 ммоль) и AcOH (10 мкл) в 12 мл CH_2Cl_2 перемешивали 2 ч при 20°C , прибавили 0.5 мл Pr^iOH и профильтровали через силикагель (элюент – система А). Из остатка после упаривания фильтрата флэш-хроматографией (система А) выделили 189 мг (87%) альдегида (XII), светло-желтое масло, R_f 0.78 (система Г), $[\alpha]_D^{25} +6.0^\circ$ (с 1.93, CHCl_3). Спектр ПМР (500 МГц): 1.04 (с, 9H, SiBu^u), 1.45 и 1.55 (2 \times м, 6H, 8+9+10-H₂), 2.13 (м, 2H, 7-H), 2.61 (ддт, 1H, J 17.5, 4.7 и 2.4, 4-Ha), 2.68 (ддт, 1H, J 17.5, 4.1 и 2.4, 4-Hb), 3.34 (дд, 1H, J 1.9 и 6.2, 2-H), 3.37 (ддд, 1H, J 1.9, 4.3 и 4.5, 3-H), 3.66 (т, 2H, J 6.4, 11-H₂), 7.39 и 7.66 (2 \times м, 10H, SiPh₂), 9.05 (д, 1H, J 6.1, CHO).

(4RS,5S,6S)-1-Хлор-4-гидрокси-5,6-эпокси-14-трет-бутилдифенилсилилокси-2,8-ундекадины (XIII). К постоянно поддерживаемому при -78°C и перемешиваемому раствору пропаргилхлорида (98 мг, 1.32 ммоль) в 3 мл абсолютного эфира в течение 5 мин прибавляли Bu^nLi (0.89 мл 1.5 М

раствора в гексане, 1.33 ммоль) и через 30 мин раствор альдегида (XII) (115 мг, 0.26 ммоль) в 2 мл эфира. Через еще 15 мин охлаждение убрали, добавили 5 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl и обрабатывали обычным образом. Из остатка флэш-хроматографией (этилацетат – гексан, 1:4) выделили 111 мг (82%) смеси 4-эпимерных спиртов (XIII) в соотношении *R* : *S* = 6 : 4, светло-желтое масло, R_f 0.63 (система Б). Спектр ПМР (500 МГц): сигналы обоих эпимеров: 1.04 (с, 9H, SiBu^u), 1.45 и 1.55 (2 \times м, 6H, 11+12+13-H₂), 2.14 (м, 2H, 10-H₂), 3.16 – 3.26 (м, 2H, 5+6-H), 2.50–2.62 (5 \times м, 2H, 7-H₂), 3.66 (т, 2H, J 6.4, 14-H₂), 4.15 (т, 2H, J 2.1, 1-H₂), 7.40 и 7.67 (2 \times м, 10H, SiPh₂); сигналы *R*-эпимера: 2.52 (ддт, 0.6H, J 17.3, 4.8 и 2.4, 7-Ha), 2.59 (ддт, 0.6H, J 17.3, 4.4 и 2.2, 7-Hb), 4.46 (ддт, 0.6H, J 7.6, 3.8 и 1.9, 4-H); сигналы *S*-эпимера: 2.54 (ддт, 0.4H, J 14.7, 4.8 и 2.4, 7-Ha), 2.60 (ддт, 0.4H, J 14.7, 4.4 и 2.2, 7-Hb), 4.66 (м, 0.4H, 4-H).

Метилловые эфиры (10RS,11S,12S)-10-гидрокси-11,12-эпокси-20-трет-бутилдифенилсилилокси-5,8,14-эйкозатрииновых кислот (XIV). Смесь безводных тонкорастертых солей CuI (75.6 мг, 0.40 ммоль), NaI (80.3 мг, 0.54 ммоль) и K_2CO_3 (55.5 мг, 0.40 ммоль), метилового эфира 5-гексиновой кислоты (33.7 мг, 0.27 ммоль), эпимерных спиртов (XIII) (68 мг, 0.13 ммоль) и 2 мл DMF перемешивали 24 ч при 20°C , добавили 20 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl и обрабатывали обычным образом. Флэш-хроматографией (10 \rightarrow 20% этилацетата в гексане) выделили 46 мг (58%) смеси эпимерных триинов (XIV), нестабильное желтое масло, R_f 0.36 (система Б). Спектр ПМР (500 МГц): 1.04 (с, 9H, SiBu^u), 1.45 и 1.56 (2 \times м, 6H, 17+18+19-H₂), 1.82 (квинтет, 2H, J 6.83 Гц, 3-H₂), 2.14 и 2.23 (2 \times м, 4H, 4+16-H₂), 2.43 (т, 2H, J 6.83 Гц, 2-H₂), 2.55 (м, 2H, 13-H₂), 3.18 (м, 2H, 7-H₂), 3.19 и 3.24 (2 \times м, 2H, 11+12-H), 3.65 (т, 2H, J 6.41, 20-H₂), 3.68 (с, 3H, OMe), 4.37 (м, 0.6H, 10-H в *R*-эпимере), 4.60 (м, 0.4H, 10-H в *S*-эпимере), 7.38 и 7.66 (2 \times м, 10H, SiPh₂).

Метилловые эфиры (10R,11S,12S,5Z,8Z,14Z)- и (10S,11S,12S,5Z,8Z,14Z)-10-гидрокси-11,12-эпокси-20-трет-бутилдифенилсилилокси-5,8,14-эйкозатрииновых кислот (Xb). К предварительно насыщенной водородом (1 атм, 20°C , 20 мин) суспензии катализатора Линдлара (30 мг) в растворе хинолина (100 мг) в 4 мл бензола добавили раствор смеси триинов (XIV) (45 мг, 75 мкмоль) в 6 мл бензола. Реакционную массу перемешивали в атмосфере водорода до прекращения его поглощения (60 мин). Катализатор отфильтровали, фильтрат упарили до объема 5–6 мл и повторно гидрировали в вышеописанных условиях до исчезновения исходных и частично гидрированных продуктов (50 мин). Контроль за ходом реакции осуществля-

ли методом ОФ-ВЭЖХ [колонка Zorbax ODS C18, 4.6 × 250 мм (Du Pont), элюент ацетонитрил – вода, 85:15, 1.5 мл/мин; УФ-детектор, 220 нм] пробы реакционной массы. Времена выхода: хинолин 3.6 мин, эпимерные триины (XIV) 11.6 мин, частично гидрированные продукты 14 – 20 мин, триены (Xb) 22.6 мин, перегидрированные продукты 25.4 – 30.0 мин. Селективность образования триенов (Xb) 92 – 94%. Катализатор отфильтровали, быстрой хроматографией фильтрата на окиси алюминия (рН 7.0, II степень активности по Брокману, элюент 5% этилацетата в гексане → 100% этилацетат) отделили хинолин (ранние фракции) и из поздних фракций упариванием выделили 38 мг (83%) смеси эпимеров триенов (Xb). Индивидуальные эпимеры выделяли препаративной ПФ-ВЭЖХ (колонка μPorasil 7.8 × 300 мм, элюент 0.7% PrⁱOH в гексане, 6.0 мл/мин; УФ-детектор, 220 нм). Эпимер (10R-Xb): выход 21 мг (46%), бесцветное масло, $[\alpha]_D^{25} -16.8^\circ$ (с 1.31, CHCl₃), время выхода 16.4 мин. Спектр ПМР (500 МГц): 1.02 (с, 9H, SiBu^o), 1.34 (м, 6H, 17+18+19-H₂), 1.69 (квинтет, 2H, J 7.48, 3-H₂), 2.00 и 2.09 (2 × м, 4H, 4+16-H₂), 2.28 и 2.40 (2 × м, 2H, 13-H₂), 2.31 (т, 2H, J 7.48, 2-H₂) 2.80 и 2.92 (2 × м, 2H, 7-H₂), 2.84 (дд, 1H, J 2.35 и 4.91, 11-H), 2.97 (дт, 1H, J 2.35 и 5.55, 12-H), 3.65 (т, 2H, J 6.41, 20-H₂), 3.67 (с, 3H, OMe), 4.33 (ддд, 1H, J 5.02, 7.90 и 8.76, 10-H), 5.37, 5.51 и 5.58 (3 × м, 6H, олефиновые H), 7.40 и 7.66 (2 × м, 10H, SiPh₂). Эпимер (10S-Xb): выход 12 мг (27%),

бесцветное масло, $[\alpha]_D^{25} +17.9^\circ$ (с 0.48, CHCl₃), время выхода 13.6 мин. Спектр ПМР (500 МГц): 1.02 (с, 9H, SiBu^o), 1.34 (м, 6H, 17+18+19-H₂), 1.70 (квинтет, 2H, J 7.26, 3-H₂), 2.02 и 2.10 (м, 4H, 4+16-H₂), 2.26 и 2.39 (2 × м, 2H, 13-H₂), 2.32 (т, 2H, J 7.26, 2-H₂), 2.80 и 2.92 (2 × м, 2H, 7-H₂), 2.84 (дд, 1H, J 2.35 и 3.20, 11-H), 3.04 (дт, 1H, J 2.35 и 7.69, 12-H), 3.65 (т, 2H, J 6.62, 20-H₂), 3.67 (с, 3H, OMe), 4.67 (уш. д, 1H, J 8.55, 10-H), 5.37, 5.51 и 5.60 (3 × м, 6H, олефиновые), 7.40 и 7.66 (2 × м, 10H, SiPh₂).

Метилловые эфиры (8R,11S,12S,5Z,9E,14Z)- и (8S,11S,12S,5Z,9E,14Z)-8,20-дигидрокси-11,12-эпоксид-5,9,14-эйкозатриеновых кислот (20-гидрокси-NxA₃) (XI). К раствору 8.0 мг (13 мкмоль) эпокси-спирта (10R-Xb) в 1 мл абсолютного THF добавляли при 20°C последовательно VzOH (6.3 мг, 52 мкмоль), DEAD (9.0 мг, 52 мкмоль) и затем порциями PPh₃ (13.7 мг, 52 мкмоль). Светло-желтую реакционную смесь перемешивали 5 мин при 20°C до полного обесцвечивания. Добавили 100 мкл метанола, упарили досуха, к остатку добавили 400 мкл 25% раствора MeONa в метаноле и перемешивали 3 ч при 20°C. Смесь упарили, остаток очистили от реагентов препаративной ТСХ на силикагеле (элюент – этилацетат – гексан, 2:1), полученный продукт растворили в 0.5 мл

THF, добавили 100 мкл 1 М раствора Bu₄NF в THF и раствор выдерживали 5 ч при 20°C. Остаток после упаривания разделяли ОФ-ВЭЖХ [колонка Nova-Pak RP C18, 3.9 × 300 мм (Waters), элюент – ацетонитрил – вода, 60:40, 0.8 мл/мин; УФ-детектор, 210 нм]. Получили 2.2 мг (46%) метилового эфира 20-гидрокси-(8R)-NxA₃, (8R-XI), содержащего неотделимую примесь 10% 8-эпимера, (8S-XI), бесцветное масло, R_f 0.25 (система Г), время выхода 5.6 мин. Спектр ПМР (500 МГц): 1.38 (м, 6H, 17+18+19-H₂), 1.71 (квинтет, 2H, J 7.47 Гц, 3-H₂), 2.06 и 2.10 (2 × м, 4H, 4+16-H₂), 2.30 и 2.40 (2 × м, 2H, 13-H₂), 2.32 (т, 2H, J 7.47, 2-H₂), 2.88 (дт, 1H, J 2.14 и 5.34, 12-H), 3.16 (дд, 1H, J 2.14 и 7.69, 11-H), 3.64 (т, 2H, J 6.41, 20-H₂), 3.67 (с, 3H, OMe), 4.18 (уш. кв, 1 H, J 5.77, 8-H), 5.38 и 5.54 (2 × м, 4H, олефиновые H), 5.47 (ддд, 1H, J 15.49, 7.69 и 1.28, 10-H), 5.954 (дд, 0.1H, J 15.49 и 5.77, 9-H в S-эпимере), 5.960 (дд, 0.9H, J 15.49 и 5.77, 9-H в R-эпимере). Масс-спектр бис-триметилсилового эфира (ионизация электронным ударом, 70 эВ), m/z (I_{отн}, %): 369 [C8-C20]⁺ (13.8), 279 [369-Me₃SiOH]⁺ (4.1), 243 [C1-C8]⁺ (2.4), 103 [C20-OSiMe₃]⁺ (100). Аналогичным образом из 8 мг эпимера (10S-Xb) получили 0.5 мг (11%) эпимера (8S-XI), хроматографически и по масс-спектру неотличимого от (8R-XI).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мельникова В.И., Васильева Л.Л., Пивницкий К.К. // Изв. РАН. Сер. хим. 1998. С. 1229–1238.
2. Jones R.L., Kerry P.J., Poyser N.L., Walker I.C., Wilson N.H. // Prostaglandins. 1978. V. 16. P. 583–590.
3. Walker I.C., Jones R.L., Wilson N.H. // Prostaglandins. 1979. V. 18. P. 173–178.
4. Pace-Asciak C.R. // J. Biol. Chem. 1984. V. 259. P. 8332–8337.
5. Pace-Asciak C.R. // Biochim. Biophys. Acta. 1994. V. 1215. P. 1–8.
6. Pace-Asciak C.R., Reynaud D., Demin P.M. // Lipids. 1995. V. 30. P. 107–114.
7. Федотов В.П., Садовникова Н.В., Гудошников В.И., Баранова И.Н., Васильева Л.Л., Пивницкий К.К. // Проблемы эндокринологии. 1997. Т. 43. С. 8–12.
8. Pace-Asciak C.R., Lee W.-S. // J. Biol. Chem. 1989. V. 264. P. 9310–9313.
9. Pace-Asciak C.R., Laneville O., Chang M., Reddy C.C., Su W.-G., Corey E.J. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1989. V. 163. P. 1230–1234.
10. Reynaud D., Rounova O., Demin P.M., Pivnitsky K.K., Pace-Asciak C.R. // Biochim. Biophys. Acta. 1997. V. 1348. P. 287–298.
11. Demin P.M., Manukina T.A., Pace-Asciak C.R., Pivnitsky K.K. // Mendeleev Commun. 1996. P. 130–132.

12. Пивницкий К.К. // ЖВХО им. Д.И. Менделеева. 1991. Т. 36. С. 418–422.
13. Gao Y., Hanson R.M., Klunder J.M., Ko S.Y., Masamine H., Sharpless K.B. // J. Amer. Chem. Soc. 1987. V. 109. P. 5765–5780.
14. Lapitskaya M.A., Vasiljeva L.L., Pivnitsky K.K. // Synthesis. 1993. P. 65–66.
15. Бергельсон Л.Д., Молотковский Ю.Г., Шемякин М.М. // Журн. общей химии. 1962. Т. 32. С. 58.
16. Якушева Л.А., Мягкова Г.И., Бордюкова О.О., Евстигнеева Р.П. // Биоорг. химия. 1982. Т. 8. С. 422–428.
17. Vasiljeva L.L., Manukina T.A., Demin P.M., Lapitskaya M.A., Pivnitsky K.K. // Tetrahedron. 1993. V. 49. P. 4099–4106.
18. Demin P.M., Pivnitsky K.K., Vasiljeva L.L., Pace-Asciak C.R. // J. Labelled Compd. Radiopharm. 1994. V. 34. P. 221–230.
19. Демин П.М., Васильева Л.Л., Лапицкая М.А., Белослудцев Ю.Ю., Мягкова Г.И., Пивницкий К.К. // Биоорг. химия. 1990. Т. 16. С. 1125–1133.
20. Demin P.M., Kochev D.M., Perrier H., Pace-Asciak C.R., Pivnitsky K.K. // Mendeleev Commun. 1997. P. 90–91.
21. Pivnitsky K.K. // Aldrichimica Acta. 1989. V. 22. P. 30.

Total Synthesis of 20-Hydroxyhepoxilins A₃, New Metabolites of the Hepoxilin Family of Eicosanoids

P. M. Demin*, **D. M. Kochev***, **T. A. Manukina****, **C. R. Pace-Asciak*****, **K. K. Pivnitsky*[#]**

* *Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences,
Leninsky prosp., 47, Moscow, 117913 Russia*

** *Institute of Experimental Endocrinology, National Endocrinology Scientific Center,
Russian Academy of Medical Sciences*

*** *Research Institute, Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada*

An enantiodirected total synthesis of 20-hydroxyhepoxilins A₃, new eicosanoids of lipoxygenase metabolism of arachidonic acid, was performed. The synthetic samples were found to be identical to the major metabolite formed on incubation of (8S)-hepoxilin A₃ with human neutrophils, which demonstrated that it has the structure of (8S)-20-hydroxy-HxA₃.

Key words: arachidonic acid, lipoxygenase metabolites; eicosanoids, ω-hydroxylated; hepoxilins, metabolism, enantiodirected total synthesis

[#] *To whom correspondence should be addressed; phone: +7 (095) 135-5328; e-mail: eicosan@glasnet.ru.*