



УДК 547.39:547.475+577.158

**ХИМИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ ЦИТОХРОМ-Р-450-ЗАВИСИМЫХ
МЕТАБОЛИТОВ АРАХИДОНОВОЙ КИСЛОТЫ**© 1998 г. И. В. Иванов[#], Н. В. Гроза, Д. М. Кочев, Г. И. МягковаМосковская государственная академия тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова,
117571, Москва, просп. Вернадского, 86

Поступила в редакцию 14.03.97 г. Принята к печати 06.10.97 г.

Обсуждаются подходы к химическому синтезу цитохром-Р-450-зависимых метаболитов арахидоновой кислоты, а также биологическая роль новых метаболитов в каскаде арахидоновой кислоты.

Ключевые слова: цитохром Р-450, арахидоновая кислота, эйкозаноиды, эпоксигеназа, ω-окисленные, гидроксикоизотетраеновые кислоты.

СОДЕРЖАНИЕ

1. Подходы к химическому синтезу цитохром-Р-450-зависимых метаболитов арахидоновой кислоты

1.1. Синтез эпоксиэйкозатриеновых кислот

1.2. Синтез других цитохром-Р-450-зависимых метаболитов арахидоновой кислоты

2. Биологическое действие цитохром-Р-450-зависимых метаболитов арахидоновой кислоты.

Общеизвестна роль полиненасыщенных жирных кислот состава C₂₀ (арахидоновой, дигомо-γ-линоленовой, эйкозапентаеновой) не только как структурных компонентов фосфолипидов клеточных мембран, но и как предшественников высокоактивных низкомолекулярных биорегуляторов липидной природы – эйкозаноидов: простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов, гид-

роксиполиеновых кислот, липоксинов, гепоксилинов, эпокситриеновых кислот и др. В основе образования эйкозаноидов в клетке лежат окислительные процессы, происходящие под действием диоксигеназных ферментных систем: полиферментного комплекса РGH-синтазы (биосинтез РG, ТХ), ряда липоксигеназ (биосинтез LТ, LХ, НХ, НЕТЕ), а также монооксигеназы цитохрома Р-450 (биосинтез ЕЕТ, НЕТЕ) [1] (схема 1).

Наиболее изучены из эйкозаноидов простагландины [2], которые уже нашли применение в медицине как лекарственные средства. Липоксигеназные метаболиты интенсивно изучаются [1]. Лейкотриены являются медиаторами гиперчувствительности организма (аллергия, анафилаксия и др.) [3], липоксины регулируют клеточную активность клеток-киллеров, обладают спазмогенной активностью [4], гепоксилины являются рилизинг-факторами секреции инсулина в клетках поджелудочной железы, регулируют трансмембранный перенос кальция [5].

Цитохром Р-450 (КФ 1.14.14.1) по числу катализируемых реакций и участвующих субстратов – наиболее разносторонняя из известных на сегодняшний день ферментная система. Однако окислительная трансформация жирных кислот под влиянием группы ферментов цитохрома Р-450 наименее изучена. Образующиеся при этом метаболиты тесно связаны с процессами катаболизма липидов и обладают широким спектром биологической активности. В настоящее время уделяется пристальное внимание изучению этого пути метаболизма арахидоновой кислоты, рассмотрению которого посвящены основные обзоры [6–8]. Недостаточное освещение материала по данной тематике в отечественной литературе и отсутствие рассмотрения общих подходов к химическому синтезу цитохром-Р-450-зависимых метаболитов

Сокращения: АА – арахидоновая кислота; 16/17/18/19/20-ОН-АА-(ω-4) – ω-моногидроксиарахидоновые кислоты; 20-СООН-АА – 1,20-эйкоза-5,8,11,14-тетраендиовая кислота; Ам – амил; сyt Р-450 – цитохром Р-450; СРВА – мета-хлорпербензойная кислота; (+)-ДЕТ и (–)-ДЕТ – (+)-диэтил-*L*-тарtrat и (–)-диэтил-*D*-тарtrat; DHP – 2,3-дигидропиран; DMAP – 4-(*N,N*-диметиламино)пиридин; DHET – вичинальные дигидроксиейкозатриеновые кислоты; DiHETE – дигидроксиейкозатетраеновые кислоты; EET – эпоксиэйкозатриеновые кислоты; EPG – эпоксипростагландины; HETE – гидроксиейкозатетраеновые кислоты (с системой сопряженных и метиленразделенных двойных связей); HPETE – гидропероксиейкозатетраеновые кислоты; HMPA – гексаметилтриамид фосфористой кислоты; НХ – гепоксилины; Im – имидазол; LO – липоксигеназы; LТ – лейкотриены; LХ – липоксины; NaHMDS – гексаметилдисульфат натрия; РG – простагландины; РТС – *n*-толуолсульфонат пиридиния; ТВНР – *трет*-бутилгидропероксид; Тhr – тетрагидропиранил; ТХ – тромбоксаны; VO(acac)₂ – ацетилацетонат ванадия.

[#] Автор для переписки.

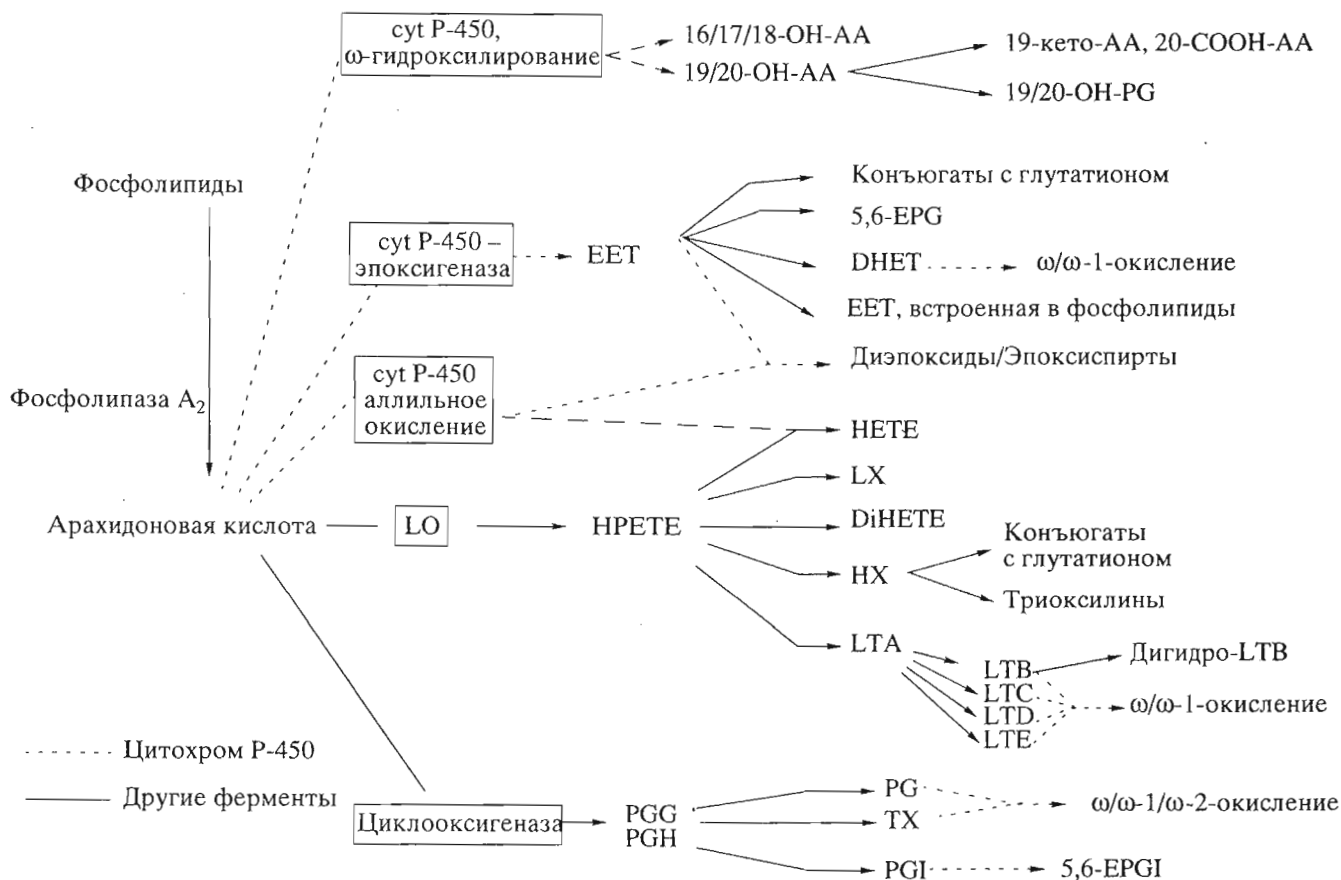


Схема 1. Пути метаболизма арахидоновой кислоты.

арахидоновой кислоты в опубликованных ранее работах [6–9] делает актуальным написание настоящего обзора (схема 2).

1. ПОДХОДЫ К ХИМИЧЕСКОМУ СИНТЕЗУ ЦИТОХРОМ-Р-450-ЗАВИСИМЫХ МЕТАБОЛИТОВ АРАХИДОНОВОЙ КИСЛОТЫ

К настоящему времени имеется ограниченное количество публикаций, посвященных синтезу цитохром-Р-450-зависимых метаболитов арахидоновой кислоты. В большинстве своем исследования были выполнены с целью доказательства структуры новых эйкозаноидов, выделенных из природных источников. Исходя из того что в организме млекопитающих найдены метаболиты (ЕЕТ, НЕТЕ, (ω) - $(\omega-4)$ -гидроксилированные кислоты) с различной конфигурацией центров асимметрии, понятно стремление исследователей создать такие подходы к их синтезу, которые обеспечили бы получение максимально возможного количества регио- и стереоизомеров. Кроме того, достаточно широкое распространение получили “биогенетически подобные” методы, основанные

на использовании арахидоновой кислоты и ее метаболитов с их последующей модификацией в монооксигеназные производные.

Переходя к обсуждению синтеза цитохром-Р-450-зависимых эйкозаноидов, необходимо отметить особенности их структуры, важные при создании синтетических схем. Представители этой группы соединений – эпоксиэйкозатриеновые (ЕЕТ) и моногидроксиэйкозатетраеновые (НЕТЕ и 19/20-ОН-АА) кислоты имеют не более двух асимметрических центров, и контроль их стереохимии не представляется сложным. Основная структурная особенность природных эйкозаноидов этого класса – наличие как системы метиленразделенных *Z*-двойных связей (ЕЕТ, НЕТЕ, 19/20-ОН-АА), так и сопряженных *E,Z*-двойных связей (НЕТЕ). В разработанных синтезах основные усилия направлены на создание таких систем двойных связей.

Эта задача обычно решается тремя способами. Первый способ (так называемый биоенетически подобный подход) основывается на введении в молекулу арахидоновой кислоты функциональных группировок и модификации природных или

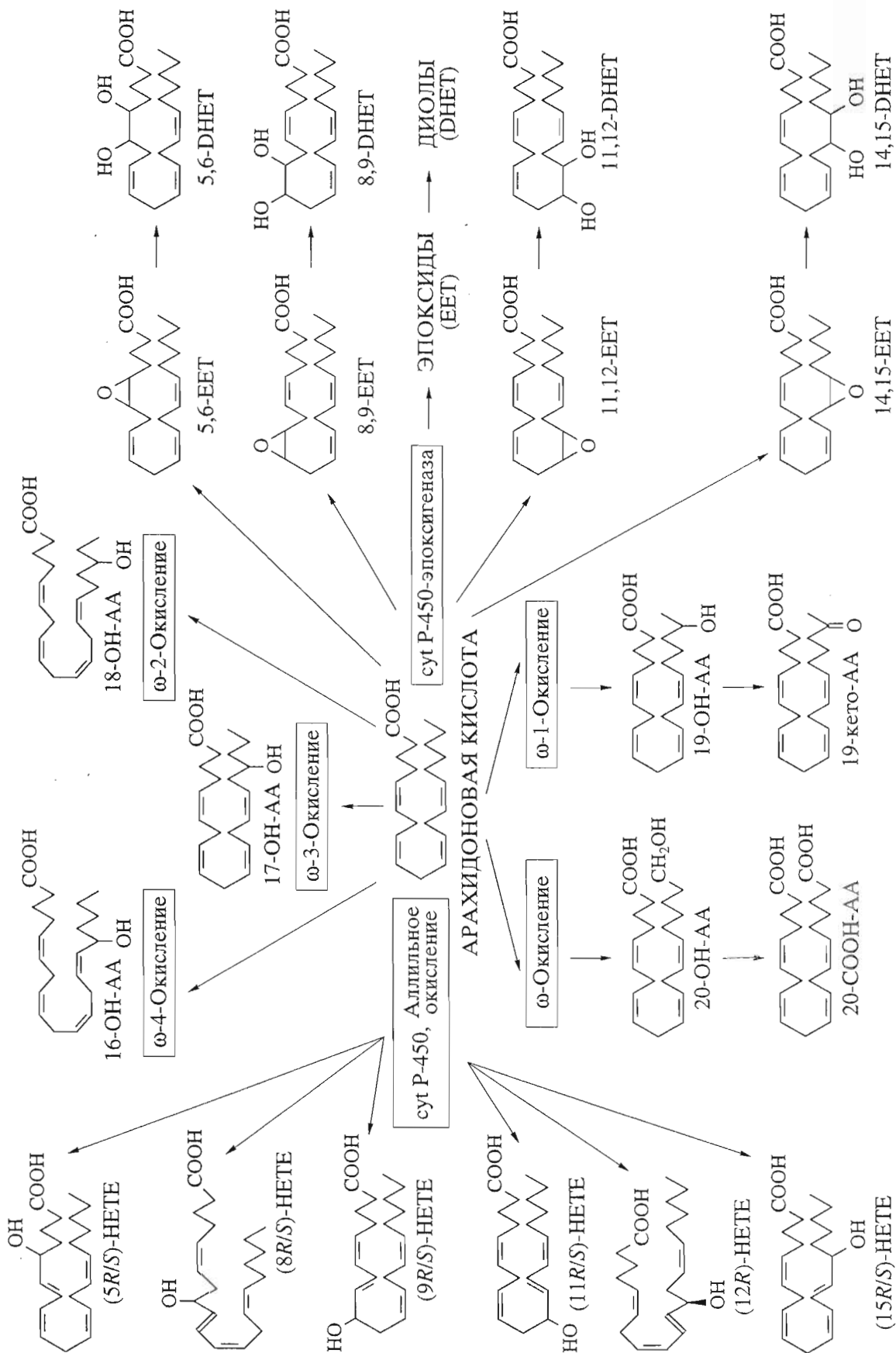


Схема 2. Метаболизм арахидоновой кислоты под действием сyt P-450.

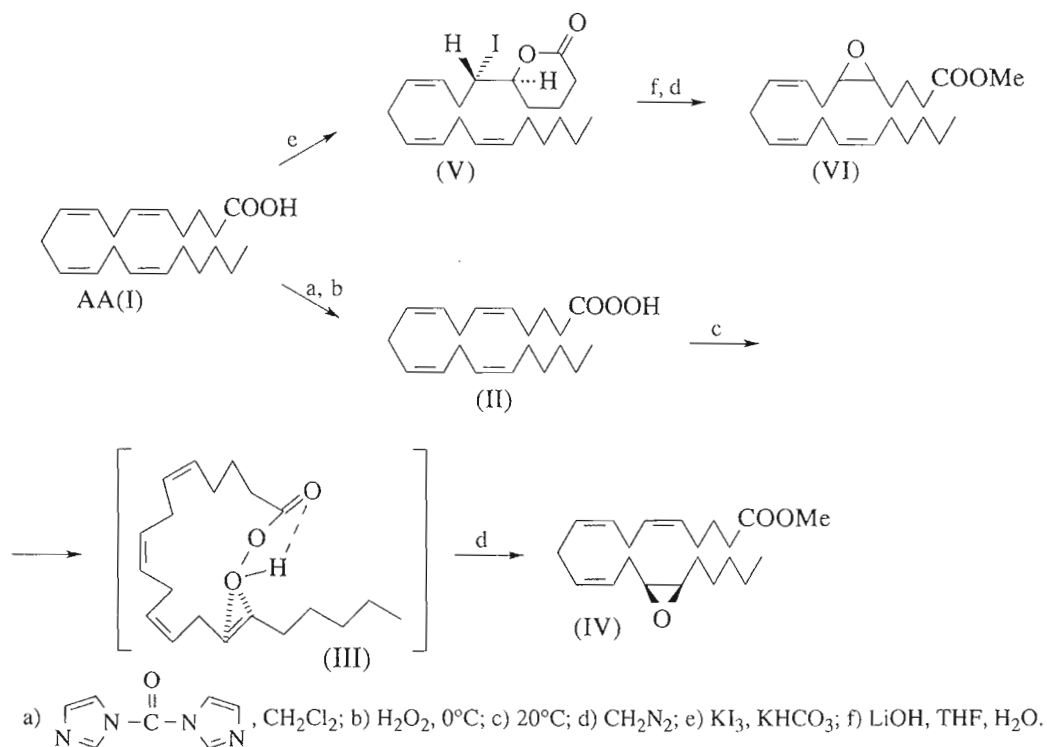


Схема 3.

синтетических эйкозаноидов. Другим наиболее общим и широко используемым методом является конденсация по Виттигу. Установлено, что на энантиомерный состав продуктов конденсации влияет полярность растворителя [10, 11]. Использование полярных растворителей THF–HMPA [12, 13], THF–толуол [11, 13] позволяет получать *Z*-изомеры с достаточно высоким выходом (50–70%). К недостатку этого метода можно отнести изомеризацию соседней двойной связи [12]. Однако, несмотря на это, реакция Виттига широко используется для создания *Z,Z*-1,4-диеновых систем.

Третий распространенный метод создания *цис*-двойных связей в синтезах эйкозаноидов различной структуры – стереонаправленное гидрирование ацетиленовых предшественников [14, 15]. Этот метод, однако, пока не нашел широкого применения при создании цитохром-Р-450-зависимых метаболитов арахидоновой кислоты.

Для введения асимметрических центров в молекулы эйкозаноидов используют исходные хиральные синтоны (углеводы, диметил-*D*- и *L*-малаты) [12, 13], а также асимметрическое эпоксицирование по Шарплесу [16, 17] и Кори [18].

Проблема генерации оксиранового цикла в молекулах ЕЕТ решается в основном двумя способами: стереонаправленным замыканием цикла после снятия защит с вицинальной диольной сис-

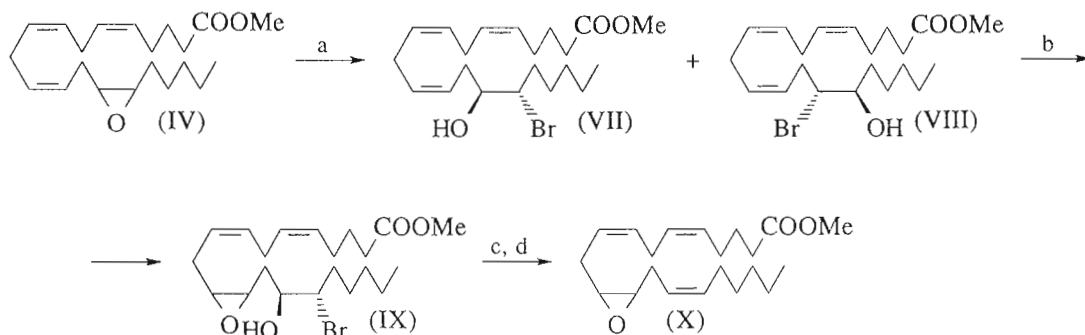
темы, а также асимметрическим эпоксицированием по Шарплесу, причем скорость и энантиоселективность асимметрического эпоксицирования *Z*-аллильных спиртов ниже по сравнению с *E*-аллильными спиртами. Необходимо отметить, что лабильность *цис*-аллильных эпоксициклопропанов и эпоксиальдегидов значительно осложняет использование данного метода для создания оксиранового цикла.

1.1. СИНТЕЗ ЭПОКСИЭЙКОЗАТРИЕНОВЫХ КИСЛОТ

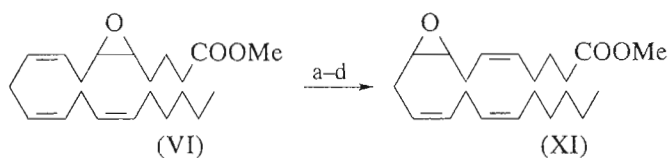
Один из первых синтезов ЕЕТ предложен Кори [18]. Им осуществлено высокостереоспецифическое внутримолекулярное эпоксицирование дальше от карбоксильной группы двойной связи арахидоновой кислоты (I). Ее переводили в пероксикислоту (II), легко изомеризующуюся в (14*S*, 15*R*)-ЕЕТ, выделенную в виде ее метилового эфира (IV).

Региоселективное эпоксицирование ближайшей к карбоксилу двойной связи описано в работах [18, 19]. Метод основан на омылении δ -иодолактона (V), образующегося при обработке арахидоновой кислоты (I) бикарбонатом калия и трийодидом калия (схема 3).

На использовании асимметрического эпоксицирования гомоаллильного спирта основан син-

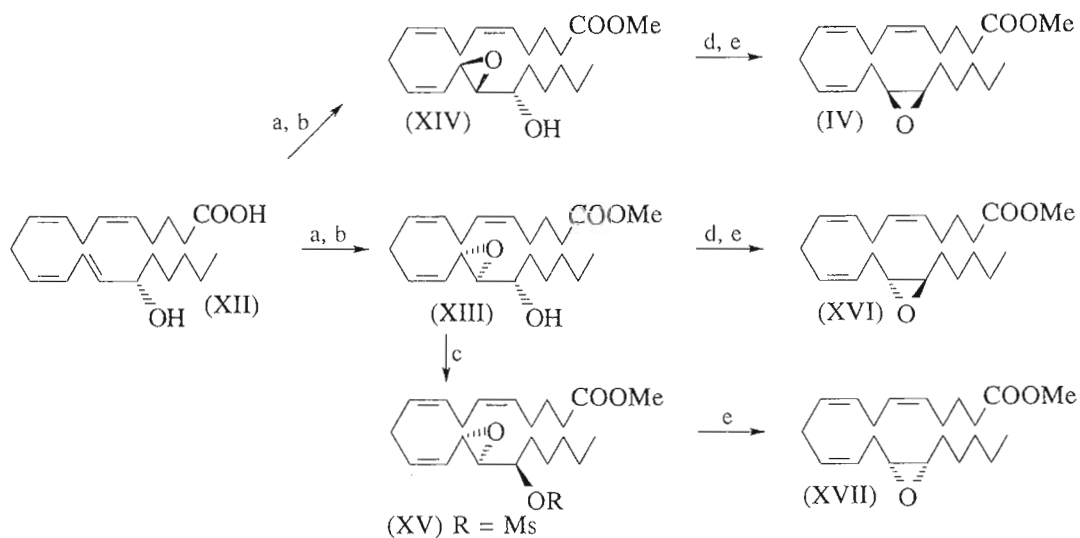


a) KBr, AcOH-THF; b) 1. VO(acac)₂, TBHP; 2. хроматографическое разделение (VIII) и (IX); c) (CF₃SO₂)₂O-Py, CH₂Cl₂; d) HMPA, CH₂Cl₂.



a) KBr, AcOH-THF; b) VO(acac)₂, TBHP; c) (CF₃SO₂)₂O-Py; d) HMPA, CH₂Cl₂.

Схема 4.



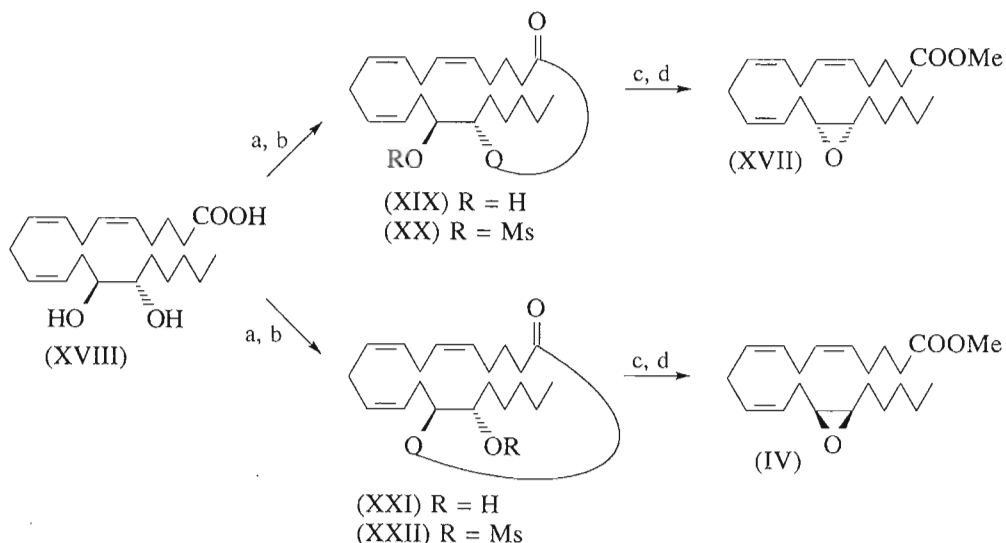
a) CH₂N₂; b) VO(acac)₂, TBHP; c) инверсия по Мицунобу [30]; d) MsCl, Et₃N; e) NaBH₄, DMSO.

Схема 5.

тез 11,12-ЕЕТ (X) (схема 4) [20]. Суть метода состоит в получении смеси изомерных бромгидринов (VII) и (VIII) из исходного метилового эфира эпоксикислоты (IV). Один из бромгидринов – (VII), обладающий гомоаллильной гидроксильной группой, с большей скоростью подвергался эпексидированию, катализируемому ацетилацетонатом ванадия.

Аналогичным образом получали метильный эфир 8,9-ЕЕТ (XI) из метилового эфира 5,6-ЕЕТ (VI) [21] (схема 4).

Синтез ряда стереоизомеров 14,15-ЕЕТ ((IV), (XVI) и (XVII)) окислением по Шарплесу активированной аллильным гидроксидом 13Е-двойной связи в (15S)-НЕТЕ (XII) с последующим восстановлением оксирановой группировки мезилатов



a) 1. 2-Тиопиридилхлороформат, Et₃N, -20°C; 2. PhCH₃, 115°C, 24 ч; b) MsCl; c) OH⁻; d) CH₂N₂.

Схема 6.

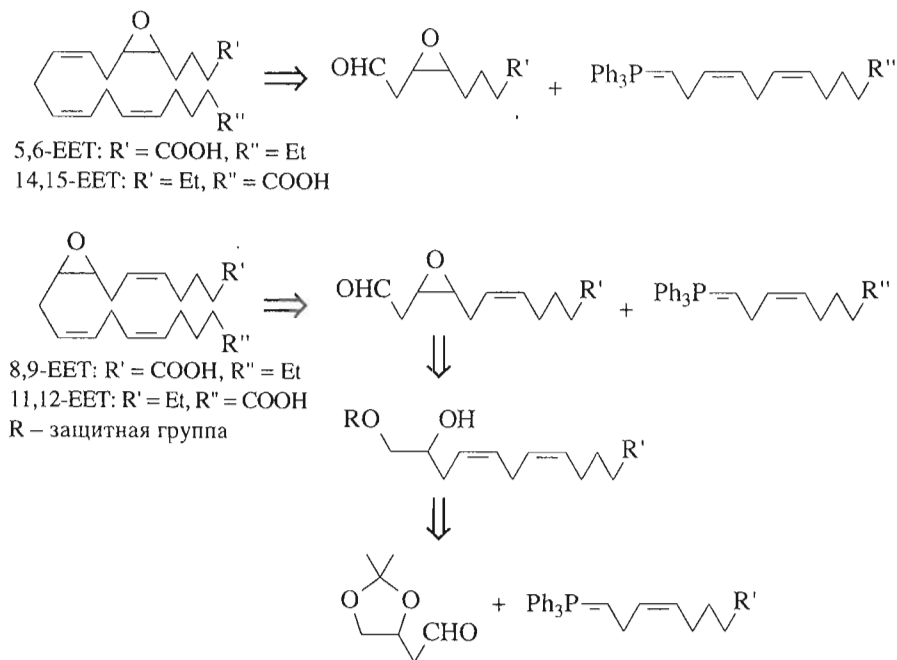


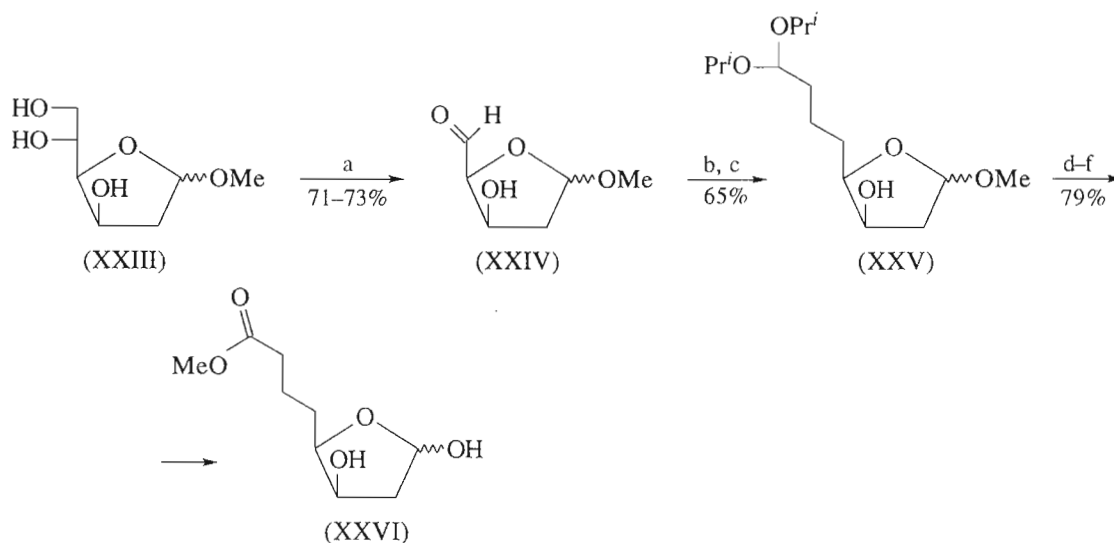
Схема 7.

эпоксиспиртов боргидридом натрия (схема 5) описан Фолком [22].

Метилловые эфиры 14,15-ЕЕТ (IV) и (XVII) получали также путем лактонизации (14*S*, 15*S*)-дигидроксиэйкозатриеновой кислоты (XVIII) [22, 23]. Образующиеся лактоны (XIX) и (XX) разделяли хроматографически. Омыление соот-

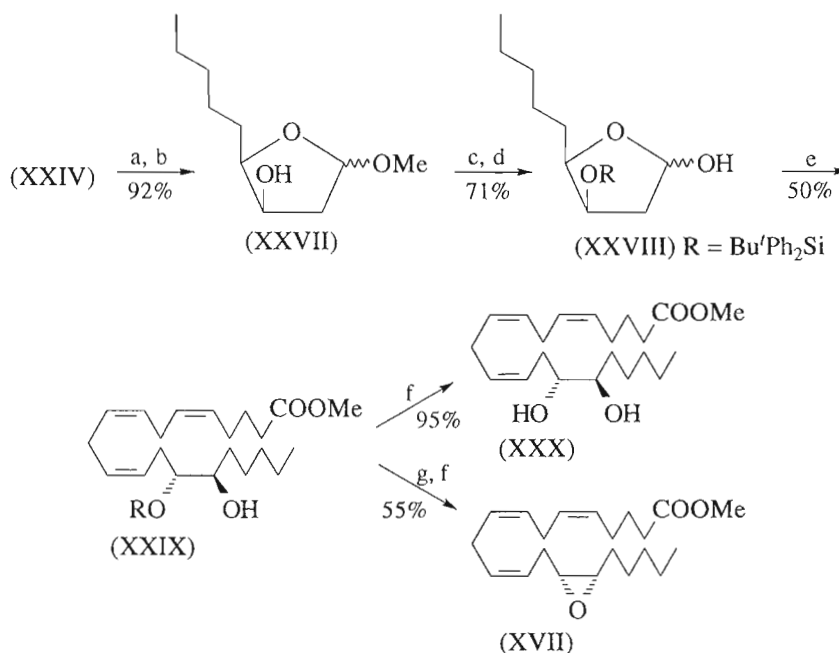
ветствующих мезилатов макролактонов (XX), (XXII) приводило к стереоселективному замыканию эпоксидов.

При разработке полных химических синтезов ЕЕТ прежде всего решается задача построения углеводородного скелета вместе со стереонаправленным введением двойных связей. Наибо-



a) NaIO_4 , $\text{MeOH-H}_2\text{O}$ (2 : 1); b) $(\text{Pr}^t\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{PPh}_3\text{Br}$, BuLi , THF-HMPA (4 : 1); c) 5% Pd/C , H_2 , EtOH ; d) HCO_2H , CPBA , $\text{THF-H}_2\text{O}$ (3 : 1), Me_2S ; e) Me_2SO_4 , NaHCO_3 ; f) HCO_2H , $\text{THF-H}_2\text{O}$ (1 : 1).

Схема 8.



a) BuPPh_3 , BuLi , THF-HMPA (4 : 1); b) 5% Pd/C , H_2 , EtOAc-MeOH (1 : 1); c) KH , $\text{Bu}'\text{Ph}_2\text{SiCl}$, THF ; d) $\text{AcOH-THF-H}_2\text{O}$ (5 : 2 : 2); e) BrPh_3P (XXXIa), $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$, THF-HMPA ; f) Bu_4NF , THF ; g) TsCl , Py , DMAP , CH_2Cl_2 .

Схема 9.

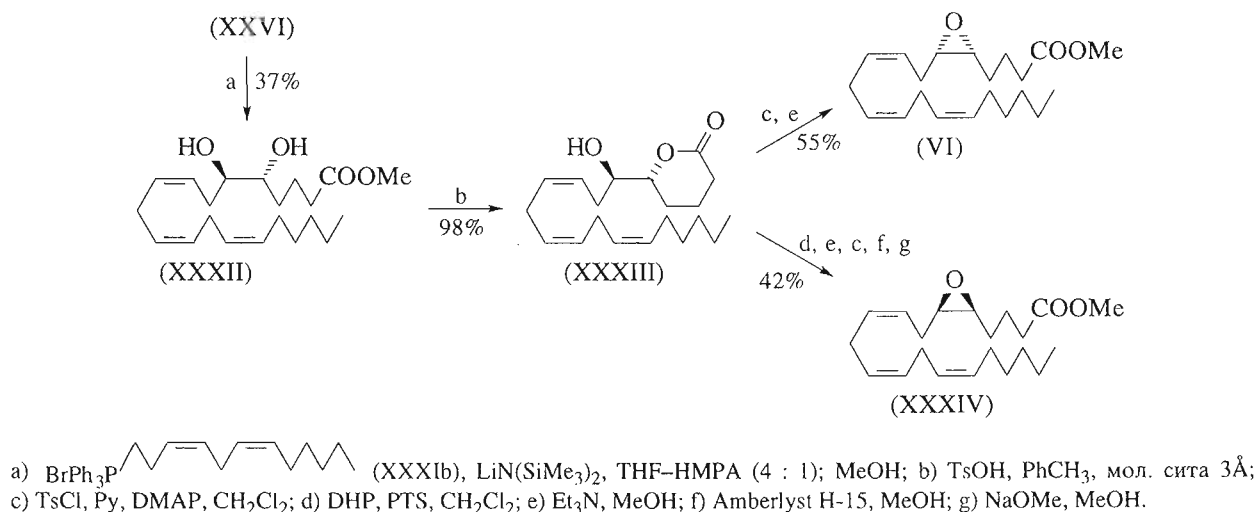


Схема 10.

лее широко для этой цели применяется реакция Виттига, заключающаяся в конденсации альдегидного компонента с илидным фрагментом. Асимметричность расположения эпоксида в молекуле ЕЕТ определяет такую стратегию синтеза, которая позволяет, во-первых, использовать относительно доступные илиды фосфора, во-вторых, максимально унифицировать процесс наращивания скелета с целью получения как стерео-, так и региоизомеров и, в-третьих, вводить все асимметрические центры с альдегидным компонентом. При ретросинтетическом подходе видно, что 5,6- и 14,15-ЕЕТ, а также 8,9- и 11,12-ЕЕТ могут быть синтезированы в рамках одной схемы. Поэтому, учитывая доступность различных илидов фосфора, синтетические усилия были сконцентрированы на получении альдегидных синтонов, где основной задачей является создание асимметрических центров (схема 7).

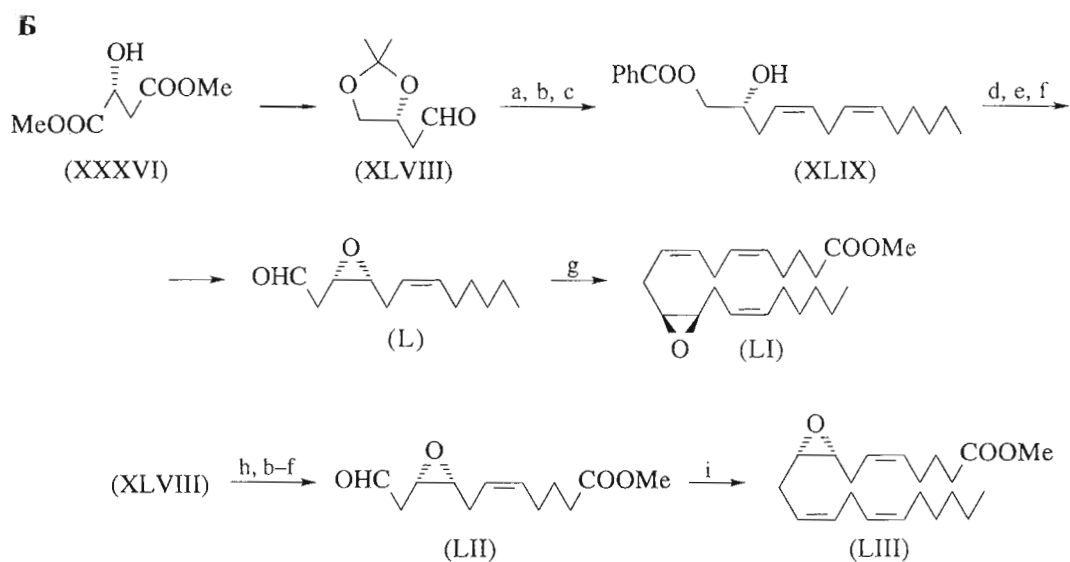
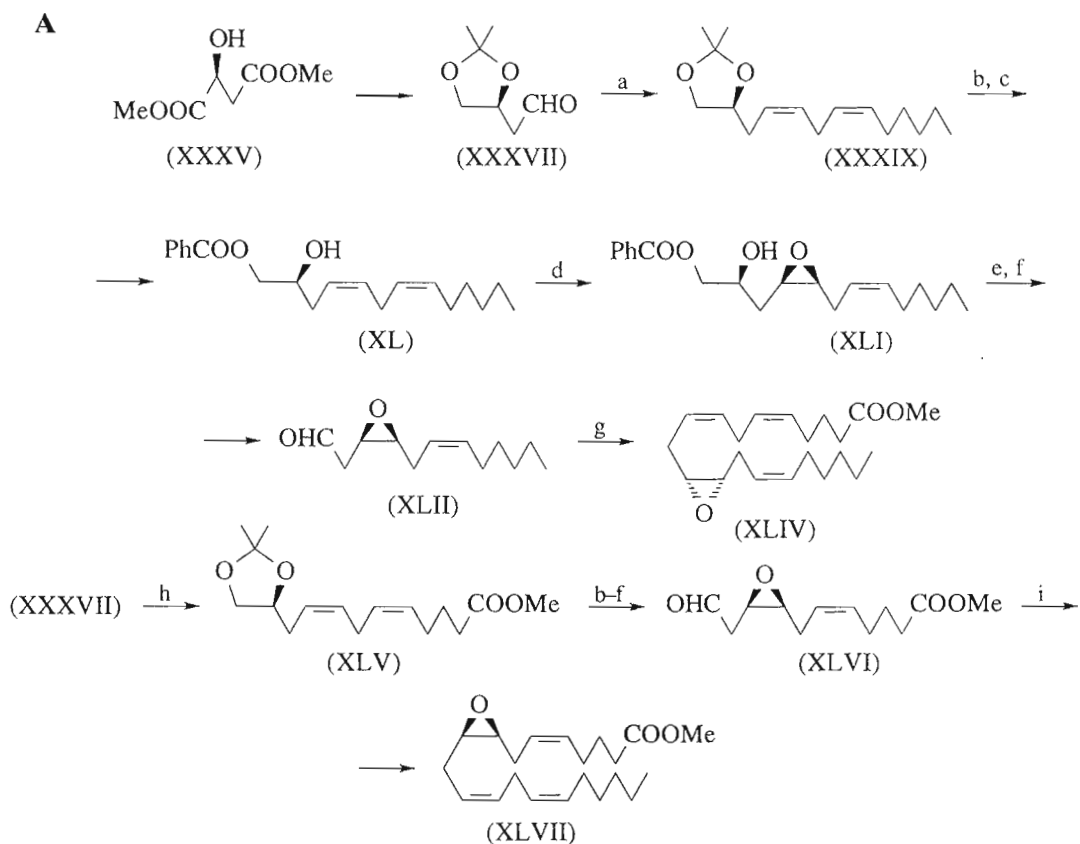
Наиболее рациональный подход для решения этой проблемы заключается в выборе синтонов с заданной хиральностью. Так, для синтеза метиловых эфиров (5*R*,6*S*)- (VI), (5*S*,6*R*)- (XXXIV), (14*R*,15*S*)-ЕЕТ (XVII) и метиловых эфиров дигидроксиэйкозатриеновых кислот (DHET) – (5*R*,6*R*)- (XXXII), (14*R*,15*R*)-DHET (XXX) был выбран метил-2-дезоксиглюкофуранозид (XXIII) [12]. Окисление исходного глюкозида (XXIII) периодатом приводило к ключевому в синтезе 14,15-производных арахидоновой кислоты синтону (XXIV), из которого получали лактол (XXVI) – синтон для приготовления 5,6-ЕЕТ (схема 8).

Для синтеза 14,15-производных арахидоновой кислоты синтон (XXIV) превращали в лактол (XXVIII), который вводили в конденсацию по Виттигу с илидом, приготовленным из (3*Z*,6*Z*)-(10-метоксикарбонилдека-3,6-диен-1-ил)три-

фенилфосфонийбромид (XXXIa), и получали триен (XXIX) с примесью (11*E*)-изомера. Метиловый эфир (14*R*,15*R*)-DHET (XXX) образовывался при десилилировании соединения (XXIX). Оксирановый цикл метилового эфира (14*R*,15*S*)-ЕЕТ (XVII) замыкался после тозилрования интермедиата (XXIX) и снятия защитной силильной группировки (схема 9).

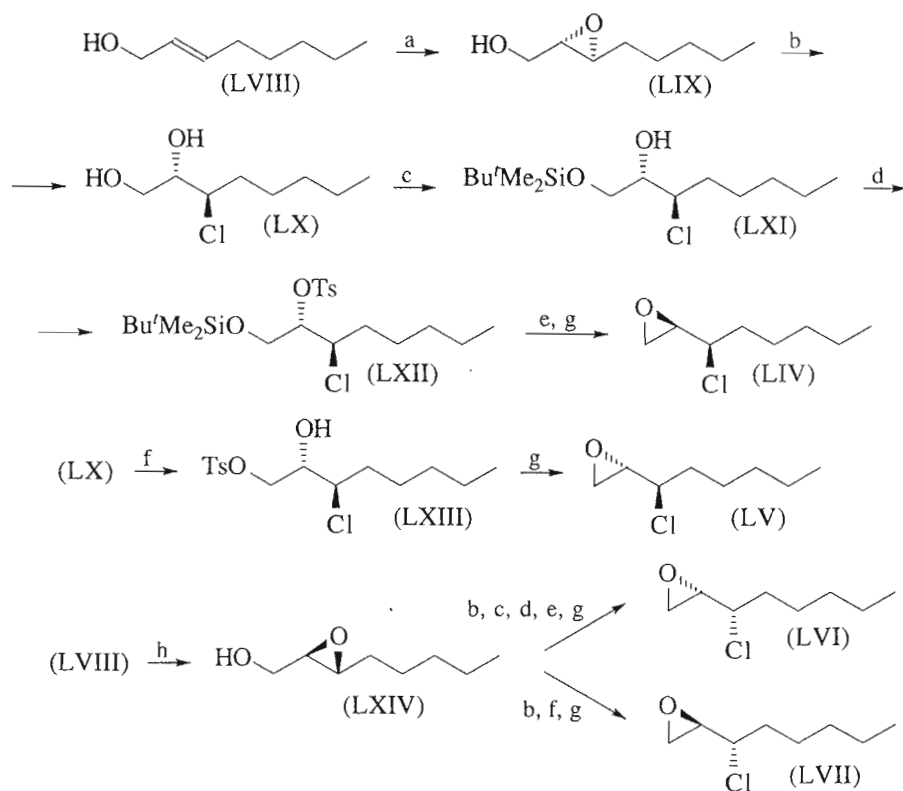
Из лактола (XXVI) и илида, приготовленного из (3*Z*,6*Z*)-(додека-3,6-диен-1-ил)трифенилфосфонийбромид (XXXIb), получали метиловый эфир (5*R*,6*R*)-DHET (XXXII). Последующая лактонизация диола (XXXII) и дифференциация гидроксильных групп позволили получить метиловые эфиры (5*S*,6*R*)- (XXXIV) и (5*R*,6*S*)-ЕЕТ (VI) (схема 10).

Другой пример использования исходного синтона с заданными асимметрическими центрами – полный химический синтез изомерных *цис*-8,9- (XLVII), (LIII) и *цис*-11,12-ЕЕТ (XLIV), (LI) исходя из диметил-*L*- и *D*-малатов (XXXV), (XXXVI) соответственно [13] (схема 11А, Б). Авторам удалось добиться региоспецифичного введения эпоксида, применяя для наращивания цепи 8,9- и 11,12-ЕЕТ различную последовательность присоединения илидов (XXXVIII), (XLIII). Стереохимия оксиранового цикла создавалась при асимметрическом эпоксидировании гомоаллильной системы синтонов (XL) и (XLIX) ацетилацетонатом ванадия. Следует отметить, что лабильность эпоксиальдегидов (XLII), (XLVI), (L), (LII) приводила к образованию побочных продуктов: метиловых эфиров (12*S*)- и (8*S*)-HETE в случае, когда исходным соединением является *L*-малат (XXXV), и (12*R*)- и (8*R*)-HETE, когда исходным соединением был *D*-малат (XXXVI).



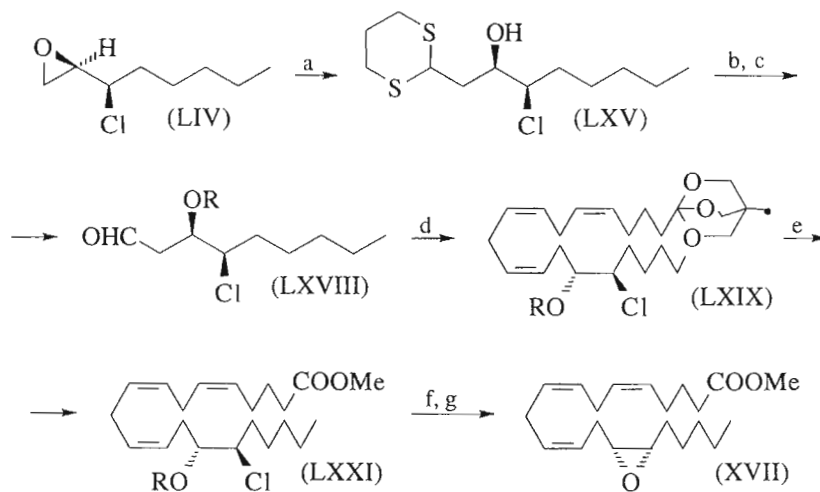
a) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{Me}$ (XXXVIII), THF-HMPA (4 : 1); b) 1 н, HCl-MeOH (1 : 5); NaHCO_3 ; c) PhCOCN , Et_3N , CH_2Cl_2 ; d) TBHP, $\text{VO}(\text{acac})_2$, CH_2Cl_2 ; e) KHCO_3 , MeOH; f) NaIO_4 , MeOH-H₂O (2 : 1); Na_2HPO_4 ; g) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{Me}$ (XLIII), THF-PhCH₃ (1 : 4.6); h) (XLIII), THF-HMPA (4 : 1); i) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{Me}$ (XXXVIII), THF-PhCH₃ (1 : 4.6).

Схема 11.



a) TBHP, $Ti(OPr)_4$, (+)-DET, CH_2Cl_2 ; b) $TiCl_2(OPr^i)_2$, (+)-DET, CH_2Cl_2 ; c) Bu^tMe_2SiCl , Et_3N , CH_2Cl_2 ; d) TsCl, DMAP, CH_2Cl_2 ; e) Bu_4NF , THF; f) TsCl, Py, $0^\circ C$; g) MeOH, K_2CO_3 ; h) TBHP, $Ti(OPr)_4$, (-)-DET, CH_2Cl_2 .

Схема 12.



R = Bu^tMe_2Si

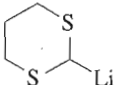
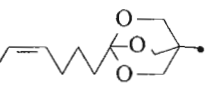
a)  (LXVII), THF; b) Bu^tMe_2SiCl , Et_3N , CH_2Cl_2 ; c) CH_3I , $BaCO_3$, CH_3CN-H_2O ;
 d)  (LXX), THF-HMPA; e) дауэкс 50W-X8, MeOH; K_2CO_3 ; f) Bu_4NF , THF; g) MeOH, K_2CO_3 .

Схема 13.

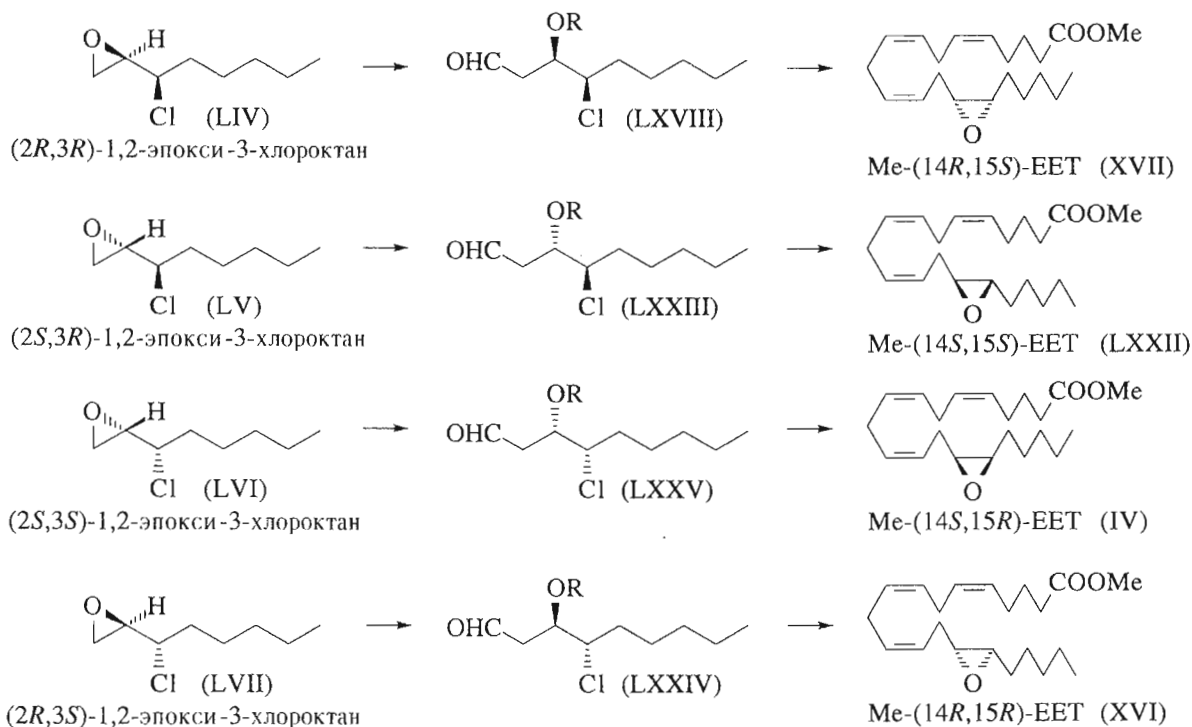


Схема 14.

Еще одним примером создания асимметрических центров в исходной ахиральной молекуле явился полный химический синтез всех четырех стереоизомеров 14,15-ЕЕТ, (XVII), (LXXII), (XVI), (IV), проведенный по одной схеме Энисом и Бэйзом [16].

Получение альдегидных компонентов (LXVIII), (LXXIII)–(LXXV), вводимых в конденсацию Виттига, базируется на приготовлении 3-хлор-1,2-эпоксидоктанов (LIV)–(LVII), образующихся при асимметрическом превращении по Шарплесу (2*E*)-октен-1-ола (LVIII) в эпоксиалколы (LIX) и (LXIV), последующем направленном раскрытии оксиранового цикла и дифференциации образующейся вицинальной диольной системы с помощью Bu^tMe₂Si и тозилитной защит (схема 12).

Конденсацией эпоксиалкола (LIV) с 2-литий-1,3-дитианом (LXVII) получали хлоргидрин (LXV), который после защиты гидроксигруппы переводили в альдегид (LXVIII) гидролизом тиокетальной группировки. Альдегид (LXVIII) вводили в конденсацию с илидом (LXX). Метилловый эфир (14*R*,15*S*)-ЕЕТ (XVII) образовывался после гидролиза ортоэфира (LXIX) и генерации эпокси-группы после удаления защитной группировки в хлориде (LXXI) (схема 13).

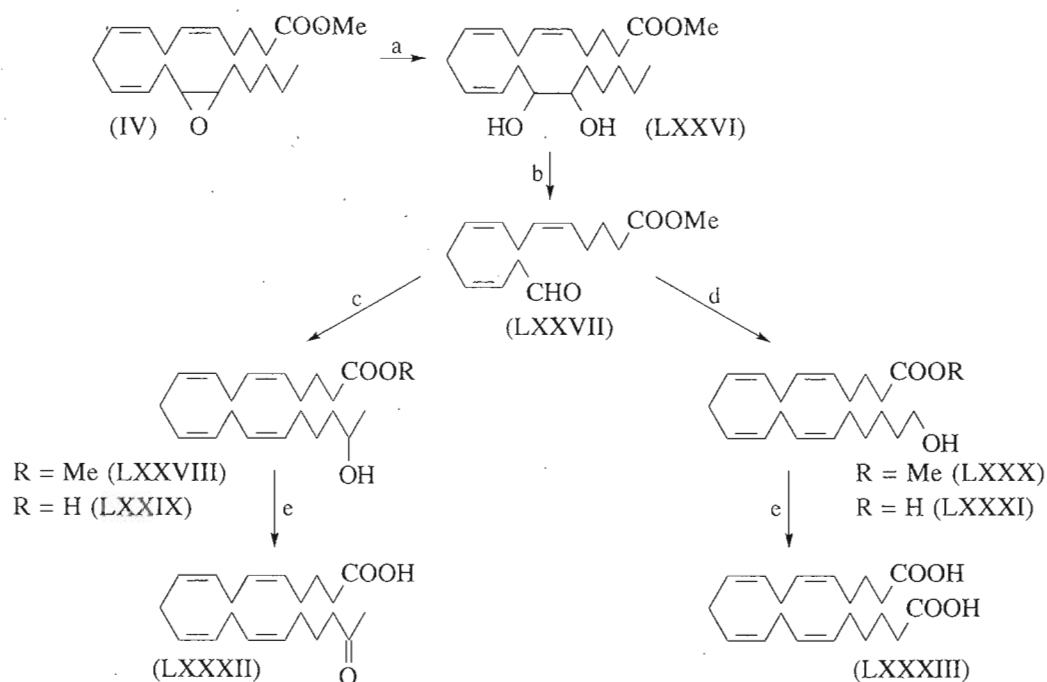
На схеме 14 показана связь между конфигурацией исходных эпоксиалколов (LIV)–(LVII) и конечных метилловых эфиров 14,15-ЕЕТ (XVII), (LXXII), (IV), (XVI).

1.2. СИНТЕЗ ДРУГИХ ЦИТОХРОМ-Р-450-ЗАВИСИМЫХ МЕТАБОЛИТОВ АРАХИДОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Для установления строения такого рода метаболитов был предпринят направленный химический синтез 19-ОН- (LXXIX), 20-ОН-АА (LXXXI), 19-кето- (LXXXII) и 20-СООН-АА (LXXXIII) [24]. Исходным соединением для их получения был выбран метилловый эфир 14,15-ЕЕТ (IV) [18] (схема 15).

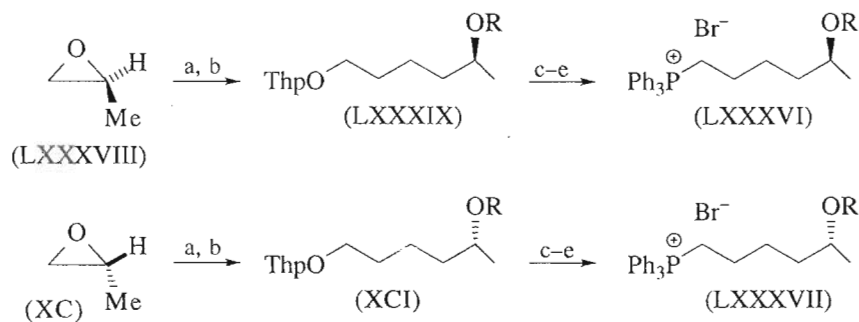
В отличие от синтеза ЕЕТ при получении изомеров 19-ОН-АА введение асимметрических центров наиболее целесообразно было проводить с илидным компонентом. Так, авторами работы [25] осуществлен синтез соответствующих изомерных фосфониевых солей (LXXXVI), (LXXXVII) исходя из (*S*)-(-) и (*R*)-(+)-пропиленоксидов (LXXXVIII) и (XC) соответственно. Катализируемое цианидом меди присоединение 3-(тетрагидропиранилокси)пропилмагнийбромида к (*S*)-(-)-пропиленоксиду (LXXXVIII) и последующее силилирование приводило к соединению (LXXXIX), из которого получали фосфониевую соль (LXXXVI) – ключевой компонент в синтезе (1*S*)-ОН-АА. Аналогичным образом (*R*)-(+)-пропиленоксид (XC) превращали в (*R*)-изомер 5-гидроксигексил-1-трифенилфосфониевой соли (LXXXVII) (схема 16).

Основные структурные особенности (12*R*)-НЕТЕ (XCII) – наличие (12*R*)-гидроксигруппы,



a) $HClO_4$, THF; b) $Pb(OAc)_4$, CH_2Cl_2 ; c) $Ph_3P=CH(CH_2)_4CH(OH)Me$ (LXXXIV), THF-HMPA; d) $Ph_3P=CH(CH_2)_6OH$ (LXXXV), THF-HMPA; e) CrO_3 , C_5H_5N .

Схема 15.



$R = Bu^iPh_2Si$

a) $ThpO(CH_2)_3MgBr$, $CuCN$, THF; b) Bu^iPh_2SiCl , Im , DMF ; c) Amberlyst H-15, $MeOH$; d) CBr_4 , PPh_3 , Et_2O ; e) PPh_3 , CH_3CN .

Схема 16.

метиленразделенных *цис*-двойных связей и *Z,E*-сопряженного звена. Ретросинтетическое рассмотрение молекулы с учетом использования в синтезе реакции Виттига приводит к ключевым синтонам (XCIII) и (XCIV) (схема 17).

В задачу синтеза альдегидных компонентов (XCIII) и (XCIV) входит введение ненасыщеннос-

ти и создание асимметрического гидроксильного центра.

Использование исходных хиральных синтонов, обычно углеводов, как правило, ведет к многостадийным синтезам, что связано прежде всего с дифференциацией защит при разных центрах. Однако Фолку с соавт. [26] удалось обойти такого рода трудности благодаря использованию ориги-

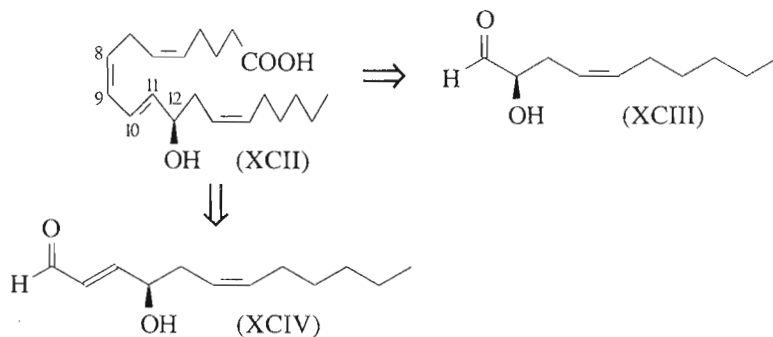
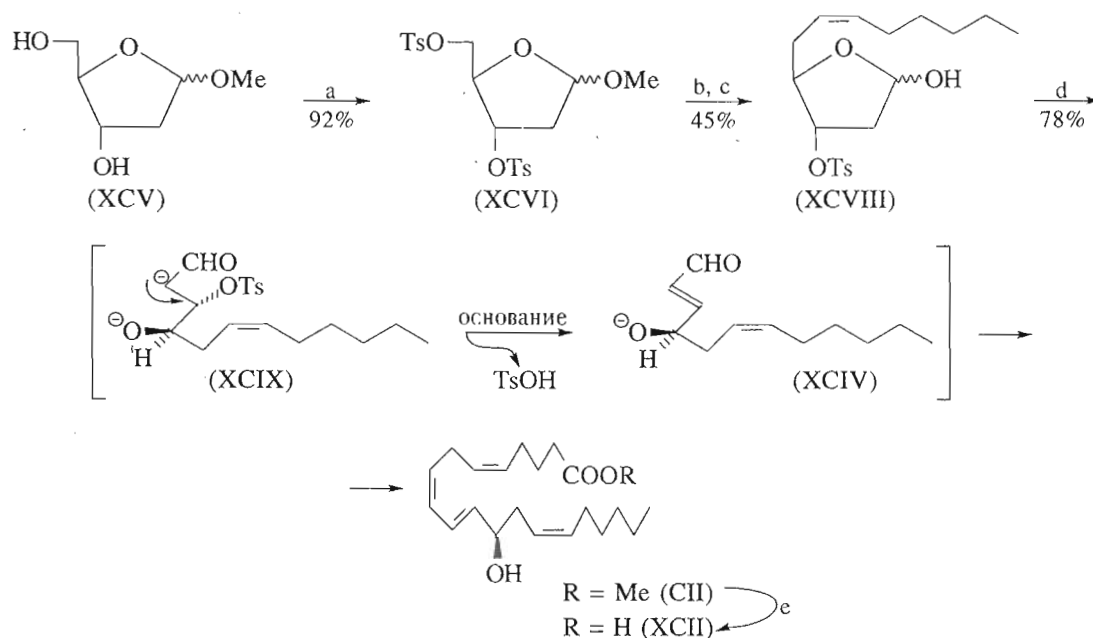


Схема 17.



- a) TsCl, Py-CH₂Cl₂ (4 : 5); b) (Z)-1-иод-1-гептен (XCVII), BuLi, Et₂O; CuCN; c) AcOH-THF-H₂O (2 : 1 : 1);
 d) Ph₃P=CH-CH=CH-CH₂-COOMe (Cl), THF-NMPA; e) LiOH, MeOH; HCl.

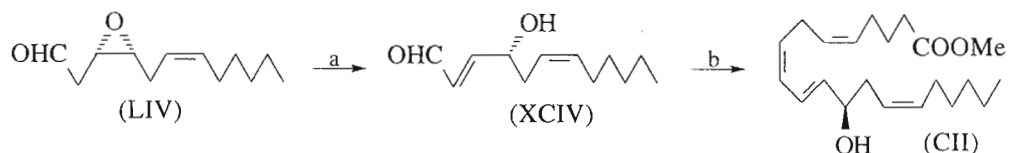
Схема 18.

нальной одностадийной процедуры. Исходным соединением в синтезе был метил-2-дезоксиксифуранозид (XCV) (схема 18).

Селективное алкилирование бис-тозилного производного (XCVI), катализируемое солями одновалентной меди, с последующим мягким кислотным гидролизом приводило к лактолу (XCVIII). Оригинальность метода заключалась в последующем одновременном раскрытии лактольного цикла и элиминировании тозилата с образованием альдегида (XCIV), *in situ* вступающего в конденсацию с илидом (CI).

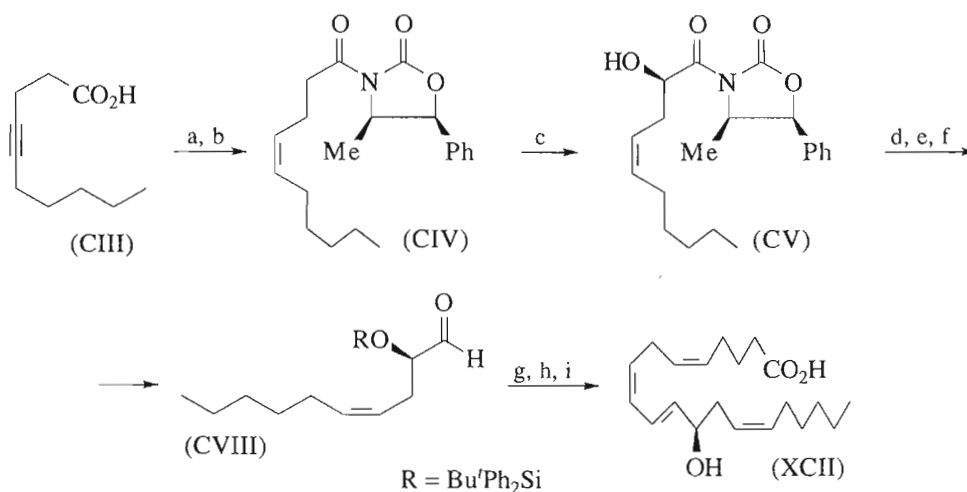
Другим примером использования исходного хирального синтона для построения альдегидного компонента (XCIV) является синтез на основе диметил-D-малата (XXXVI) [27] (см. схему 11A). При конденсации по Виттигу [13] эпоксиальдегида (L) с илидом (XLIII) было отмечено побочное образование (12R)-НЕТЕ. В связи с этим был предложен метод направленной изомеризации альдегида (L) в еналь (XCIV) и его последующей конденсации с илидом (XLIII) (схема 19).

Асимметрическое окисление хирального ацилоксазолидинона (CIV) для получения альде-



a) 1. SiO_2 , Et_2O ; 2. фильтрация; 3. хроматографическая очистка; b) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ (XLIII), THF-HMPA; NH_4OAc .

Схема 19.



a) борид никеля, H_2 ; b) 1. $(\text{COCl})_2$, 2. BuLi , (4*R*,5*S*)-(+)-4-метил-5-фенил-2-оксазолидинон, THF; c) NaNHDS , реагент Дэвиса, THF; d) $\text{Bu}^i\text{Ph}_2\text{SiCl}$, Im, DMF; e) LiBH_4 , циклогексен, Et_2O ; f) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N ; g) $\text{PhP}_3=\text{CHCHO}$ (CVI), CH_2Cl_2 ; h) NaNHDS , THF, $\text{IPh}_3\text{P}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ (CVII); i) Bu_4NF , THF.

Схема 20.

гидного компонента (CVIII) – силилированного аналога гидроксильдегида (XCIII), использовалось в работе [28]. Для этого 4-дециновую кислоту (CIII) гидрировали в присутствии бориды никеля в *Z*-олефин, из которого получали хиральный оксазолидинон (CIV). С помощью реактива Дэвиса [29] соединение (CIV) стереонаправленно с диастереомерным соотношением 98 : 2 окисляли в α -гидроксиацилоксазолидинон (CV), который затем превращали в алкоксиальдегид (CVIII) (схема 20).

2. БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ЦИТОХРОМ-Р-450-ЗАВИСИМЫХ МЕТАБОЛИТОВ АРАХИДОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Интерес к этой области исследований определяется не только физиологической важностью полиоксигенированных производных арахидоновой кислоты, но и широкой (биохимической, фармакологической, токсикологической и др.) значимостью ферментной системы цитохром Р-450.

Эпоксикислоты и соответствующие им дигидроксикислоты проявляют широкий спектр биологической активности: изменение тонуса сосудов [31–37]; ингибирование тока воды, вызываемого вазопрессинном [38]; стимуляция высвобождения пептидных гормонов в клетках эндокринной системы: соматостатина [39], инсулина [40], глюкагона, пролактина, вазопрессина, лютеинизирующего гормона и др. [41–43]; стимуляция продукции стероидных гормонов (кортизола) [44]; стимуляция высвобождения Ca^{2+} из микросом печени [45]; ингибирование активности РGH-синтазы и агрегации тромбоцитов [46, 47].

Данные о биологическом действии эпоксигенных метаболитов арахидоновой кислоты в различных органах и тканях (эксперименты проводились, как правило, *in vitro*) представлены в табл. 1.

Интерес к аллильному окислению арахидоновой кислоты, катализируемому цитохромом Р-450, обусловлен прежде всего стереонаправленным образованием (12*R*)-НЕТЕ, предпочтительным образованием ее в клетках кожи человека [49] и

Таблица 1. Биологическое действие эпоксигеназных сур-Р-450-зависимых метаболитов арахидоновой кислоты

| Соединение | Биологическое действие | Ссылка |
|---|---|--------|
| 14,15-ЕЕТ | Гипотензивное действие на вены и артерии крысы | 35 |
| (8S,9R)-ЕЕТ | Дозозависимое сосудосужающее действие в гломерулах и коре почки крысы | 31 |
| 5,6-ЕЕТ | Сосудорасширяющий эффект в изолированной хвостовой артерии крысы | 33 |
| 5,6-ЕЕТ | Расслабление мелких сосудов в тканях мозга <i>in vivo</i> | 32 |
| 5,6-ЕЕТ, 11,12-ЕЕТ, 14,15-ЕЕТ и соотв. DНЕТ | Ингибирование тока воды, вызванное вазопрессинном в мочевом пузыре жабы <i>in vitro</i> | 38 |
| 5,6-ЕЕТ, 5,6-DНЕТ | Высвобождение соматостатина из гипоталамического срединного бугорка <i>in vitro</i> | 39 |
| 5,6-ЕЕТ, 8,9-ЕЕТ, 11,12-ЕЕТ, 14,15-ЕЕТ | Стимуляция продукции кортизола из клеток коры надпочечников быка <i>in vitro</i> | 44 |
| 8,9-ЕЕТ, 14,15-ЕЕТ | Высвобождение глюкагона из панкреатических островков крысы <i>in vitro</i> | 40 |
| 5,6-ЕЕТ | Высвобождение инсулина из панкреатических островков крысы <i>in vitro</i> | 40 |
| 5,6-ЕЕТ | Высвобождение пролактина из клеток гипофиза | 41 |
| 5,6-ЕЕТ, 8,9-ЕЕТ, 11,12-ЕЕТ, 14,15-ЕЕТ | Высвобождение пептидных гормонов: лютеинизирующего гормона, окситоцина, вазопрессина, гормона роста | 42, 43 |
| 14,15-ЕЕТ | Дозозависимая активация гликогенфосфорилазы <i>a</i> в гепатоцитах крысы <i>in vitro</i> | 45 |
| 14,15-ЕЕТ | Ингибирование активности PGH-синтазы и агрегации тромбоцитов <i>in vitro</i> | 46, 47 |
| 11,12-ЕЕТ, 11,12-DНЕТ | Ингибирование Na ⁺ /K ⁺ -АТФ-азы <i>in vitro</i> | 48 |

Таблица 2. Биологическое действие продуктов аллильного и ω/ω-1-окисления арахидоновой кислоты цитохромом Р-450

| Соединение | Биологическое действие | Ссылка |
|---------------------------------------|---|------------------------------------|
| 19-ОН-АА, оба изомера | Сосудорасширяющее действие в кишечнике | 55 |
| 20-СООН-АА, 20-ОН-АА | Ингибирование Na ⁺ /K ⁺ -АТФ-азы Сосудосужающее действие | 55 56 |
| (19S)-ОН-АА, 19-ОН-АА, 20-ОН-АА | Стимулирование почечной Na ⁺ /K ⁺ -АТФ-азы Стимулирование Na ⁺ /K ⁺ -АТФ-азы в сосудах гладкой мускулатуры | 57 58 |
| (12R)-НЕТЕ | Ингибирование Na ⁺ /K ⁺ -АТФ-азы Понижение внутриглазного давления Медиатор аккумуляции нейтрофилов человека (нейтрофило-хемотаксическое действие при псориазе) Сосудорасширяющее действие при ожоге тканей Хемотаксическое и сосудорасширяющее действие в роговой оболочке эпителия | 52, 57 59 49, 51 54 60 |

при инкубации арахидоновой кислоты с микросомами роговицы глаза [50], увеличением ее образования при псориазе кожи [51], а также биологической активностью (12R)-НЕТЕ, связанной с ингибированием Na^+/K^+ -АТФ-азы [52], влиянием на активность ренина [53]; сосудорасширяющим действием (12R)-НЕТЕ при ожоговом повреждении тканей [54]. Данные о биологическом действии продуктов аллильного и ω/ω -1-окисления арахидоновой кислоты цитохромом P-450 приведены в табл. 2.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Needleman P., Turk J., Jakschik B.A. // *Annu. Rev. Biochem.* 1986. V. 55. P. 69–102.
- Варфоломеев С.Д., Мевх А.Т. Простагландины – низкомолекулярные биорегуляторы. М.: Изд-во МГУ, 1985.
- Демин П.М., Мягкова Г.И., Евстигнеева Р.П. // *Биоорганическая химия*. 1991. Т. 17. С. 900–920.
- Serhan C.N. // *Biochim. Biophys. Acta*. 1994. V. 1212. P. 1–25.
- Pace-Asciak C.R. // *Gen. Pharmacol.* 1993. V. 24. P. 805–810.
- Guengerich F.P. // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 1990. V. 25. P. 97–153.
- McGiff J.C. // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1991. V. 31. P. 339–369.
- Capdevila J., Falck J.R., Estabrook R.W. // *FASEB J.* 1992. V. 6. P. 731–376.
- Oliw E.H., Bylund J., Herman C. // *Lipids*. 1996. V. 31. P. 1003–1021.
- Yadav J.S., Yadapalli P. // *Tetrahedron Lett.* 1994. V. 35. P. 641–644.
- Yeola S.N., Saleh S.A., Brash A.R., Prakash Ch., Taber D.F., Blair I.A. // *J. Org. Chem.* 1996. V. 61. P. 838–841.
- Moustakis C.A., Viala J., Capdevila J.H. // *J. Am. Chem. Soc.* 1985. V. 107. P. 5283–5285.
- Mosset P., Yadagiri P., Lumin S., Capdevila J., Falck J.R. // *Tetrahedron Lett.* 1986. V. 27. P. 6035–6038.
- Пивницкий К.К. // *Журн. Всесоюз. хим. о-ва им. Д.И. Менделеева*. 1991. Т. XXXVI. С. 418–422.
- Мягкова Г.И., Евстигнеева Р.П. // *Журн. Всесоюз. хим. о-ва им. Д.И. Менделеева*. 1991. Т. XXXVI. С. 411–417.
- Ennis M., Baze M.E. // *Tetrahedron Lett.* 1986. V. 27. P. 6031–6034.
- Райфельд Ю.Е., Вайсман А.М. // *Успехи химии*. 1992. Т. 60. С. 241–284.
- Corey E.J., Niwa H., Falck J.R. // *J. Am. Chem. Soc.* 1979. V. 101. P. 1586–1587.
- Corey E.J., Albright J.O., Barton A.E., Hashimoto S. // *J. Am. Chem. Soc.* 1980. V. 102. P. 1435–1436.
- Corey E.J., Marfot A., Falck J.R., Albright J.O. // *J. Am. Chem. Soc.* 1980. V. 102. P. 1433–1435.
- Falck J.R., Manna S. // *Tetrahedron Lett.* 1982. V. 23. P. 1755–1756.
- Falck J.R., Manna S., Capdevila J.H. // *Tetrahedron Lett.* 1984. V. 25. P. 2443–2446.
- Falck J.R., Manna S., Siddhanta A.K., Capdevila J.H., Buynak J.D. // *Tetrahedron Lett.* 1983. V. 24. P. 5715–5718.
- Manna S., Falck J.R., Chacos N., Capdevila J.H. // *Tetrahedron Lett.* 1983. V. 24. P. 33–36.
- Manna S., Viala J., Yadagiri J., Falck J.R. // *Tetrahedron Lett.* 1986. V. 27. P. 2679–2682.
- Lumin S., Falck J.R., Schwartzman M.L. // *Tetrahedron Lett.* 1991. V. 32. P. 2315–2318.
- Yadagiri P., Lumin S., Mosset P., Capdevila J., Falck J.R. // *Tetrahedron Lett.* 1986. V. 27. P. 6039–6040.
- Djuric S.W., Myashiro J.M., Penning T.D. // *Tetrahedron Lett.* 1988. V. 29. P. 3459–3462.
- Davis F.A., Stringer O.D. // *J. Org. Chem.* 1982. V. 47. P. 1774–1775.
- Mitsunobu O. // *Synthesis*. 1981. P. 1–28.
- Katoh T., Takahashi K., Capdevila J.H., Karara A., Falck J.R., Jacobson H., Badr K.F. // *Am. J. Physiol.* 1991. V. 261. Pt. 2. P. F578–580.
- Ellis E.F., Police R.J., Yancey L., McKinney J.S., Amruthesh S.C. // *Am. J. Physiol.* 1990. V. 259. P. H1171–H1177.
- Carroll M.A., Garcia M.P., Falck J.R., McGiff J.C. // *Circ. Res.* 1990. V. 67. P. 1082–1088.
- Imig J.L., Falck J.R., Gebremedhin D., Harder D.R., Roman R.J. // *Hypertension*. 1993. V. 22(3). P. 357–364.
- Lin W.-K., Falck J.R., Wong P.Y.-K. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1990. V. 167. P. 977–981.
- Carroll M.A., Schwartzman M.L., Capdevila J., Falck J.R., McGiff J.C. // *Eur. J. Pharmacol.* 1987. V. 138. P. 281–283.
- VanRollins M., Kochanek P.M., Evans R.N., Schiding J.K., Nemoto E.M. // *Biochim. Biophys. Acta*. 1995. V. 1256. P. 263–274.
- Schlondorff D., Petty E., Oates J.A., Jacoby M., Levine D. // *Am. J. Physiol.* 1987. V. 253. P. F464–F470.
- Capdevila J., Chacos N., Falck J.R., Manna S., Negrovilar A., Ojeda S.R. // *Endocrinology*. 1983. V. 113. P. 421–423.
- Falck J.R., Manna S., Moltz J., Chacos N., Capdevila J.H. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1983. V. 114. P. 743–749.
- Cashman J.R., Hanks D., Weiner R.I. // *Neuroendocrinology*. 1987. V. 46. P. 246–251.
- Capdevila J.H., Shyder J.D., Falck J.R. // *Microsomes and Drug Oxidations* / Eds A.R. Boobis, J. Caldwell. L.: Taylor & Francis, 1985. P. 84–94.
- Snyder G., Lattanzio L., Yadagiri P., Falck J.R., Capdevila J.H. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1986. V. 139. P. 1188–1194.
- Nishimura M., Hirai A., Omura M., Tamura Y., Yoshida Y., Yoshida S. // *Prostaglandins*. 1989. V. 38. P. 413–430.
- Yoshida S., Hirai A., Tamura Y., Yoshida S. // *Arch. Biochem. Biophys.* 1990. V. 280. P. 346–351.

46. Fitzpatrick F., Ennis M., Baze M., Wynalda M., McGee J., Liggett W. // *J. Biol. Chem.* 1986. V. 261. P. 15334–15338.
47. Pfister S.L., Falck J., Campbell W.B. // *Am. J. Physiol.* 1991. V. 261. Pt. 2. P. H843–H852.
48. McGiff J.C., Carroll M.A. // *Adv. Prost. Tromb. Leu. Res.* / Eds B. Samuelson, Y.-K. Wong. N.Y.: Raven Press, 1989. V. 19. P. 34–41.
49. Wollard P.M., Cunningham F.M., Murphy J.M., Camp R.D.R., Dunn F.F., Greaves M.W. // *Prostaglandins.* 1989. V. 38. P. 465–471.
50. Davis K.L., Dunn M.W., Schwartzman M.L. // *Curr. Eye. Res.* 1990. V. 9. P. 661–668.
51. Wollard P.M. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1986. V. 136. P. 169–176.
52. Masferrer J.L., Rios A.P., Schwartzman M.L. // *Biochem. Pharmacol.* 1990. V. 39. P. 1971–1974.
53. Quilley C.P., McGiff J.C. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1990. V. 254. P. 774–780.
54. Proctor K., Shatkin S., Kaminski P.M., Falck J.R., Capdevila J.H. // *Circulation.* 1988. V. 77. P. 1185–1196.
55. Carroll M.A., Sala A., Dunn C.E., McGiff J.C., Murphy R.C. // *J. Biol. Chem.* 1991. V. 266. P. 12306–12313.
56. Escalante B., Omata K., Sessa W., Lee S.G., Falck J.R., Laniado-Schwartzman M. // *Eur. J. Pharmacol.* 1993. V. 235. P. 1–7.
57. Escalante B., Falck J., Yadagiri P., Sun L., Laniado-Schwartzman M. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1988. V. 152. P. 1269–1274.
58. Escalante B., Sessa W.C., Falck J., Yadagiri P., Schwartzman M.L. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1990. V. 16. P. 438–443.
59. Masferrer J.L., Dunn M.W., Schwartzman M.L. // *Invest. Ophthalmol. Visual. Sci.* 1990. V. 31. P. 533–538.
60. Murphy R.S., Falck J.R., Lumin S., Yadagiri P., Zirrolli J., Balazy M., Masferrer J., Schwartzman M.L. // *J. Biol. Chem.* 1988. V. 263. P. 17197–17202.

Chemical Synthesis of Cytochrome P-450-dependent Metabolites of Arachidonic Acid

I. V. Ivanov, N. V. Groza, D. M. Kochev, and G. I. Myagkova

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

Approaches to the chemical synthesis of cytochrome-P-450-dependent metabolites of arachidonic acid and the biological role of novel metabolites in the arachidonic acid cascade are discussed.

Key words: cytochrome P-450, arachidonic acid, eicosanoids, epoxygenase, ω -oxidation, hydroxyeicosatetraenoic acids