



УДК 547.462.5.087

## СИНТЕЗ ДИКАРБОНОВЫХ ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ КИСЛОТ. II\*. ХИМИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ ДИЕНОВЫХ КИСЛОТ С РАЗЛИЧНОЙ ДЛИНОЙ УГЛЕВОДОРОДНОЙ ЦЕПИ

© 1998 г. И. В. Иванов<sup>#</sup>, Н. В. Гроза, Х. Кюн\*, Г. И. Мягкова*Московская государственная академия тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова,  
117571, Москва, просп. Вернадского, 86;**\* Институт биохимии, медицинский факультет Университета им. Гумбольдта, Берлин*

Поступила в редакцию 11.11.97 г. Принята к печати 15.01.98 г.

Синтезированы ранее не описанные диендикарбоновые кислоты с различной длиной углеводородной цепи ( $C_{17:2}$ ,  $C_{19:2}$ ,  $C_{20:2}$ ). Синтез осуществлен через диацетилендикарбоновые кислоты, которые, в свою очередь, получены реакцией кросс-сочетания терминальных ацетиленовых синтонов и пропаргильных бромидов в условиях купрокатализа.

*Ключевые слова:* дикарбоновые полиеновые кислоты, диацетилендикарбоновые кислоты,  $\omega$ -бром-ацетиленовые кислоты, терминальные ацетиленовые кислоты, кросс-сочетание.

Для 15-липоксигеназ млекопитающих характерна довольно широкая субстратная специфичность. Они катализируют окисление как свободных полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), так и кислот, входящих в состав мембранных липидных комплексов. Имеются данные о том, что 15-липоксигеназы млекопитающих участвуют в патогенезе атеросклероза [2]. Несмотря на широкую субстратную специфичность 15-липоксигеназ, структурные особенности ферментов, объясняющие подобное поведение, не полностью ясны. В соответствии с предложенной моделью активного центра 15-липоксигеназ "гидрофобный хвост" молекулы ПНЖК локализуется в так называемом неполярном субстратсвязывающем кармане фермента [3], образованном остатками Phe353 [4]; Ile417, Met418 [5]. Находящийся вблизи этого кармана Arg402, по-видимому, взаимодействует с карбоксильной группой субстрата [5]. Однако образование (5S,15S)-DiHETE из метилового эфира 15(S)-HETE под действием 15-липоксигеназ не может быть объяснено этой моделью [3]. В данном случае полярная гидроксигруппа при C15, вероятно, препятствует гидрофобному взаимодействию углеводородного хвоста молекулы 15-HETE с гидрофобными аминокислотными остатками субстратсвязывающего кармана и вызывает обратную ориентацию субстрата, когда в гидро-

фобном кармане располагается его метоксикарбонильная цепь.

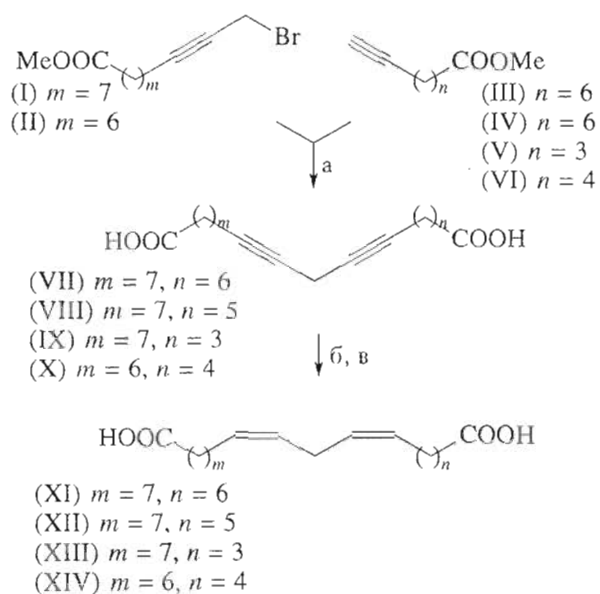
С целью подтверждения этой гипотезы и изучения механизмов фермент-субстратного связывания 15-липоксигеназ млекопитающих нами ранее была синтезирована серия региоизомерных по двойным связям октадекадиен-1,18-диовых кислот [1]. Наши предварительные биохимические исследования с использованием синтезированных соединений показали необходимость получения и изучения субстратов с более длинной (или более короткой) углеводородной цепью ( $C_{17:2}$ ,  $C_{19:2}$ ,  $C_{20:2}$ ).

Основываясь на методе [1], реакцией кросс-сочетания терминальных ацетиленовых кислот (III)–(VI) с пропаргильными бромидами (I) и (II) в условиях образования медьорганических комплексов терминальных ацетиленов и пропаргильных иодидов *in situ* мы синтезировали диендикарбоновые кислоты (VII)–(X) (схема). Структура полученных соединений подтверждена данными <sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопии, которые приведены в табл. 1. Диендикарбоновые кислоты (XI)–(XIV) были получены каталитическим гидрированием метиловых эфиров их ацетиленовых предшественников (VII)–(X) на катализаторе Линдлара, дополнительно отравленном хинолином. В электронных спектрах синтезированных соединений мы не обнаружили максимумов поглощения при 230–240 нм, характерных для сопряженных диеновых группировок. Это свидетельствовало об отсутствии продуктов изомеризации двойных связей в ходе синтеза. Диендикарбоновые кислоты (XI)–(XIV) были получены с выходами ~80% и охарактеризованы масс-спектрами, в которых

\* Сообщение 1 см. [1].

Сокращения: HETE – гидроксизйкозатетраеновые кислоты, DiHETE – дигидроксизйкозатетраеновые кислоты.

<sup>#</sup> Автор для переписки.



а – CuI, NaI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF; б – CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>;  
 в – 1) H<sub>2</sub>, катализатор Линдлара; 2) NaOH, MeOH/H<sub>2</sub>O.

Схема.

массы молекулярных ионов соединений (XI)–(XVI) соответствовали ожидаемым, а также <sup>1</sup>H-ЯМР-спектрами (табл. 2). В <sup>1</sup>H-ЯМР-спектрах всех синтезированных диендикарбоновых кислот (XI)–(XIV) олефиновые протоны резонировали при 5.3-5.4 м.д. и форма их сигналов была одинаковой. Общая ширина этих недостаточно разрешенных сигналов не превышала 15-20 Гц, и другие сигналы в области олефиновых протонов отсутствовали. Эти данные свидетельствуют о том, что константы спин-спинового взаимодействия олефиновых протонов не превышают 6-7 Гц и, следовательно, образовавшиеся двойные связи имеют Z-конфигурацию.

Полученные соединения (XI)–(XIV) предполагается использовать для изучения фермент-субстратного связывания 15-липоксигеназ млекопитающих. Результаты этих исследований будут опубликованы отдельно.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтезы соединений (VII)–(X) проводили в атмосфере сухого аргона. Для ТСХ полученных соединений применяли силуфол UV-254 (Chemapol) (обнаружение – 2% спиртовым раствором фосфорномолибденовой кислоты), для ТСХ соединений (XI)–(XIV) использовали пластинки RP-18F<sub>254S</sub> (Merck). Колоночную хроматографию проводили на силикагеле 100/160 мкм (Chemapol). <sup>1</sup>H-ЯМР-спектры регистрировали на спектрометре Bruker WM-250 (ФРГ) в CDCl<sub>3</sub> с тетраметилсиланом в качестве внутреннего стандарта при 200 МГц. Химические сдвиги приведены в миллионных долях (м.д.), значения констант спин-спинового взаимодействия – в герцах. Масс-спектры соединений (XI)–(XIV) регистрировали на времяпролетном плазменно-десорбционном масс-спектрометре (МСБХ, Украина) с ускоряющим напряжением

Таблица 1. Характеристика синтезированных диендикарбоновых кислот (VIII)–(X)

Продукт	Исходные соединения	Выход, %	Т.пл., °С	<sup>1</sup> H-ЯМР-спектр, δ, м.д.
(VII)	(I) + (III)	81	80–82	1.35–1.55 (18H, м, CH <sub>2</sub> ), 2.12 (4H, м, 7, 13-CH <sub>2</sub> ), 2.34 (4H, т, J 7, 2, 19-CH <sub>2</sub> ), 3.09 (2H, м, 10-CH <sub>2</sub> )
(VIII)	(I) + (IV)	83	78–80	1.35–1.66 (16H, м, CH <sub>2</sub> ), 2.17 (4H, м, 6, 12-CH <sub>2</sub> ), 2.35 (4H, м, 2, 18-CH <sub>2</sub> ), 3.11 (2H, м, 9-CH <sub>2</sub> )
(IX)	(I) + (V)	80	93–94	1.31 (8H, м, CH <sub>2</sub> ), 1.63 (2H, м, 15-CH <sub>2</sub> ), 1.82 (2H, м, 3-CH <sub>2</sub> ), 2.12 (2H, м, 10-CH <sub>2</sub> ), 2.24 (2H, м, 4-CH <sub>2</sub> ), 2.32 (2H, т, J 7, 16-CH <sub>2</sub> ), 2.47 (4H, т, J 7, 2-CH <sub>2</sub> ), 3.07 (2H, м, 7-CH <sub>2</sub> )
(X)	(II) + (VI)	82	78–79	1.5 (12H, м, CH <sub>2</sub> ), 2.15 (4H, м, 5, 11-CH <sub>2</sub> ), 2.35 (4H, м, 2, 16-CH <sub>2</sub> ), 3.06 (2H, м, 8-CH <sub>2</sub> )

Таблица 2. Характеристика синтезированных диендикарбоновых кислот (XI)–(XIV)

Продукт	Исходные соединения	Выход, %	Масс-спектр, $[M-H]^+$ , $m/z$	$^1H$ -ЯМР-спектр, $\delta$ , м.д.	ГХ-анализ, %
(XI)	(VII)	81	337	1.32 (14H, м, $CH_2$ ), 1.61 (4H, м, 3,18- $CH_2$ ), 2.03 (4H, м, 7,13- $CH_2$ ), 2.34 (4H, т, 17,2,19- $CH_2$ ), 2.75 (2H, м, 10- $CH_2$ ), 5.34 (4H, м, Z- $CH=CH$ )	99.8
(XII)	(VIII)	81	323	1.31 (12H, м, $CH_2$ ), 1.61 (4H, м, 3,17- $CH_2$ ), 2.05 (4H, м, 6,12- $CH_2$ ), 2.35 (4H, т, 17,2,18- $CH_2$ ), 2.74 (2H, м, 9- $CH_2$ ), 5.40 (4H, м, Z- $CH=CH$ )	99.8
(XIII)	(IX)	79	295	1.31 (8H, м, $CH_2$ ), 1.69 (4H, м, 3,15- $CH_2$ ), 2.09 (4H, м, 4,10- $CH_2$ ), 2.38 (4H, м, 2,16- $CH_2$ ), 2.76 (2H, м, 7- $CH_2$ ), 5.37 (4H, м, Z- $CH=CH$ )	99.9
(XIV)	(X)	80	295	1.32 (8H, м, $CH_2$ ), 1.65 (4H, м, 3,15- $CH_2$ ), 2.05 (4H, м, 5,11- $CH_2$ ), 2.35 (4H, м, 2,16- $CH_2$ ), 2.75 (2H, м, 8- $CH_2$ ), 5.32 (4H, м, Z- $CH=CH$ )	99.7

–20 кВ. ГХ соединений (XI)–(XIV) 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 мл/мин, водорода – 40, воздуха – 300 мл/мин, температура испарителя 260°C, детектора 280°C, колонки 240°C. ВЭЖХ соединений (XI)–(XIV) проводили на приборе Shimadzu LC-6A (Япония) с системой детекции Hewlett–Packard 1040A на колонке (10 × 250 мм) Silasorb C<sub>18</sub> при элюции системой метанол–вода–уксусная кислота (85 : 15 : 0.1) и скорости элюента 10 мл/мин. Электронные спектры соединений (XI)–(XIV) регистрировали на спектрофотометре Shimadzu UV-160A. 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, Германия).

Исходные соединения были получены как описано в литературе: (I) и (II) – [1], (III) – [6], (IV) – [7], (V) – [8], (VI) – [9].

**Диендикарбоновые кислоты (VII)–(X). Общая методика.** К суспензии предварительно осушенных и измельченных солей 11.75 ммоль CuI, 11.75 ммоль NaI и 8.81 ммоль K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в 15 мл сухого DMF в токе аргона прибавляли 5.87 ммоль бромида (I), (II) в 3 мл сухого DMF и 6.45 ммоль метилового эфира  $\omega$ -ацетиленовой кислоты (III)–(VI). Реакционную смесь оставляли на ночь при перемешивании, разлагали 0.4 л насыщенного водного раствора NH<sub>4</sub>Cl, экстрагировали эфиром (5 × 60 мл), объединенные эфирные экстракты промывали 5% водным раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, водой, насыщенным водным NaCl (1 × 100 мл), сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель упаривали, остаток хроматографи-

ровали на колонке с силикагелем (элюент – эфир–гексан, 1 : 3). Полученный продукт растворяли в 50 мл MeOH и омыляли 20 мл 5% водного раствора NaOH в токе аргона 1 ч при комнатной температуре. После удаления растворителя остаток экстрагировали эфиром (1 × 50 мл). Водный слой отделяли, подкисляли 1 н. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 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 гексана с добавлением CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Выход полученных соединений, температуры плавления и данные  $^1H$ -ЯМР-спектроскопии приведены в табл. 1.

**(Z,Z)-Диендикарбоновые кислоты (XI)–(XVI).** Метиловый эфир, полученный обработкой 100 мг кислоты (VII)–(X) диазометаном с последующей фильтрацией на силикагеле (элюент – эфир–гексан, 1 : 2), растворяли в 3 мл бензола и прибавляли к насыщенной водородом суспензии 95 мг катализатора Линдлара в 4 мл бензола, содержащей 95 мкл хинолина, после чего гидрировали при 7°C до полного прекращения поглощения водорода. Катализатор отфильтровывали, фильтрат упаривали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя смесью эфир–гексан, 1 : 4. Выделенный продукт подвергали дополнительной очистке с помощью препаративной ВЭЖХ и затем омыляли раствором 0.20 г NaOH в 4 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель упаривали, продукт очищали на колонке с силикагелем (элюент – эфир–гексан, 1 : 1). Выход полученных соединений и спектральные данные приведены в табл. 2.

Авторы выражают благодарность Российскому фонду фундаментальных исследований (грант

№ 96-03-327-68a), при поддержке которого была выполнена данная работа.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Иванов И.В., Гроза Н.В., Мальченко Г.М., Мягкова Г., Шева Т. // Биоорган. химия. 1997. Т. 23. С. 519–525.
2. Sloane D.L., Sigal E. // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1994. V. 744. P. 96–106.
3. Lehman W.D. // Free Radic. Biol. Med. 1994. V. 16. P. 241–253.
4. Bongraber S., Kuban R.J., Anton M., Kühn H. // J. Mol. Biol. 1996. V. 264. P. 1145–1153.
5. Gan Q.-F., Browner M.F., Sloane D.L., Sigal E. // J. Biol. Chem. 1996. V. 271. P. 25412–25418.
6. Wotiz J.H., Vico S.N. // J. Org. Chem. 1955. № 20. P. 210–213.
7. Newman M.S., Wotiz J.H. // J. Am. Chem. Soc. 1949. № 71. P. 1292–1297.
8. Иванов И.В., Гроза Н.В., Мнакина Е.Е., Мягкова Г.И. // Биоорган. химия. 1995. Т. 21. С. 802–805.
9. Bohlman F., Inhoffen E., Herbst P. // Chem. Ber. 1957. № 90. P. 1661–1666.

## The Synthesis of Polyunsaturated Dicarboxylic Acids.

## II. Chemical Synthesis of Dienoic Acids with Various Hydrocarbon Lengths

I. V. Ivanov<sup>#</sup>, N. V. Groza, H. Kühn, and G. I. Myagkova

Lomonosov State Academy of Fine Chemical Technology, pr. Vernadskogo 86, Moscow, 117571 Russia  
Institute of Biochemistry, University Klinik (Charité), Humboldt University, Berlin

Novel dienedicarboxylic acids with hydrocarbon chains of various lengths (C<sub>17:2</sub>, C<sub>19:2</sub>, and C<sub>20:2</sub>) were synthesized via the corresponding diynedioic acids. These intermediates were in turn obtained by the cross-coupling reaction of terminal acetylenic synthones with propargyl bromides under copper catalysis.

*Key words:* polyenedioic acids, diynedioic acids, ω-bromoacetylenic acids, terminal acetylenic acids, cross-coupling

<sup>#</sup> To whom correspondence should be addressed.