



УДК 547.39:577.175.8.07

СИНТЕЗ *цис, цис, цис*-8, 11, 14-ЭЙКОЗАТРИЕНОВОЙ,
[³H] ДИГОМО- γ -ЛИНОЛЕНОВОЙ КИСЛОТЫ И ИХ ПРЕВРАЩЕНИЕ
В ПРОСТАГЛАНДИНЫ E₁, F_{1 α} , [³H]-E₁, [³H]-F_{1 α}

Якушева Л. А., Мягкова Г. И., Бордюкова О. О.,
Евстигнева Р. П.

Московский институт тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова

Исследованы пути синтеза *цис, цис, цис*-8,11,14-эйкозатриеновой (дигомо- γ -линоленовой) кислоты с использованием ацетиленов и его доступных производных. Осуществлен синтез дигомо- γ -линоленовой кислоты и ее меченого тритием аналога, на основе которых ферментативным методом получены простагландины E₁, F_{1 α} и их меченые аналоги.

Большой интерес к полиеновым кислотам состава C₂₀ обусловлен тем, что они являются не только структурными компонентами липидов клеточных мембран, но и биологическими предшественниками простагландинов — природных биорегуляторов, выполняющих важные функции в метаболизме и представляющих собой потенциальные лекарственные препараты для целей медицины и сельского хозяйства.

Один из путей получения простагландинов — окислительная циклизация полиеновых кислот с помощью полиферментного комплекса простагландинсинтазы. В связи с этим весьма актуальна разработка препаративных путей синтеза полиеновых кислот.

Задача данной работы, продолжающей многолетние исследования по синтезу полиеновых кислот [1], — создание удобного пути синтеза дигомо- γ -линоленовой (*цис,цис,цис*-8,11,14-эйкозатриеновой) кислоты (Ia) — биопредшественника простагландинов E₁ и F_{1 α} .

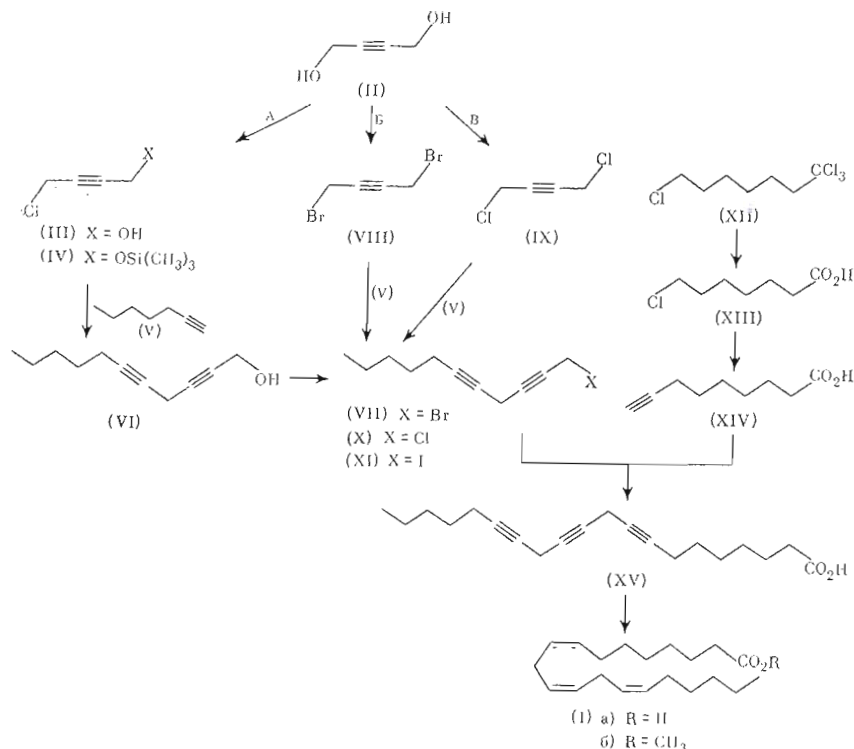
Весьма малые количества дигомо- γ -линоленовой кислоты в природных источниках [2] затрудняют ее выделение, известный же способ синтеза [3] многостадийен и базируется на труднодоступном химическом сырье.

Нами разработан путь синтеза дигомо- γ -линоленовой кислоты, основанный на использовании ацетиленов и его производных (см. схему).

Построение углеводородной ненасыщенной цепи ацетиленового предшественника дигомо- γ -линоленовой кислоты, 8,11,14-эйкозатриеновой кислоты (XV), осуществлено методом алкилирования по этинильному водороду ацетиленовых производных: гептина (V) моно- (III), (IV) и дигалогидными бутинами (VIII), (IX), и нониновой кислоты (XIV) галогидными алкадинами (VII), (X), (XI).

Этим же методом на основе ацетиленов получены и основные исходные компоненты синтеза — гептин (V) и 8-нониновая кислота (XIV). Однако вместо традиционно используемых ацетиленидов натрия в синтезе 8-нониновой кислоты (XIV) нами применялся комплекс ацетиленидлитий — этилендиамин [4], что позволило в отличие от известных синтезов [1, 5] алкилировать ацетилен более устойчивой 7-хлоргептановой кислотой (XIII), легко получаемой омылением 1,1,1,7-тетрахлоргептана (XII) [6].

В качестве алкилирующих компонентов для гептина (V) были исследованы пропаргильные галогениды: 4-хлор-2-бутин-1-ол (III), 1,4-дихлор-2-бутин (IX) и 1,4-дибром-2-бутин (VIII), синтезированные на основе доступного 2-бутин-1,4-диола (II). 4-Хлор-2-бутин-1-ол (III) был получен по методу [7], а 1,4-дихлор-2-бутин (IX) по методу [8]. Синтез 1,4-дибром-2-бутина (VIII) реакцией бутиндиола (II) с трехбромистым фосфором [8] в присутствии пиридина идет с относительно низкими выходами (52—62%), очевидно, за счет образования алленов (в ИК-спектре неочищенно-



до продукта присутствует полоса поглощения при $1950-1970 \text{ см}^{-1}$) и других примесей. Используя в качестве бромлирующего агента дибромид трифенилфосфина, мы значительно повысили выход (до 93%) и чистоту 1,4-дибром-2-бутина (VIII).

Алкилирование 1-гептина (V) 4-хлор-2-бутином (III) [9] проходит с нестабильными выходами (40–70%). Во избежание протекания побочных реакций по свободной гидроксильной группе в 4-хлор-2-бутин-1-оле (III) мы осуществили ее защиту триметилсилильной группой. 1-Триметилсилилокси-4-хлор-2-бутин (IV) относительно устойчив в условиях проведения реакции алкилирования гептина, хорошо растворим в тетрагидрофуране (ТГФ). Разложение реакционной массы соляной кислотой приводит к количественному удалению защитной группы в диоле (VI). Использование силильного производного (IV) при алкилировании 1-гептина (V) позволяет стабилизировать и несколько увеличить выход 2,5-ундекадиин-1-ола (VI). Реакция последнего с трехбромистым фосфором дает 1-бром-2,5-ундекадиин (VII) [9] с общим выходом на исходный бутиндиол (II) 28,6%.

Конденсация гептина (V) с дибромбутином (VIII) идет с довольно низким выходом (~45%), что связано с протеканием побочных реакций, приводящих к образованию высокомолекулярных соединений, однако общий выход 1-бром-2,5-ундекадиина (VII) по пути Б составляет 40%, что в 1,6 раза больше, чем по схеме А.

Нами исследована реакция гептина (V) с 1,4-дихлор-2-бутином (IX). Оптимизация данного процесса дала возможность значительно сократить количество реагентов и увеличить выход 1-хлор-2,5-ундекадиина (X) с 42,1 [10] до 61,0%. На основе полученного 1-хлор-2,5-ундекадиина (X) был синтезирован 1-иод-2,5-ундекадиин (XI).

Пропаргильные галогениды 1-хлор-, 1-бром- и 1-иод-2,5-ундекадиины (VII), (X), (XI) были исследованы в реакции алкилирования 8-нопиновой кислоты (XIV) (в виде ее диметилбромпроизводного), в ходе которой образуется 8,11,14-эйкозатриеновая кислота (XV).

Реакционная способность галоидундекадиенов (VII), (X), (XI) к алкилированию по этилфильному водороду 8-нопиновой кислоты увеличива-

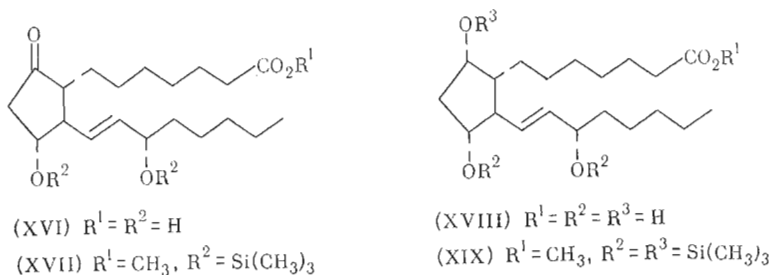
ется в ряду хлор- < бром- < иодундекадин; выходы 8,11,14-эйкозатрипной кислоты (XV) в этом ряду равны 10–12, 48, 54% соответственно. Ранее [11] нами была показана взаимосвязь между активностью галоидалкинов (VII), (X), (XI) в реакциях замещения и величиной химического сдвига их α -углеродного атома в спектрах ^{13}C -ЯМР.

Таким образом, наиболее приемлемыми в препаративном отношении способами синтеза ацетиленового предшественника дигомс- γ -линоленовой кислоты являются способы, реализуемые по схемам Б и В, протекающие с достаточно высокими общими выходами (22 и 27% соответственно, считая на исходный бутиндиол (II)).

Гидрированием 8,11,14-эйкозатрипной кислоты (XV) над катализатором Линдлара с последующей хроматографической очисткой в виде метилового эфира и омылением получена *цис,цис,цис*-8,11,14-эйкозатриеновая кислота (Ia) с выходом 23% на исходный 1,4-бутиндиол (II).

Используя смесь трития и водорода (радиоактивность 0,33 ККи/л) для восстановления трипной кислоты (XV), мы получили [^3H]дигомо- γ -линоленовую кислоту с уд. акт. 11 мКи/ммоль.

Структура всех полученных веществ подтверждена данными ИК- и ЯМР-спектроскопии ^1H и ^{13}C . Синтезируемая дигомо- γ -линоленовая кислота по физико-химическим константам и данным ГЯХ идентична выделенной нами из природных источников.



Синтезированные таким образом дигомо- γ -линоленовая кислота (Ia) и ее меченый аналог были использованы для получения простагландинов (XVI), (XVIII). Ферментативный синтез простагландинов осуществляли с использованием простагландинсинтазы, выделенной из пузырьковых желез баранов в виде микросом [12], в присутствии адреналина и восстановленного глутатиона (для простагландинов типа E) или адреналина и липоевой кислоты (для простагландинов типа F) в соответствии с разработанным нами процессом. Структура полученных простагландинов подтверждена данными масс-спектрометрии их метиловых эфиров триметилсилильных производных (XVII), (XIX). Меченые простагландины имели уд. акт. 6,6 мКи/ммоль для [^3H]простагландина E, и 6,2 мКи/ммоль для [^3H]простагландина F_{1 α} .

Экспериментальная часть

Синтезы соединений (Iб), (VI)–(XI), (XIV), (XV) проводили в атмосфере сухого аргона. Хроматографию в тонком слое (ТСХ) осуществляли на силуфоле UV254 (ЧССР) с использованием систем петролейный эфир – эфир (6 : 4) для соединений (Ia), (Iб); хлороформ – метанол – уксусная кислота – вода (90 : 6 : 1 : 0,75) и бензол – диоксан – уксусная кислота (20 : 20 : 1) для соединений (XVI), (XVIII). Вещества на хроматограммах обнаруживали опрыскиванием 2% спиртовым раствором фосфорномолибденовой кислоты с последующим нагреванием при 100–120° С. Для хроматографии на колонках применяли силикагель Л 100/160.

УФ-спектры регистрировали на приборе «Hitachi EPS-3T» (Япония), ИК-спектры – на спектрометре «Perkin-Elmer 257» в пленке, спектры ЯМР – на спектрометре «Bruker WP-60» (ФРГ) в CDCl_3 с тетраметилсиланом в качестве внутреннего стандарта (^3H -ЯМР при 60 МГц, ^{13}C -ЯМР при 15,08 МГц). Масс-спектры снимали на хроматомасс-спектрометре

ЛКВ-2091 (Швеция) при энергии ионизирующих электронов 22,5 эВ, стеклянная колонка (150 см×2 мм), заполненная Gas-Chrom Q (100–120 меш) с 1% SE-30, скорость течения 30 мл/мин, температура колонки 200→300°С (10°С/мин). ГЖХ осуществляли на хроматографе «Chrom-4» (ЧССР), снабженном стальной колонкой (200 см×2 мм), заполненной 10% полиэтиленгликольдипирилатом на хромосорбе W AW-DMCS; температура 180 и 200°С, газ-носитель — гелий (20–30 мл/мин) для соединений (I)–(XV); на хроматографе «Hewlett-Packard 7610A» (США) со стеклянной колонкой (200 см×2 мм), заполненной 0,5% Apieson L на Chromosorb G (80–100 меш), температура колонки 230°С, газ-носитель — азот (20 мл/мин) для производных простагландинов, полученных из соединений (XVI), (XVIII) после их триметилсилилирования. Для ГЖХ соединений (I)–(XV) и масс-спектрометрии простагландинов (XVI), (XVIII) карбоксильные группы соединений метилировали обработкой 0,1–0,2 мг образца избытком диазометана, а гидроксильные группы силилировали обработкой 0,1–0,2 мг образца 0,1 мл смеси гексаметилдисилазан — триметилхлорсилан — пиридин (3:1:3) в течение 1 ч при 20°С. Для ГЖХ производных простагландинов 0,1 мг образца обрабатывали 0,075 мл смеси бистриметилсилилтрифторацетамид — триметилсилилимидазол — пиперидин, 1:1:1, в течение 1 ч при 60°С для простагландина (XVI) и при 20°С для простагландина (XVIII).

Радиоактивность меченых соединений измерялась на жидкостном сцинтилляционном счетчике «Mark II» (Searle, США) в диоксановом сцинтилляторе.

1-Триметилсилилокси-4-хлор-2-бутин (IV). а) К раствору 8,0 г 4-хлор-2-бутин-1-ола (III) в 40 мл эфира и 11,0 мл пиридина при 0–5°С прибавляли 10,0 мл триметилхлорсилана. Реакционную массу перемешивали 1 ч при 20–25°С, отделяли осадок, фильтрат перегоняли. Выход 12,5 г (92,0%), т. кип. 90,5–91,5°С (12 мм рт. ст.). ИК-спектр (ν , см⁻¹): 2300 (C≡C), 1090 (SiO), 1260 (Si(CH₃)₃), 700 (CCl).

б) К 2,5 г 4-хлор-2-бутин-1-ола (III) прибавляли 4,2 мл триметилсилилимидазола (n_D^{20} 1,4764, т. кип. 123–124°С (20 мм рт. ст.)), перемешивали 30 мин, отделяли осадок, промывали бензолом, фильтрат перегоняли. Выход 3,8 г (89,0%), т. кип. 80–81°С (10 мм рт. ст.). Образцы, синтезированные по методам а и б, идентичны по спектральным данным.

1-Фенгин (V). Получали по методу [13] реакцией комплекса ацетилендиитий — этилендиамин [4] с бромистым амиллом. Выход 85%, т. кип. 96,4–97,0°С (750 мм рт. ст.), n_D^{20} 1,4079. ИК-спектр (ν , см⁻¹): 3310, 2130. Спектр ¹³C-ЯМР (δ, м.д.): C1 69,7; C2 84,5; C3 19,9; C4 29,8; C5 32,8; C6 23,8; C7 15,6.

2,5-Ундекадин-1-ол (VI). К раствору этилмагнийбромида, приготовленному из 3,1 г магния и 15,3 г этилбромида в 50 мл ТГФ, добавляли раствор 12,2 г гептина (V) в 25 мл ТГФ при –5°С. Смесь перемешивали 30 мин при 3–5°С и 1,5 ч при 20–25°С. Раствор охлаждали до 5–10°С, добавляли 0,2 г полухлористой меди и через 10 мин приливали 10,0 г хлорсилильного производного (IV) в 25 мл ТГФ. Реакционную массу перемешивали 5 ч при 60°С, охлаждали до 10°С, подкисляли 2 н. серной кислотой и обрабатывали 50 мл 50% водного раствора хлористого аммония. Водный слой подкисляли и экстрагировали эфиром. Объединенные экстракты промывали водой и сушили, растворитель отгоняли, остаток перегоняли. Выход 7,9 г (76,3%), т. кип. 99–100°С (0,1 мм рт. ст.), n_D^{20} 1,4837 (лит. данные [9]: т. кип. 86–91°С (0,03 мм рт. ст.), n_D^{25} 1,4814). ИК-спектр (ν , см⁻¹): 3400 (ОН), 2230, 2270, 2300 (C≡C), 1320 (CH₂C≡C). Спектр ¹³C-ЯМР (δ, м.д.): C1 51,5; C2 80,1; C3 82,0; C4 15,1; C5 74,9; C6 81,0; C7 20,5; C8 29,8; C9 32,7; C10 24,5; C11 15,7.

1,4-Дибром-2-бутин (VIII). К охлаждаемой льдом суспензии 26,6 г трифенилфосфина в 100 мл ацетонитрила добавляли 16,0 г брома и затем при 20°С раствор 4,2 г диола (II) в 15 мл ацетонитрила. Смесь выдерживали 1 ч при 40°С, удаляли растворитель, к остатку прибавляли сухой эфир (50 мл), отфильтровывали осадок и промывали его эфиром. Филь-

рат упаривали, остаток перегоняли. Выход 9,8 г (93,0%), т. кип. 87–88° С (5 мм рт. ст.), n_D^{20} 1,5918. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 570 (CBr). Спектр ПМР (δ , м.д.): 3,9 (с, 4H, C \equiv CCN $_2$ Br).

1-Бром-2,5-ундекадиин (VII). К реактиву Иоцича, приготовленному из 1,3 г магния, 6,6 г этилбромиды и 5,3 г гептина в 50 мл ТГФ, добавляли 0,4 г полухлористой меди и 14,0 г дибромиды (VIII) и смесь перемешивали 6 ч при 45° С. После обработки (см. выделение диола (VI)) выход 6,3 г (45,5%), т. кип. 96–98° С (0,1 мм рт. ст.), n_D^{20} 1,5099. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 2275, 2240 (C=C), 1320 (C \equiv CCH $_2$), 620 (CBr). Спектр ПМР (δ , м.д.): 0,84 (т, 3H, CH $_3$), 1,40 (м, 6H, CH $_2$), 2,08 (т, 2H, CH $_2$ C \equiv C), 3,02 (м, 2H, C \equiv CCH $_2$ C \equiv C), 3,73 (т, 2H, C \equiv CCH $_2$ Br).

1-Хлор-2,5-ундекадиин (X). К реактиву Иоцича, приготовленному из 6,1 г магния, 31,0 г этилбромиды и 25,0 г гептина в 150 мл ТГФ, добавляли 0,5 г полухлористой меди и 32,0 г 1,4-дихлор-2-бутина (IX) (т. кип. 68–69° С (8 мм рт. ст.), n_D^{20} 1,5053). Смесь перемешивали 6 ч при 35° С. После обработки (как для диола (VI)) выход 28,9 г (61,0%), т. кип. 65–66° С (0,25 мм рт.ст.), n_D^{20} 1,4913. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 2300, 2280, 2250 (C=C), 1320 (CH $_2$ C \equiv C), 712 (CCl). Спектр ПМР (δ , м.д.): 0,84 (т, 3H, CH $_3$), 1,42 (м, 6H, CH $_2$), 2,08 (т, 2H, CH $_2$ C \equiv C), 3,1 (м, 2H, C \equiv CCH $_2$ C \equiv C), 4,05 (т, 2H, C \equiv CCH $_2$ Cl).

8-Нониновая кислота (XIV). К 9,8 г комплекса ацетиленидлгий – этилендиамин в 50 мл диметилсульфоксида прибавляли в течение 20 мин 16,4 г 7-хлоргептановой кислоты (XIII). Смесь перемешивали 2 ч при 40° С, подкисляли 15% HCl, добавляли 70 мл воды и экстрагировали эфиром. Экстракты промывали водой, сушили, упаривали и перегоняли. Выход 13,2 г (92,0%), т. кип. 149–150° С (5 мм рт. ст.) (лит. данные [5]: т. кип. 100–102° С (0,5 мм рт. ст.)). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3600–2400, 1720 (COOH), 3310 (C=CH). Спектр ПМР (δ , м.д.): 1,40 (м, 8H, CH $_2$), 1,80 (т, 1H, HC \equiv C), 2,17 (т, 2H, CH $_2$ C \equiv C), 2,27 (т, 2H, CH $_2$ COO $^-$), 11,6 (с, 1H, COOH).

8,11,14-Эйкозатриеновая кислота (XV). К раствору 9,30 г 8-нониновой кислоты (XIV) в 70 мл ТГФ при 10° С прибавляли раствор этилмагнийбромиды, полученного из 3,0 г магния и 12,7 г бромистого этила в 80 мл ТГФ. Смесь перемешивали 2 ч при 25° С, охлаждали до 10–15° С и добавляли 0,5 г цианистой меди. Через 15 мин по каплям в течение 1 ч прибавляли раствор 4,6 г 1-бром-2,5-ундекадины (VII) в 20 мл ТГФ и перемешивали 20 ч при 45° С, добавляя через каждые 6 ч по 0,2 г CuCN. Реакционную массу охлаждали до 15–20° С, подкисляли 4 н. H $_2$ SO $_4$ до pH 2. Вещество извлекали эфиром. Экстракты промывали насыщенным раствором хлористого аммония, водой, сушили, удаляли растворитель. В остатке получали 3,7 г (60,4%) кислоты (XV), т.пл. 46–52° С (из смеси гексана с ацетоном, 2:1), после перекристаллизации – 2,9 г (48,0%), т. пл. 52–53° С (лит. данные [3]: т.пл. 52–53° С). Найдено, %: C 79,68, H 9,32. C $_{26}$ H $_{28}$ O $_2$. Вычислено, %: C 79,95, H 9,39. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3600–2400, 1715, 950 (COOH), 2300, 2270 (C=C), 1340 (C \equiv CCH $_2$). Спектр ПМР (δ , м.д.): 1,05 (т, 3H, CH $_3$), 1,41 (м, 14H, CH $_2$), 2,13 (т, 4H, CH $_2$ C \equiv C), 2,23 (т, 2H, CH $_2$ COO $^-$), 3,15 (м, 4H, C \equiv CCH $_2$ C \equiv C).

Метилловый эфир цис,цис,цис-8,11,14-эйкозатриеновой кислоты (16). Раствор 0,5 г 8,11,14-эйкозатриеновой кислоты (XV) в 15 мл этилацетата гидрировали 30 мин при 20° С и перемешивали в присутствии 0,3 г катализатора Линдлара, отравленного хинолином. Катализатор отделяли, фильтрат промывали разбавленной HCl (1:4), водой, затем сушили и удаляли растворитель. Остаток в 15 мл метанола с 1,0 мл хлористого ацетила перемешивали 2,5 ч при 60° С. Отгоняли метанол, добавляли 5 мл воды и экстрагировали эфиром. Экстракты промывали водой, сушили, упаривали. Остаток хроматографировали на колонке с аргентированным силикагелем, элюировали смесями петролейный эфир – эфир, 99:1 и 97:3. Фракции, содержащие вещество с R_f 0,83 на аргентированном силикагеле в системе петролейный эфир – эфир, 4:6, объединяли и растворитель удаляли. Выход 0,47 г (90,0%), n_D^{20} 1,4700 (лит. данные [3]: n_D^{20} 1,4698). Вещество

индивидуально (ГЖХ). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3030, 1670 ($\text{CH}=\text{CH}$), 1750 (COOCH_3). Спектр ПМР (δ , м.д.): 0,92 (т, 3H, CH_3), 1,34 (м, 14H, CH_2), 2,13 (м, 4H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$), 2,26 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$), 2,77 (т, 4H, $\text{C}=\text{CCH}_2\text{C}=\text{C}$), 3,59 (с, 3H, OCH_3), 5,26 (т, 6H, $\text{CH}=\text{CH}$, J 4 Гц).

Дис,цис,цис-8,11,14-эйкозатриеновая кислота (Ia). Раствор 1,50 г метилового эфира дигомо- γ -линоленовой кислоты (Iб) в 50 мл метанола и 12 мл 5% водного раствора едкого натра перемешивали в токе аргона 3 ч при 35° С. Смесь охлаждали до 15–20° С, добавляли 5 мл воды, метанол удаляли, остаток подкисляли 2 н. серной кислотой и экстрагировали эфиром. Экстракты промывали водой, сушили, растворитель удаляли. Из остатка после фильтрования в смеси петролейный эфир – эфир, 9:1, через силикагель получали 1,36 г (94,5%) кислоты (Ia), n_D^{19} 1,4770, вещество индивидуально (ГЖХ), его раствор в метаноле не имеет заметного поглощения при 230–270 нм. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3600–2400, 1710 (COOH), 3020, 1640 ($\text{CH}=\text{CH}$). Спектр ПМР (δ , м.д.): 0,80 (т, 3H, CH_3), 1,25 (м, 14H, CH_2), 2,03 (т, 4H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$), 2,30 (т, 2H, CH_2COOH), 2,75 (т, 4H, $\text{C}=\text{CCH}_2\text{C}=\text{C}$), 5,3 (т, 6H, $\text{CH}=\text{CH}$, J 4 Гц).

[^3H] *Дигомо- γ -линоленовая кислота*. Реакционную колбу, содержащую 101,7 мг 8,11,14-эйкозатриеновой кислоты (XV), 75,4 мг хинолина и 68 мг катализатора Лидгара в 5 мл этилацетата, продували аргоном, замораживали жидким азотом. Установку вакуумировали до 10^{-4} мм рт. ст. и заполняли смесью водорода и трития (0,33 Ки/л). Реакционную массу размораживали и перемешивали 30 мин при 18–20° С. Катализатор отделяли, фильтрат промывали разбавленной соляной кислотой (1:4), водой, сушили и удаляли растворитель. 97 мг остатка (70 мКи/мг) подвергали метанолизу и хроматографической очистке (см. выше). Остаток (93,6 мг) омыляли (см. предыдущую методику), выход 89 мг (85%), уд. акт. 11 мКи/ммоль. По данным ГЖХ, вещество индивидуально.

Простагландин E₁ (XVI). 30 мг дигомо- γ -линоленовой кислоты (Ia) в 0,6 мл этилового спирта добавляли к предварительно перемешиваемой 10 мин при 37° С смеси, содержащей 30 мг адреналина, 24,3 мг восстановленного глутатиона и микросомный препарат простагландинсинтетазы, полученный по методике [12] (300 мг белка), в 60 мл 50 мМ трис-НСl (рН 8,0). Смесь перемешивали 30 мин при 37° С, охлаждали до 3–5° С, центрифугировали 10 мин при 20 000g. Супернатант подкисляли 4 М лимонной кислотой до рН 3 и экстрагировали этилацетатом. Экстракты промывали водой, сушили, удаляли растворитель. Остаток подвергали колоночной хроматографии, элюировали смесью гексан – этилацетат, 1:5, и этилацетатом. Фракции, содержащие вещество с R_f 0,57 в системе бензол – диоксан – уксусная кислота, 20:20:1, объединяли, растворитель удаляли. Выход 15,0 мг (39,3%) прозрачного масла. Чистота 98,3% (ГЖХ). Масс-спектр бистриметилсилильного производного метилового эфира (XVII), m/z (%): 512 (2) (M^+), 441 (35) ($M^+ - \text{C}_5\text{H}_{11}$), 422 (10), ($M^+ - \text{Me}_3\text{SiOH}$), 368 (11) ($M^+ - 144$), 351 (56) ($M^+ - \text{C}_5\text{H}_{11} - \text{Me}_3\text{SiOH}$), 297 (100) ($M^+ - 144 - \text{C}_5\text{H}_{11}$), 199 (20), 173 (9) ($\text{C}_5\text{H}_{11}\text{CHOSiMe}_3$).

[^3H] *Простагландин E₁*, получали аналогично, исходя из 7 мг [^3H] дигомо- γ -линоленовой кислоты, уд. акт. 11 мКи/ммоль. Выход 3,8 мг (масло), уд. акт. 6,6 мКи/ммоль. Чистота 98,2% (ГЖХ).

Простагландин F_{1 α} (XVIII). Инкубационную смесь, содержащую 60 мг дигомо- γ -линоленовой кислоты, 60 мг адреналина, 24 мг липоевой кислоты, микросомный препарат простагландинсинтетазы (600 мг белка) в 120 мл 50 мМ трис-НСl, перемешивали 30 мин при 37° С. Обработку проводили, как описано для простагландина E₁ (XVI). Остаток подвергали колоночной хроматографии, элюировали смесью гексан – этилацетат, 1:5, и этилацетат – метанол, 9:1. Фракции, содержащие вещество с R_f 0,43 в системе бензол – диоксан – уксусная кислота, 20:20:1, объединяли, упаривали. Выход 17,2 мг (24%) прозрачного желтоватого масла. Чистота 98,0% (ГЖХ). Масс-спектр тристриметилсилильного производного метилового эфира (XIX), m/z (%): 515 (20) ($M^+ - \text{C}_5\text{H}_{11}$), 496 (24) ($M^+ - \text{Me}_3\text{SiOH}$), 425 (100) ($M^+ - \text{Me}_3\text{SiOH} - \text{C}_5\text{H}_{11}$), 406 (24) ($M^+ - 2\text{Me}_3\text{SiOH}$), 335 (39) ($M^+ - 2\text{Me}_3\text{SiOH} - \text{C}_5\text{H}_{11}$).

[³H] Простагландин F_{1α} получали аналогично, исходя из 15 мг [³H] дигомо-γ-линоленовой кислоты, уд. акт. 11 мКи/ммоль. Выход 4,1 мг (23%), уд. акт. 6,2 мКи/ммоль. Чистота 98,5% (ГЖХ).

Авторы выражают благодарность Л. В. Шишкову (Институт химической физики АН СССР) за помощь при выполнении работ, связанных с получением и выделением радиоактивных соединений, К. К. Пивницкому и В. И. Мельниковой (Институт экспериментальной эндокринологии и химии гормонов АМН СССР) за консультации и выполнение хроматомаксиметрического анализа простагландинов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Краевский А. А., Пяглова Ю. Б., Мяглова Г. И., Сарычева И. К., Преображенский Н. А. Докл. АН СССР, 1962, т. 146, № 6, с. 1349—1351.
2. Stoffel D., Ahrens E. N. J. Lipid Res., 1960, v. 1, № 2, p. 139—146; Klenk E., Eberhard D. Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem., 1961, № 322, S. 258—266.
3. Sprecher H. Biochim. et biophys. acta, 1968, v. 152, № 3, p. 519—530.
4. Beumel O. F. J. Org. Chem., 1963, v. 28, № 10, p. 2775—2779.
5. Бергельсон Л. Д., Молотковский Ю. Г., Шемкин М. М. Ж. общ. химии, 1962, т. 32, № 1, с. 58—64.
6. Фрейдлина Г. Х., Васильева Е. И. Изв. АН СССР, 1958, № 1, с. 35—39.
7. Пяглова Ю. Б., Ковгун Н. А., Плешаков М. Г., Краевский А. А., Сарычева И. К., Преображенский Н. А. Ж. общ. химии, 1962, т. 32, № 9, с. 138—139.
8. Johnson A. W. J. Chem. Soc., 1946, p. 1009—1014.
9. Ege S. N., Wolovsky R., Gensler W. J. J. Amer. Chem. Soc., 1961, v. 83, № 12, p. 3080—3085.
10. Плешаков М. Г., Сарычева И. К., Преображенский Н. А. Ж. общ. химии, 1960, т. 30, № 9, с. 2983—2985.
11. Якушева Л. А., Мяглова Г. И., Стручкова М. И., Евстигнеева Р. П. Хим. технолог. орг. производств, 1979, т. 9, вып. 2, с. 73—80.
12. Struijk C. B., Beerthuis R. K., Rabon H. Y. Y., van Dorp D. A., Rec. Trav. chim., 1966, v. 85, № 11—12, p. 1233—1250.
13. Smith W. N., Beumel O. F. Synthesis, 1974, № 6, p. 441—442.

Поступила в редакцию
4.VI.1981

SYNTHESIS OF *all-cis*-8, 11, 14-EICOSATRIENOIC, [³H] DIHOMO-γ-LINOLENIC ACIDS AND THEIR CONVERSION INTO PROSTAGLANDINS E₁, F_{1α}, [³H]-E₁, [³H]-F_{1α}

YAKUSHEVA L. A., MYAGKOVA G. I., BORDYUKOVA O. O., EVSTIGNEEVA R. P.

M. V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technology, Moscow

A synthetic pathway to *all-cis*-8,11,14-eicosatrienoic, dihomo-γ-linolenic acid based on the use of acetylene and its derivatives has been investigated. *All-cis*-8,11,14-eicosatrienoic acid and its tritium labeled analogs have been synthesized, and therefrom prostaglandins E₁, F_{1α} and their tritium analogs have been obtained enzymatically.

Технический редактор Е. С. Кузьмишкина

Сдано в набор 21.12.81 Подписано к печати 05.02.82 Т-02841 Формат бумаги 70×108/16
Высокая печать Усл. печ. л. 12,6 Усл. кр.-отт. 11,0 тыс. Уч.-изд л. 14,3 Бум. л. 4,5
Тираж 858 экз. Зак. 1147

Издательство «Наука», 103717 ГСП, Москва, К-62, Подсосенский пер., 21
2-я типография издательства «Наука», 121099 Москва, Шубинский пер., 10