



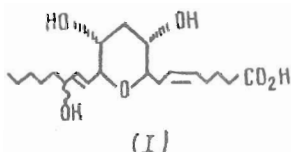
УДК 547.915 + 547.473.5

© 1993 г. А. Г. Толстиков, О. Ф. Прокопенко, Л. В. Спирихин,  
Г. А. ТолстиковТРИ-О-АЦЕТИЛ-*D*-ГЛЮКАЛЬ В СИНТЕЗЕ  
СТЕРЕОИЗОМЕРОВ ПРИРОДНОЙ 8,12-ОКСИ-9,11,15-  
ТРИГИДРОКСИЭЙКОЗА-5,13-ДИЕНОВОЙ КИСЛОТЫ

Институт органической химии Уральского отделения РАН, Уфа

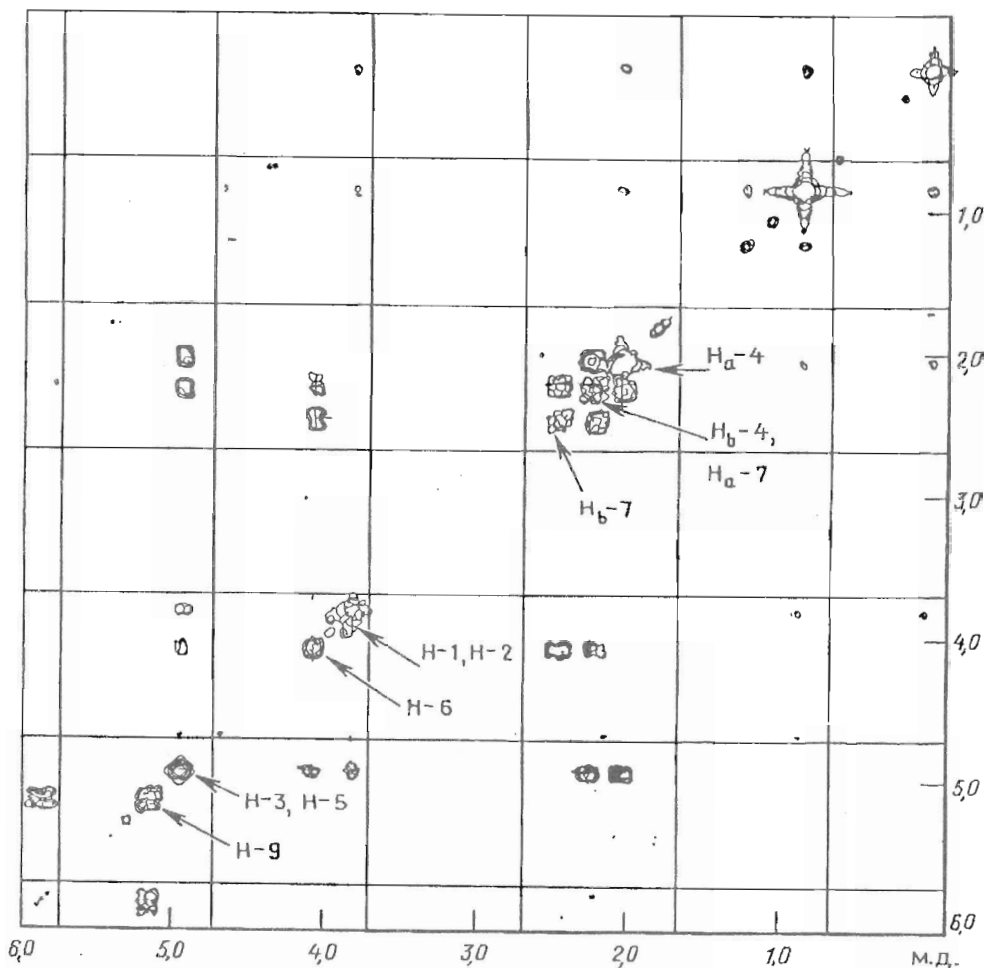
Реакцией три-*O*-ацетил-*D*-глюкала с аллилтриметилсиланом получен (2*R*, 3*S*, 6*R*)-6-аллил-3-гидрокси-3,6-дигидро-2-гидроксиметил-2*H*-пиран, функционализация которого привела к (3*R*, 4*R*, 6*S*, 7*R*)-8-*трет*-бутилдиметилсилилокси-4,6-ди(2-метоксиэтоксиметилокси)-3,7-оксиктан-1-олу. При его олефинировании 4-карбоксибутилтрифенилфосфораном образовался после этерификации (8*R*, 9*R*, 11*S*, 12*R*, 5*Z*)-метил-13-*трет*-бутилдиметилсилилокси-9,11-ди(2-метоксиэтоксиметилокси)-8,12-окситридец-5-еноат, окисленный по Сверну в ключевой (8*R*, 9*R*, 11*S*, 12*R*, 5*Z*)-метил-9,11-ди(2-метоксиэтоксиметилокси)-8,12-окси-13-оксотридец-5-еноат. Сочетание последнего с диметил-2-оксогептилфосфонатом, восстановление 15-кетогруппы и отщепление метоксиэтоксиметилзащитных групп привели к метиловому эфиру (8*R*, 9*R*, 11*S*, 12*R*, 15*R*, 5, 5*Z*, 13*E*)-8,12-окси-9,11,15-тригидроксиэйкоза-5,13-диеновой кислоты, стереоизомерной известному метаболиту арахидоновой кислоты.

Среди продуктов ферментативного превращения экзогенной арахидоновой (АК) обнаружена 8,12-окси-9,11,15-тригидроксиэйкоза-5,13-диеновая кислота (I), стереохимия асимметрических центров которой надежно не установлена [1]. Однако исходя из широко известной схемы биосинтеза простагландинов E<sub>2</sub> и F<sub>2α</sub>, начинающейся с липоксигеназного окисления АК, высказано предположение о 9-*S*- и 11-*R*-конфигурации и 5-*Z*, 13-*E*-геометрии двойных связей [2]. Сведения о синтезе кислоты (I) и ее стереоизомеров в литературе отсутствуют.



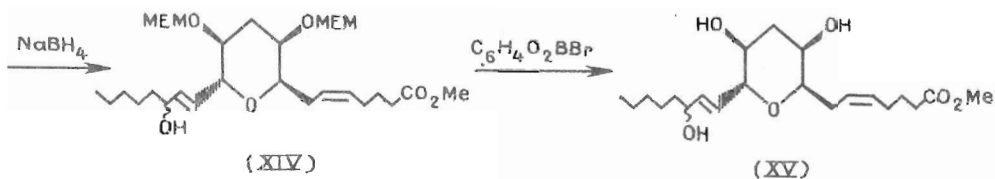
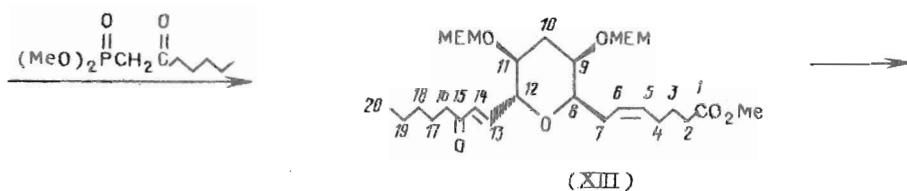
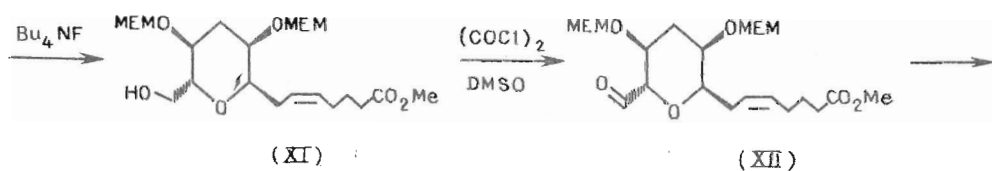
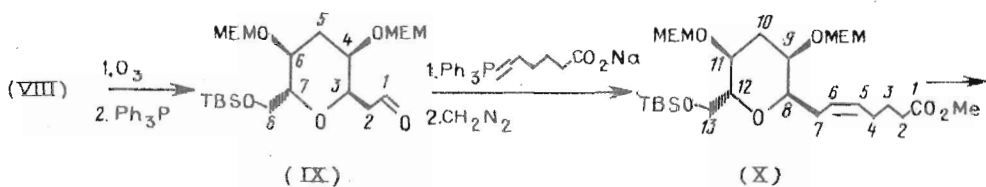
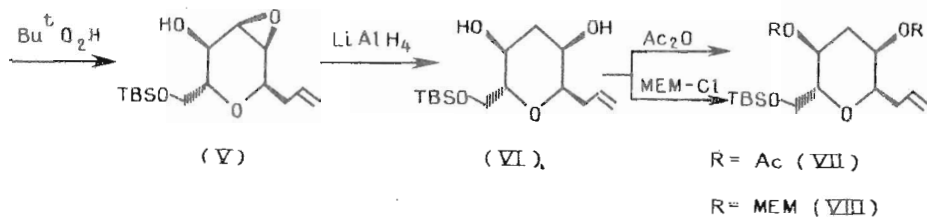
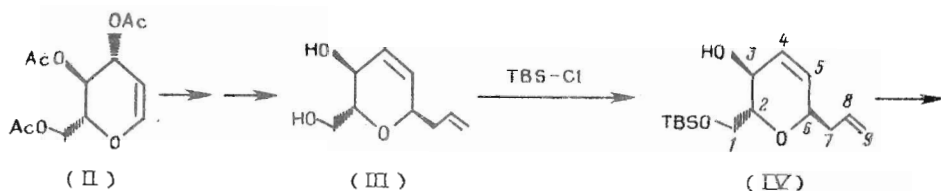
Недавно мы кратко сообщили о синтезе эфиров 8,12-окси-9,11,15-тригидроксиэйкоза-5,13-диеновой кислоты [3] и ее структурных аналогов [4]. В настоящей статье подробно описывается получение возможных стереоизомеров (XV) метаболита (I) на основе три-*O*-ацетил-*D*-глюкала (II) (схема). Последний превратили в известный (2*R*, 3*S*, 6*R*)-6-аллил-3-гидрокси-3,6-дигидро-2-гидроксиметил-2*H*-пиран (III) [5], который действием *трет*-бутилдиметилхлорсиланом в пиридине перевели в моносилановый эфир (IV) с выходом 98%. При его эпоксидировании гидроперекисью *трет*-бутила при катализе ванадилацетилацетонатом (VO(асас)<sub>2</sub>) образовался единственный *эритро*-эпоксид (V), конфигурация которого определяется хорошо раз-

Сокращения: MEM — метоксиэтоксиметил-, TBS — *трет*-бутилдиметилсилил-



Спектр COSY Н-Н (45°) соединения (VII)

работанными принципами регулирования стереохимии гидроперекисного окислирования аллильных спиртов [6] и подтверждается величиной КССВ соответствующих протонов ( $J_{3,4} 2,0, J_{4,5} 3,9, J_{5,6} 3,4$  Гц). Окисление соединения (IV) *m*-хлорнадбензойной кислотой привело к продукту, аутентичному по своим характеристикам эпoxide (V). В опытах с гидроперекисью *трет*-бутила конверсия алкена (IV) составила 50–56%, а в случае с *m*-хлорнадбензойной кислотой она не превышала 45%. Восстановление эпoxide (V) LiAlH<sub>4</sub> в эфире, протекающее стерео- и региоспецифично с нуклеофильной атакой гидрид-иона на атом С-4, привело к выходом 50% к 1,3-диолю (VI). Его строение доказали с помощью спектров <sup>1</sup>H-ЯМР и COSY Н-Н (45°), записанных для диацетата (VII). В спектре <sup>1</sup>H-ЯМР продукта (VII) в области 4,88 м.д. наблюдаются сигналы двух протонов при С-3- и С-5-атомах. Из двумерного спектра (рисунок) становится ясным, что протон при С-3 взаимодействует с диастереотопными протонами при С-4 ( $\delta$  2,07 и 2,25 м.д.) и протоном при С-2 ( $\delta$  3,8 м.д.). Протон при С-5 взаимодействует с протонами при С-4, а также с протоном при С-6, который резонирует в области 4,06 м.д. в виде характерного дублет-дублет-дублета ( $J_{6,5} 3,3, J_{6,7} 8,8, J_{6,7} 5,5$  Гц).



При обработке диола (VI) MEM-Cl в присутствии диизопропилэтиламина образовался с выходом 75% ди-MEM-эфир (VIII). Озонолиз (VIII) и последующее восстановление перекисных продуктов с помощью  $\text{Rh}_3\text{P}$  привели к альдегиду (IX) с выходом 75%. В его спектре  $^1\text{H}$ -ЯМР в области 9,69 м.д. присутствует триплет ( $J$  2,7 Гц) протона формильной группы, углеродному атому которой соответствует резонансный сигнал при 200,74 м.д. в спектре  $^{13}\text{C}$ -ЯМР. Сочетание альдегида (IX) с илидом, генерированным действием гексаметилдисилазида натрия на 4-карбоксивбутилтрифенилфосфонийбромид, протекало в растворе THF с высокой стереоселективностью; в результате этого после этерификации получили практически индивидуальный 5-Z-метиловый эфир (X) с выходом 50—55%\*.

\* Согласно данным ВЭЖХ, содержание 5-E-изомера не превышало 5%.

Обработка соединения (X) тетрабутиламмонийфторидом в растворе THF привела с выходом 89% к первичному спирту (XI), окисленному по Сверну [7] в ключевой синтон (XII) с выходом 80%.

Завершающий этап синтеза включал в себя стандартные для химии простогландинов операции. При олефинировании альдегида (XII) диметил-2-оксогептилфосфонатом в присутствии KOH в растворе CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> образовался с выходом 80% эфир (XIII), *E*-конфигурация Δ<sup>13</sup>-связи которого однозначно подтверждена значением КССВ винильных протонов (*J*<sub>13,14</sub> 16,0 Гц). Восстановление 15-кетогруппы в соединении (XIII) действием NaBH<sub>4</sub> привело с выходом 90% к эфиру тригидроксикислоты (XIV) в виде смеси эпимеров (1 : 1, данные ВЭЖХ), что подтверждается наличием в спектре <sup>13</sup>C-ЯМР двух сигналов С-15-атома в области 72,15 и 72,21 м.д. Гидролиз ди-МЕМ-эфира (XIII) с помощью бромкатохолборана в условиях, приведенных в работе [8], завершил синтез метилового эфира (8*R*, 9*R*, 11*S*, 12*R*, 5*Z*, 13*E*)-8,12-окси-9,11,15-тригидроксиэйкоза-5,13-диеновой кислоты (XV) (45%), образовавшейся в виде смеси (1 : 1) эпимеров по С-15-центру. Нетрудно видеть, что замена в схеме синтеза исходного три-*O*-ацетил-*D*-глюкозала на три-*O*-ацетил-*L*-глюкозаль или три-*O*-ацетил-*D*-галакталь позволит получить другие стереоизомеры кислоты (I).

Таким образом, нами разработан общий подход к синтезу тригидроксиэйкозодиеновых кислот с тетрагидропирановым фрагментом, стереоизомерных природному метаболиту (I) АК.

### Экспериментальная часть

Спектры <sup>1</sup>H- и <sup>13</sup>C-ЯМР записаны на приборе Bruker AM-300 с рабочей частотой 300 и 75 МГц соответственно, в растворе CDCl<sub>3</sub> с тетраметилсиланом для соединений (XI—XV), без внутреннего стандарта для соединений (IV—X). Химические сдвиги приведены в миллионных долях, константы спин-спинового расщепления — в герцах. Отсчеты химических сдвигов сделаны относительно сигналов хлороформа. В спектрах <sup>1</sup>H-ЯМР сигнал хлороформа принимали за 7,27 м.д. В спектрах <sup>13</sup>C-ЯМР среднюю компоненту сигнала хлороформа принимали за 77,10 м.д. Удельные углы вращения измеряли на поляриметре Perkin — Elmer 241 МС. Анализ продуктов проводили методом ТСХ на пластинках Silufol-UV 254 (ЧСФР). Продукты синтеза очищали колоночной хроматографией на силикагеле L 40/100 (ЧСФР) и Silica gel 100 (Fluka). Анализ ВЭЖХ выполнили на приборе Du-Pont (США), колонка Zorbax-Sil (4,6×250 мм), рефрактометр R-401, элюент для эфира (X): этилацетат — гексан, 2 : 8, для гидроксифура (XIV): гексан — изопропанол, 85 : 15 + 0,1% СН<sub>3</sub>ОН. В опытах использовали коммерческие 4-карбокситетрабутиламмонийфторид, диметил-2-оксогептилфосфонат (Aldrich), тетрабутиламмонийфторид, 2-метоксиэтоксиметилхлорид (Janssen) с чистотой не менее 99,8%. Бромкатохолборан получали по методу [9].

(2*R*, 3*S*, 6*R*)-1-трет-Бутилдиметилсилилокси-3-гидрокси-2,6-окси-4,8-нонадиен (IV). К охлажденному раствору (0° С) 1,91 г (11,2 ммоль) соединения (III) в 25 мл безводного пиридина прибавляли 2,24 г (14,9 ммоль) трет-бутилдиметилхлорсилана и перемешивали 3 ч при 0° С. Реакционную смесь разбавляли 30 мл СНCl<sub>3</sub>, промывали водой (3×20 мл), водный слой экстрагировали хлороформом (3×20 мл), объединенный экстракт сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривали, остаток хроматографировали. Получали 3,09 г (98%) соединения (IV), *R*<sub>f</sub> 0,52 (этилацетат — гексан, 3 : 7),  $[\alpha]_D^{20}$  —28,5° (с 2,07, СНCl<sub>3</sub>). Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР: 0,05 (с, 6H, 2СН<sub>3</sub>), 0,85 (с, 9H, (СН<sub>3</sub>)<sub>3</sub>С), 2,24 (м, 1H, H<sub>a</sub>-7), 2,37 (м, 1H, H<sub>b</sub>-7), 3,5 (м, 1H, H-2), 3,68 (дд, 1H, H<sub>a</sub>-1, *J*<sub>gem</sub> 10,1, *J*<sub>1,2</sub> 7), 3,8 (дд, 1H, H<sub>b</sub>-1, *J*<sub>gem</sub> 10,1, *J*<sub>1,2</sub> 5,4), 4,04 (м, 2H, H-3, HO), 4,12 (м, 1H, H-6), 4,99—5,1 (м, 2H, H<sub>2</sub>-9), 5,65—5,85 (м, 3H, H-4, H-5, H-8). Спектр <sup>13</sup>C-ЯМР: —5,54 (2СН<sub>3</sub>), 18,14 (С(СН<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25,8 (С(СН<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 37,96 (С-7), 65,25 (С-1), 66,10 (С-2), 71,96, 72,19 (С-3, С-6), 117,16 (С-9), 128,16 (С-4), 129,88 (С-5), 134,49 (С-8).

(2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-1-трет-Бутилдиметилсилилокси-3-гидрокси-2,6-окси-4,5-эпоксидон-9-ен (V). Раствор 0,89 г (2,86 ммоль) алкена (IV) в 10 мл безводного бензола нагревали до кипения и прибавляли 3,7 мг (0,014 ммоль) ванадилацетилацетоната. Через 10 мин прибавляли по каплям 0,33 г (3,43 ммоль) 97% гидроперекиси трет-бутила. Растворитель упаривали, остаток хроматографировали. Получали 0,47 г (55%) соединения (V),  $R_f$  0,44 (этилацетат — гексан, 3 : 7),  $[\alpha]_D^{20} +4,1^\circ$  (с 3,53,  $\text{CHCl}_3$ ). Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР: 0,08 (с, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ), 0,9 (с, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2,43—2,52 (м, 2H,  $\text{H}_{2-7}$ ), 3,1 (уш.с, 1H, HO), 3,47 (дд, 1H,  $\text{H}_5$ ,  $J_{5,4}$  3,7,  $J_{5,6}$  3,4), 3,51 (м, 1H,  $\text{H}_2$ ), 3,55 (дд, 1H,  $\text{H}_4$ ,  $J_{4,3}$  2,0,  $J_{4,5}$  3,9), 3,7 (дд, 1H,  $\text{H}_a-1$ ,  $J_{\text{гем}}$  10,3,  $J_{1,2}$  5,6), 3,78 (дд, 1H,  $\text{H}_b-1$ ,  $J_{\text{гем}}$  10,3,  $J_{1,2}$  5,1), 3,95 (дд, 1H,  $\text{H}_3$ ,  $J_{3,4}$  2,1,  $J_{3,2}$  8,2), 4,05 (ддд, 1H,  $\text{H}_6$ ,  $J_{6,7}$  7,3,  $J_{6,7}$  7,4,  $J_{6,5}$  3,3), 5,18 (м, 2H,  $\text{H}_9$ ), 5,85 (м, 1H,  $\text{H}_8$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР: —5,42 (2 $\text{CH}_3$ ), 18,32 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 25,92 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 34,16 (C-7), 54,62, 56,92 (C-4, C-5), 65,11 (C-1), 68,45 (C-2), 69,70, 69,96 (C-3, C-6), 117,73 (C-9), 133,77 (C-8).

(2R, 3S, 5R, 6R)-1-трет-Бутилдиметилсилилокси-3,5-дигидрокси-2,6-оксидон-9-ен (VI). К перемешиваемой суспензии 0,11 г (2,93 ммоль)  $\text{LiAlH}_4$  в 15 мл безводного эфира при перемешивании по каплям прибавляли раствор 0,45 г (1,49 ммоль) соединения (V) в 5 мл безводного эфира. Смесь перемешивали 30 мин при 20° С, затем по каплям прибавляли 0,5 мл 10% раствора КОН. Осадок отфильтровывали, промывали эфиром и этилацетатом, фильтрат сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , упаривали, остаток хроматографировали. Получали 0,22 г (50%) соединения (VI),  $R_f$  0,34 (этилацетат — гексан, 1 : 1),  $[\alpha]_D^{20} +16,5^\circ$  (с 3,5,  $\text{CHCl}_3$ ). Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР: 0,08 (с, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ), 0,87 (с, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2,0 (м, 1H,  $\text{H}_a-4$ ), 2,07 (м, 1H,  $\text{H}_b-4$ ), 2,38 (м, 1H,  $\text{H}_a-7$ ), 2,45 (м, 1H,  $\text{H}_b-7$ ), 2,62 (уш.с, 1H, HO), 3,18 (уш.с, 1H, HO), 3,7—3,85 (м, 5H,  $\text{H}_{2-1}$ ,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ), 3,89 (м, 1H,  $\text{H}_6$ ), 5,09—5,17 (м, 2H,  $\text{H}_{2-9}$ ), 5,86 (м, 1H,  $\text{H}_8$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР: —5,44 (2 $\text{CH}_3$ ), 18,22 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 25,87 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 33,42 (C-4), 33,96 (C-7), 67,70 (C-1), 66,53, 67,12 (C-3, C-5), 74,01 (C-2), 76,66 (C-6), 117,05 (C-9), 137,77 (C-8).

(2R, 3S, 5R, 6R)-3,5-Диацетокси-1-трет-бутилдиметилсилилокси-2,6-оксидон-9-ен (VII). К раствору 0,2 г (0,66 ммоль) диола (VI) в 5 мл безводного пиридина прибавляли 0,2 г (1,98 ммоль) уксусного ангидрида и выдерживали 12 ч при 20° С. Смесь упаривали, остаток хроматографировали. Получали 0,24 г (95%) соединения (VII),  $R_f$  0,36 (этилацетат — гексан, 2 : 8),  $[\alpha]_D^{20} +25,4^\circ$  (с 0,27,  $\text{CHCl}_3$ ). Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР: 0,08 (с, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ), 0,83 (с, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2,02 (м, 1H,  $\text{H}_a-4$ ), 2,03 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2,06 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2,18—2,29 (м, 2H,  $\text{H}_b-4$ ,  $\text{H}_a-7$ ), 2,45 (м, 1H,  $\text{H}_b-7$ ), 3,72—3,83 (м, 3H,  $\text{H}_{2-1}$ ,  $\text{H}_2$ ), 4,02 (ддд, 1H,  $\text{H}_6$ ,  $J_{6,5}$  3,3,  $J_{6,7}$  8,8,  $J_{6,7}$  5,5), 4,86—4,92 (м, 2H,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ), 5,06—5,11 (м, 2H,  $\text{H}_{2-9}$ ), 5,8 (м, 1H,  $\text{H}_8$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР: —5,48 (2 $\text{CH}_3$ ), 18,23 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 21,07, 21,23 (2 $\text{C}(\text{CH}_3\text{CO})$ ), 25,86 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 29,56 (C-4), 33,37 (C-7), 63,67 (C-1), 66,71, 67,25 (C-3, C-5), 72,16 (C-2), 74,36 (C-6), 117,31 (C-9), 133,97 (C-8), 170,01, 170,21 (2 $\text{C}(\text{CH}_3\text{CO})$ ).

(2R, 3S, 5R, 6R)-1-трет-Бутилдиметилсилилокси-3,5-ди(2-метоксиэтоксиметилокси)-2,6-оксидон-9-ен (VIII). Раствор 0,19 г (0,64 ммоль) соединения (VI), 0,24 г (1,92 ммоль) MEM-Cl и 0,34 г (2,6 ммоль) изопропилэтиламина в 5 мл безводного  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  перемешивали 24 ч при 20° С, упаривали, остаток хроматографировали. Получали 0,23 г (75%) соединения (VIII),  $R_f$  0,36 (этилацетат — гексан, 1 : 1),  $[\alpha]_D^{20} +23,1^\circ$  (с 0,94,  $\text{CHCl}_3$ ). Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР: 0,08 (с, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ), 0,88 (с, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2,2—2,35 (м, 3H,  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_a-7$ ), 2,52 (м, 1H,  $\text{H}_b-7$ ), 3,4 (с, 6H, 2 $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3,57 (т, 4H, 2 $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J$  4,1), 3,6—3,88 (м, 9H,  $\text{H}_{2-1}$ ,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ , 2 $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4,0 (м, 1H,  $\text{H}_6$ ), 4,7—4,8 (м, 4H, 2 $\text{CH}_2\text{O}$ ), 5,05—5,12 (м, 2H,  $\text{H}_{2-9}$ ), 5,88 (м, 1H,  $\text{H}_8$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР: —5,38, —5,16 (2 $\text{CH}_3$ ), 18,36 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 25,96 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 29,32 (C-4), 31,59 (C-7), 59,02 (2 $\text{CH}_3\text{O}$ ), 63,02

(C-1), 67,10, 67,22 (2CH<sub>2</sub>O), 70,85, 72,16 (C-3, C-5), 71,77 (2CH<sub>2</sub>O), 72,88 (C-2), 73,81 (C-6), 94,46, 94,51 (2CH<sub>2</sub>O), 116,47 (C-9), 135,09 (C-8).

(3R, 4R, 6S, 7R)-8-трет-Бутилдиметилсилилокси-4,6-ди(2-метоксиэтоксиметилокси)-3,7-оксиоктан-1-аль (XI). Через раствор 0,23 г (0,48 ммоль) соединения (VIII) в 2 мл безводного CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при -78° С в течение 15 мин пропускали озono-кислородную смесь (производительность озонатора 10 ммоль/ч), затем повышали температуру до 20° С, реакционную смесь продували аргоном, прибавляли 0,12 г (0,48 ммоль) трифенилфосфина, перемешивали 30 мин, упаривали, остаток хроматографировали. Получали 0,17 г (75%) соединения (IX), R<sub>f</sub> 0,24 (этилацетат — гексан, 1 : 1), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +10,1° (с 0,9, CHCl<sub>3</sub>). Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР: 0,02 (с, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 0,88 (с, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,65 (м, 1H, H<sub>a</sub>-5), 2,39 (ддд, 1H, H<sub>b</sub>-5, J<sub>гем</sub> 12,4, J<sub>5,4</sub> 5,3, J<sub>5,6</sub> 4,7), 2,76 (ддд, 1H, H<sub>a</sub>-2, J<sub>гем</sub> 16,2, J<sub>2,1</sub> 2,0, J<sub>2,3</sub> 5,8), 2,78 (ддд, 1H, H<sub>b</sub>-2, J<sub>гем</sub> 16,1, J<sub>2,1</sub> 2,9, J<sub>2,3</sub> 8,4), 3,4 (с, 6H, 2CH<sub>3</sub>O), 3,52—3,57 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>O), 3,62—3,8 (м, 8H, H-6, H-7, H<sub>2</sub>-8, 2CH<sub>2</sub>O), 3,89 (ддд, 1H, H-4, J<sub>4,3</sub> 5,3, J<sub>4,5</sub> 4,8, J<sub>4,5</sub> 10,9), 4,62 (ддд, 1H, H-3, J<sub>3,2a</sub> 5,8, J<sub>3,2b</sub> 8,4, J<sub>3,4</sub> 11,1), 4,68—4,8 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>O), 9,78 (дд, 1H, H-1, J<sub>1,2</sub> 2,0, J<sub>1,2</sub> 2,9). Спектр <sup>13</sup>C-ЯМР: -5,31, -5,11 (2CH<sub>3</sub>), 18,39 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25,98 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29,73 (C-5), 40,75 (C-2), 59,09 (2CH<sub>3</sub>O), 62,72 (C-8), 67,2, 67,47 (2CH<sub>2</sub>O), 69,91, 70,27 (C-4, C-6), 71,47 (C-7), 71,80 (2CH<sub>2</sub>O), 73,85 (C-3), 94,47, 94,61 (2CH<sub>2</sub>O), 200,73 (C-1).

(8R, 9R, 11S, 12R, 5Z)-Метил-13-трет-бутилдиметилсилилокси-9,11-ди(2-метоксиэтоксиметилокси)-8,12-окситридец-5-еноат (X). К перемешиваемой суспензии 0,58 г (1,3 ммоль) 4-карбоксивбутилтрифенилфосфонийбромида в 20 мл безводного THF (20° С, аргон) прибавляли раствор 0,61 г (3,34 ммоль) гексаметилдисилазида натрия в 5 мл безводного THF. Смесь перемешивали при 20° С 1 ч, затем температуру понижали до -40° С и прибавляли раствор 0,25 г (0,52 ммоль) альдегида (IX) в 2 мл безводного THF. Смесь перемешивали 3 ч при -10° С, прибавляли 10 мл воды, растворитель упаривали. Остаток экстрагировали эфиром (3×5 мл), подкисляли 5% HCl (pH 5), экстрагировали этилацетатом (3×5 мл), объединенный экстракт сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривали. Остаток растворяли в 2 мл эфира, прибавляли 5 мл эфирного раствора diazometана, растворитель упаривали, остаток хроматографировали. Получали 0,13 г (0,22 ммоль) (50%) соединения (X), R<sub>f</sub> 0,5 (этилацетат — гексан, 1 : 1), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +19,1° (с 2,09, CHCl<sub>3</sub>). Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР: 0,02 (с, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 0,88 (с, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,59—1,72 (м, 3H, H<sub>2</sub>-3, H<sub>a</sub>-10), 1,98—2,09 (м, 2H, H<sub>2</sub>-4), 2,15—2,30 (м, 4H, H<sub>2</sub>-2, H<sub>2</sub>-7), 2,38—2,5 (м, 1H, H<sub>b</sub>-10), 3,32 (с, 6H, 2CH<sub>3</sub>O), 3,53—3,58 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>O), 3,6—3,8 (м, 8H, H-11, H-12, H<sub>2</sub>-13, 2CH<sub>2</sub>O), 3,66 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,82—3,92 (м, 2H, H-8, H-9), 4,69—4,82 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>O), 5,31—5,55 (м, 2H, H-5, H-6). Спектр <sup>13</sup>C-ЯМР: -5,44, -5,23 (2CH<sub>3</sub>), 18,29 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 22,85 (C-7), 24,77 (C-3), 25,88 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26,84 (C-4), 31,57 (C-10), 33,42 (C-2), 51,28 (OCH<sub>3</sub>), 58,90 (2CH<sub>3</sub>O), 62,96 (C-13), 67,04, 67,18 (2CH<sub>2</sub>O), 70,77 (C-11), 71,72 (2CH<sub>2</sub>O), 72,07 (C-9), 72,99 (C-12), 74,06 (C-8), 94,32, 94,43 (2CH<sub>2</sub>O), 128,82, 129,90 (C-5, C-6), 173,83 (C-1).

(8R, 9R, 11S, 12R, 5Z)-Метил-13-гидрокси-9,11-ди(2-метоксиэтоксиметилокси)-8,12-окситридец-5-еноат (XI). К раствору 0,13 г (0,22 ммоль) метилового эфира (X) в 2 мл безводного THF прибавляли раствор 0,08 г (0,27 ммоль) тетрабутиламмонийфторида в 2 мл безводного THF. Через 2 ч реакционную смесь разбавляли 3 мл этилацетата, промывали водой (5 мл) и насыщенным раствором NaCl (5 мл). Органическую фазу сушили MgSO<sub>4</sub>, упаривали, остаток хроматографировали. Получали 0,09 г (89%) соединения (XI), R<sub>f</sub> 0,3 (этилацетат — гексан, 3 : 1), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +36° (с 2,82, CHCl<sub>3</sub>). Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР: 1,58—1,70 (м, 3H, H<sub>2</sub>-3, H<sub>a</sub>-10), 2,05—2,15 (м, 2H, H<sub>2</sub>-4), 2,20—2,45 (м, 2H, H<sub>2</sub>-7), 2,28 (т, 2H, H<sub>2</sub>-2, J 7,6), 2,5 (м, 1H, H<sub>b</sub>-10), 3,34 (с, 6H, 2CH<sub>3</sub>O), 3,48—3,52 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>O), 3,54—3,70 (м, 8H, H-11, H-12, H<sub>2</sub>-13, 2CH<sub>2</sub>O), 3,62 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>),

3,78 (м, 1Н, Н-9), 3,88 (м, 2Н, Н-5, Н-6). Спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР: 22,39 (С-7), 24,76 (С-3), 26,86 (С-4), 31,28 (С-10), 33,42 (С-2), 51,36 (ОСН<sub>3</sub>), 58,95 (2СН<sub>3</sub>О), 60,28 (С-13), 67,16 (2СН<sub>2</sub>О), 70,28 (С-11), 71,72 (2СН<sub>2</sub>О), 71,91 (С-9), 72,24 (С-12), 74,43 (С-8), 93,65, 94,45 (2СН<sub>2</sub>О), 126,83, 130,45 (С-5, С-6), 173,91 (С-1).

(8R, 9R, 11S, 12R, 5Z)-Метил-9,11-ди(2-метоксиэтоксиметилокси)-8,12-окси-12-оксотридец-5-еноат (XII). К охлажденному раствору (-78° С, аргон) 0,11 мл (0,4 ммоль) оксалилхлорида в 2 мл безводного СН<sub>2</sub>Сl<sub>2</sub> прибавляли 0,18 мл (0,8 ммоль) диметилсульфоксида, через 15 мин прибавляли раствор 0,08 г (0,18 ммоль) спирта (XI) в 1 мл безводного СН<sub>2</sub>Сl<sub>2</sub> и после перемешивания (30 мин при -60° С) — 0,24 мл триэтиламина. Температуру реакционной смеси в течение 1 ч повышали до 20° С, прибавляли 5 мл СН<sub>2</sub>Сl<sub>2</sub>, промывали насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (5 мл), водой (5 мл), водный слой дополнительно экстрагировали СН<sub>2</sub>Сl<sub>2</sub> (2×2 мл), объединенный экстракт сушили MgSO<sub>4</sub>, упаривали, остаток хроматографировали. Получали 0,07 г (80%) соединения (XII),  $R_f$  0,4 (этилацетат — гексан, 3 : 1),  $[\alpha]_D^{20} +18,5^\circ$  (с 1,56, СНCl<sub>3</sub>). Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР: 1,6—1,72 (м, 3Н, Н<sub>а</sub>-10, Н<sub>2</sub>-3), 2,0—2,11 (м, 2Н, Н<sub>2</sub>-4), 2,25—2,32 (м, 4Н, Н<sub>2</sub>-2, Н<sub>2</sub>-7), 2,5 (м, 1Н, Н<sub>б</sub>-10), 3,33 (с, 3Н, СН<sub>3</sub>О), 3,34 (с, 3Н, СН<sub>3</sub>О), 3,48—3,53 (м, 4Н, 2СН<sub>2</sub>О), 3,6—4,11 (м, 8Н, Н-8, Н-9, Н-11, Н-12, 2СН<sub>2</sub>О), 3,62 (с, 3Н, ОСН<sub>3</sub>), 4,6—4,81 (м, 4Н, 2СН<sub>2</sub>О), 5,4—5,5 (м, 2Н, Н-5, Н-6), 9,7 (д, 1Н, Н-13,  $J$  3,1). Спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР: 24,76 (С-3), 26,03 (С-4), 26,66 (С-7), 29,93 (С-10), 33,46 (С-2), 51,42 (ОСН<sub>3</sub>), 59,02 (2СН<sub>3</sub>О), 67,28 (2СН<sub>2</sub>О), 68,14 (С-9), 70,26 (С-11), 71,75 (2СН<sub>2</sub>О), 75,88 (С-8), 79,17 (С-12), 93,84, 94,39 (2СН<sub>2</sub>О), 125,94, 131,05 (С-5, С-6), 173,69 (С-1), 200,46 (С-13).

(8R, 9R, 11S, 12R, 5Z, 13E)-Метил-9,11-ди(2-метоксиэтоксиметилокси)-8,12-окси-15-оксоэйкоза-5,13-диеноат (XIII). К перемешиваемому раствору 0,1 г (0,22 ммоль) альдегида (XII), 0,07 г (0,32 ммоль) диметил-2-оксоептилфосфоната в 2 мл безводного СН<sub>2</sub>Сl<sub>2</sub> прибавляли 0,013 г (0,25 ммоль) порошкообразного КОН. Смесь перемешивали 30 мин при 20° С, разбавляли 10 мл СН<sub>2</sub>Сl<sub>2</sub>, подкисляли 5% НCl (рН 3), промывали водой (2×5 мл), водную фазу дополнительно экстрагировали СН<sub>2</sub>Сl<sub>2</sub> (2×5 мл). Объединенный экстракт сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривали, остаток хроматографировали. Получали 0,094 г (80%) соединения (XIII),  $R_f$  0,35 (этилацетат — гексан, 1 : 1),  $[\alpha]_D^{20} +6,7^\circ$  (с 1,18, СНCl<sub>3</sub>). Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР: 0,87 (т, 3Н, Н<sub>3</sub>-20,  $J$  6,6), 1,2—1,31 (м, 4Н, Н<sub>2</sub>-18, Н<sub>2</sub>-19), 1,57—1,60 (м, 2Н, Н<sub>2</sub>-17), 1,62—1,80 (м, 3Н, Н<sub>2</sub>-3, Н<sub>а</sub>-10), 2,0—2,1 (м, 2Н, Н<sub>2</sub>-4), 2,2—2,3 (м, 2Н, Н<sub>2</sub>-7), 2,27 (т, 2Н, Н<sub>2</sub>-2,  $J$  7,6), 2,49 (т, 2Н, Н<sub>2</sub>-16,  $J$  7,3), 2,51 (м, 1Н, Н<sub>б</sub>-10), 3,33 (с, 3Н, СН<sub>3</sub>О), 3,35 (с, 3Н, СН<sub>3</sub>О), 3,47—3,57 (м, 4Н, 2СН<sub>2</sub>О), 3,6—3,72 (м, 5Н, Н-11, 2СН<sub>2</sub>О), 3,65 (с, ОСН<sub>3</sub>), 3,85 (ддд, 1Н, Н-9,  $J_{9,8}$  10,1,  $J_{9,10}$  4,6,  $J_{9,10}$  5,0), 3,95 (ддд, 1Н, Н-8,  $J_{8,7}$  4,5,  $J_{8,7}$  4,9,  $J_{8,9}$  10,1), 4,03 (ддд, 1Н, Н-12,  $J_{12,13}$  4,5,  $J_{12,11}$  7,2,  $J_{12,14}$  1,6), 4,64—4,81 (м, 4Н, 2СН<sub>2</sub>О), 5,4—5,5 (м, 2Н, Н-5, Н-6), 6,33 (дд, 1Н, Н-14,  $J_{14,12}$  1,6,  $J_{14,13}$  16,0), 6,8 (дд, 1Н, Н-13,  $J_{13,12}$  4,5,  $J_{13,14}$  16,0). Спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР: 14,24 (С-20), 22,50 (С-19), 23,26 (С-7), 23,75 (С-17), 24,79 (С-3), 26,9 (С-4), 31,43, 31,49 (С-10, С-18), 33,48 (С-2), 40,90 (С-16), 51,50 (ОСН<sub>3</sub>), 59,07 (2СН<sub>3</sub>О), 67,30 (2СН<sub>2</sub>О), 71,21, 71,38 (С-9, С-11), 71,70, 71,74 (2СН<sub>2</sub>О), 73,77 (С-8), 74,44 (С-12), 93,94, 94,48 (2СН<sub>2</sub>О), 126,26, 130,70, 130,12 (С-5, С-6, С-14), 142,26 (С-13), 170,95 (С-1), 200,37 (С-15).

(8R, 9R, 11S, 12R, 15R, S, 5Z, 13E)-Метил-15-гидрокси-9,11-ди(2-метоксиэтоксиметилокси)-8,12-оксиэйкоза-5,13-диеноат (XIV). К охлажденной (0° С) суспензии 0,09 г (2,43 ммоль) NaBH<sub>4</sub> в 3 мл безводного СН<sub>3</sub>ОН прибавляли раствор 0,34 г (0,6 ммоль) енона (XII) в 1 мл безводного СН<sub>3</sub>ОН. Смесь перемешивали 30 мин, растворитель отгоняли, остаток хроматографировали. Получали 0,30 г (90%) соединения (XIV),  $R_f$  0,33 (этилацетат — гексан, 2 : 1). Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР: 0,89 (т, 3Н, Н<sub>3</sub>-20,  $J$  6,7), 1,22—1,34 (м, 6Н, Н<sub>2</sub>-17, Н<sub>2</sub>-18, Н<sub>2</sub>-19), 1,47—1,52 (м, 2Н, Н<sub>2</sub>-16), 1,65—1,8 (м, 3Н, Н<sub>2</sub>-3, Н<sub>а</sub>-10), 2,05—2,15

(м, 2H, H<sub>2</sub>-4), 2,2—2,3 (м, 2H, H<sub>2</sub>-7), 2,38 (т, 2H, H<sub>2</sub>-2, J 7,7), 2,53 (м, 1H, H<sub>b</sub>-10), 3,37 (с, 3H, CH<sub>3</sub>O), 3,38 (с, 3H, CH<sub>3</sub>O), 3,4—3,97 (м, 12H, H-8, H-9, H-11, H-12, 2CH<sub>2</sub>O), 4,1 (м, 1H, H-15), 4,62—4,8 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>O), 5,4—5,52 (м, 2H, H-5, H-6), 5,68 (м, 1H, H-14), 5,82 (дд, 1H, H-13, J<sub>13,12</sub> 5,9, J<sub>13,14</sub> 15,6). Спектр <sup>13</sup>C-ЯМР: 14,04 (C-20), 22,63 (C-19), 23,47 (C-7), 24,87 (C-3), 25,14 (C-17), 26,92 (C-4), 31,21 (C-10), 31,81 (C-18), 33,54 (C-2), 37,10 (C-16), 51,50 (OCH<sub>3</sub>), 59,08 (2CH<sub>3</sub>O), 67,19, 67,24 (2CH<sub>2</sub>O), 71,79, 71,84 (2CH<sub>2</sub>O), 71,93, 72,50 (C-9, C-11), 72,15, 72,21 (C-15), 73,98 (C-8), 74,20 (C-12), 93,87, 94,43 (2CH<sub>2</sub>O), 126,69, 130,44 (C-5, C-6), 127,32 (C-14), 137,07 (C-13), 174,06 (C-1).

(8R, 9R, 11S, 12R, 15R, S, 5Z, 13E)-Метил-8,12-окси-9,11,15-тригидрокси-эйкоза-5,13-диеноат (XV). К охлажденному раствору (0° С) эфира (XIV) в 2 мл безводного CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> прибавляли 5,72 мл 0,1 М раствора бромкатехолборана в безводном CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при 20° С, прибавляли 5 мл этилацетата, 3 мл воды, перемешивали дополнительно 15 мин, органический слой отделяли, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривали, остаток хроматографировали. Получали 0,02 г (40%) соединения (XV), R<sub>f</sub> 0,4 (этилацетат — гексан, 1 : 1). Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР: 0,9 (т, 3H, H<sub>3</sub>-20, J 6,6), 2,24—1,50 (м, 8H, H<sub>2</sub>-16, H<sub>2</sub>-17, H<sub>2</sub>-18, H<sub>2</sub>-19), 1,65—1,75 (м, 3H, H<sub>2</sub>-3, H<sub>a</sub>-10), 1,85 (м, 1H, H<sub>a</sub>-7), 2,0—2,20 (м, 3H, H<sub>2</sub>-4, H<sub>b</sub>-7), 2,4 (м, 1H, H<sub>b</sub>-10), 2,35 (т, 2H, H<sub>2</sub>-2, J 7,2), 2,95—3,15 (м, 3H, HO), 3,60 (м, 1H, H-8), 3,74 (м, 1H, H-12), 3,85 (м, 1H, H-15), 4,45—4,60 (м, 2H, H-9, H-11), 5,4—5,60 (м, 2H, H-5, H-6), 5,70 (м, 1H, H-14), 5,93 (м, 1H, H-13). Спектр <sup>13</sup>C-ЯМР: 13,96, 14,04 (C-20), 22,51 (C-19), 23,92 (C-7), 24,87 (C-3), 26,84 (C-17), 27,48 (C-4), 31,14 (C-18), 32,39 (C-10), 33,52 (C-2), 38,94, 39,03 (C-16), 51,58 (OCH<sub>3</sub>), 66,83 (C-9), 68,32, 68,49 (C-11), 72,50, 72,37 (C-15), 77,85 (C-8), 77,96, 77,99 (C-12), 126,06, 130,91, 131,31 (C-5, C-6), 128,39, 128,65 (C-14), 135,36, 135,41 (C-13), 174,1 (C-1).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pace-Asciak C. R., Wolfe L. S.//J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1970. № 19. P. 1235—1236.
2. Just C., Luthe C.//Can. J. Chem. 1980. V. 58. P. 1799—1805.
3. Прокопенко О. Ф., Толстиков А. Г., Толстиков Г. А.//Изв. АН. Сер. хим. 1992. № 5. С. 1287.
4. Tolstikov A. G., Prokopenko O. F., Khalilov L. M., Spirikhin L. V., Berg A. A., Sultanmuratova V. R., Tolstikov G. A.//Mendeleev Commun. 1991. № 2. P. 52—53.
5. Nicolaou K. C., Duggan M. E., Hwang C.-K.//J. Amer. Chem. Soc. 1989. V. 111. № 17. P. 6666—6675.
6. Толстиков Г. А. Реакции гидроперекисного окисления. М.: Наука, 1976. С. 76—95.
7. Mancuso A. J., Swern D.//Synthesis. 1981. № 3. P. 165—185.
8. Golinski M., Heine M., Watt D. S.//Tetrahedron Lett. 1991. V. 32. № 12. P. 1553—1556.
9. Boeckman R. K., Potenza Jr., Potenza J. C.//Tetrahedron Lett. 1985. V. 26. № 11. P. 1411—1414.

Поступила в редакцию  
8.VI.1992  
После доработки  
27.VII.1992

A. G. Tolstikov, O. F. Prokopenko, L. V. Spirikhin,  
G. A. Tolstikov

### TRI-O-ACETYL-D-GLUCAL IN THE SYNTHESIS OF STEREOISOMERS OF NATURALLY OCCURRING 8,12-OXY-9,11,15-TRIHIDROXYEICOSA-5,13-DIENOIC ACID

Institute of Organic Chemistry, Ural Division, Russian Academy of Sciences, Ufa

The reaction of tri-O-acetyl-D-glucal with allyltrimethylsilane led to (2R, 3S, 6R)-6-allyl-3,6-dihydro-3-hydroxy-2H-pyranе-2-methanol, whose functionalization allowed us to prepare (3R, 4R, 6S, 7R)-8-tert-butylidimethylsilyloxy-4,6-di(2-methoxyethoxymethyl)oxy)-3,7-oxyoctan-1-ol. The olefination by 4-



carboxybutyltriphenylphosphorane gave, after esterification, methyl (8*R*, 9*R*, 11*S*, 12*R*, 5*Z*)-13-*tert*-butyldimethylsilyloxy-9,11-di(2-methoxyethoxymethyloxy)-8,12-oxytridec-5-enoate, oxidized according to Swern to the key methyl (8*R*, 9*R*, 11*S*, 12*R*, 5*Z*)-9,11-di(2-methoxyethoxymethyloxy)-8,12-oxy-13-oxotridec-5-enoate. Coupling of the latter with dimethyl 2-oxo-heptylphosphonate, reduction of the 15-keto function and hydrolysis of MEM-protected groups led to methyl (8*R*, 9*R*, 11*S*, 12*R*, 15*R*, 5*Z*, 13*E*)-8,12-oxy-9,11,15-trihydroxyeicosa-5,13-dienoate, being stereoisomere of the known metabolite of arachidonic acid.

#### Поправка

к статье С. И. Бибикова и др. (1992. Т. 18. № 10—11. С. 1403—1423)

В подписи к рис. 9 (с. 1412) следует читать:

3 — выключение оранжевого света, 4 — выключение синего света

Технический редактор Н. Н. Беляева

---

Сдано в набор 19.11.92 Подписано к печати 23.12.92 Формат бумаги 70×100<sup>1</sup>/<sub>16</sub>  
Офсетная печать Усл. печ. л. 10,4 Усл. кр.-отг. 6,1 тыс. Уч.-изд. л. 13,1 Бум. л. 4,0  
Тираж 578 экз. Зак. 3499 Цена 19 р. 40 к.

---

Адрес редакции: 117871, ГСП-7, Москва, В-437, ул. Миклухо-Маклая, 16/10, корп. 32, комн. 306  
Телефон: 330-60-38

2-я типография издательства «Наука», 121099, Москва, Г-99, Шубинский пер., 6