



УДК 547.346.057

## НОВЫЙ СИНТЕЗ (8Z,11Z,14Z)-ЭЙКОЗАТРИЕНОВОЙ (ДИГОМО- $\gamma$ -ЛИНОЛЕНОВОЙ) КИСЛОТЫ И ЕЕ 19-ЗАМЕЩЕННОГО АНАЛОГА

© 1998 г. Н. В. Гроза<sup>#</sup>, И. В. Иванов, Г. И. Мягкова

Московская государственная академия тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова,  
117571, Москва, просп. Вернадского, 86

Поступила в редакцию 11.11.97 г. Принята к печати 17.02.98 г.

Осуществлен полный синтез дигомо- $\gamma$ -линоленовой и 19-метил-(8Z,11Z,14Z)-эйкозатриеновой кислот с применением металлорганических комплексов меди (I) в реакциях кросс-сочетания пропаргильных синтонов с терминальными ацетиленовыми реагентами.

*Ключевые слова:* (8Z,11Z,14Z)-эйкозатриеновая кислота, 19-метил-(8Z,11Z,14Z)-эйкозатриеновая кислота; пропаргильные бромиды; кросс-сочетание.

Несмотря на широкие исследования в химии эйкозаноидов (простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов) и других оксипиринов, проблемы клинического применения продуктов каскада арахидоновой кислоты не решены. Это касается таких областей, как гастроэнтерология, кардиология, ангиология, онкология. Изучение молекулярных механизмов действия эйкозаноидов предполагает терапевтическое применение наряду с природными продуктами также их синтетических производных и ингибиторов их биосинтеза [1].

В последнее время найдено, что простагландины (PG), в частности серий 1 и 2, определенным образом стимулируя биосинтетические процессы, играют важную роль в росте и пролиферации клеток [1, 2].

Простагландины (PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2 $\alpha$</sub> ) проявляют себя как кокарциногены и благодаря их высокой концентрации в опухолевых тканях могут быть использованы как опухолевые маркеры на разных стадиях развития некоторых онкологических заболеваний [2].

Возможности использования природных простагландинов в качестве лекарственных средств ограничены широтой спектра их фармакологической активности и быстрым метаболизмом, поэтому вопрос создания модифицированных, специфически действующих простагландинов стоит по-прежнему остро. Для получения таких соединений целесообразно использовать в качестве

предшественников синтетические модифицированные полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) с целью их дальнейшего ферментативного преобразования в простагландины *in vitro* [3]. Поскольку биопредшественником простагландинов серии 1 является (8Z,11Z,14Z)-эйкозатриеновая кислота (дигомо- $\gamma$ -линоленовая кислота, DGLA), для получения модифицированных PG данной серии необходимы химически синтезированные замещенные аналоги DGLA.

Ранее были разработаны пути получения DGLA [4, 5] и ее 19-метилпроизводного [6, 7], основанные на использовании ацетиленовых соединений и магнийорганических реагентов. Недостатками этих синтезов являются многостадийность, жесткие условия проведения реакций кросс-сочетания терминальных ацетиленов с алкинилгалогенидами (10–20 ч при 50–60°C), что нежелательно при синтезе лабильных полиненасыщенных структур, а также низкие выходы на стадиях ключевых конденсаций: 35–54% для DGLA [4, 5] и 28–40% для ее 19-метилпроизводного [6, 7]. Недостатки рассмотренных методов стимулировали поиски новых путей препаративного синтеза DGLA и ее 19-метильного аналога.

Основная цель данной работы – разработка препаративного синтеза DGLA и 19-метил-DGLA через их ацетиленовые предшественники на основе метода, примененного нами ранее для получения арахидоновой и (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-эйкозапентаеновой кислот и основанного на реакции кросс-сочетания с образованием медьорганических комплексов и пропаргильных иодидов *in situ* [8, 9]. Использование эквимолярных количеств солей CuI и NaI на стадиях конденсаций пропаргильных галогенидов с терминальными ацетиле-

Сокращения: PG – простагландины, DGLA – дигомо- $\gamma$ -линоленовая кислота, ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты.

<sup>#</sup> Автор для переписки.

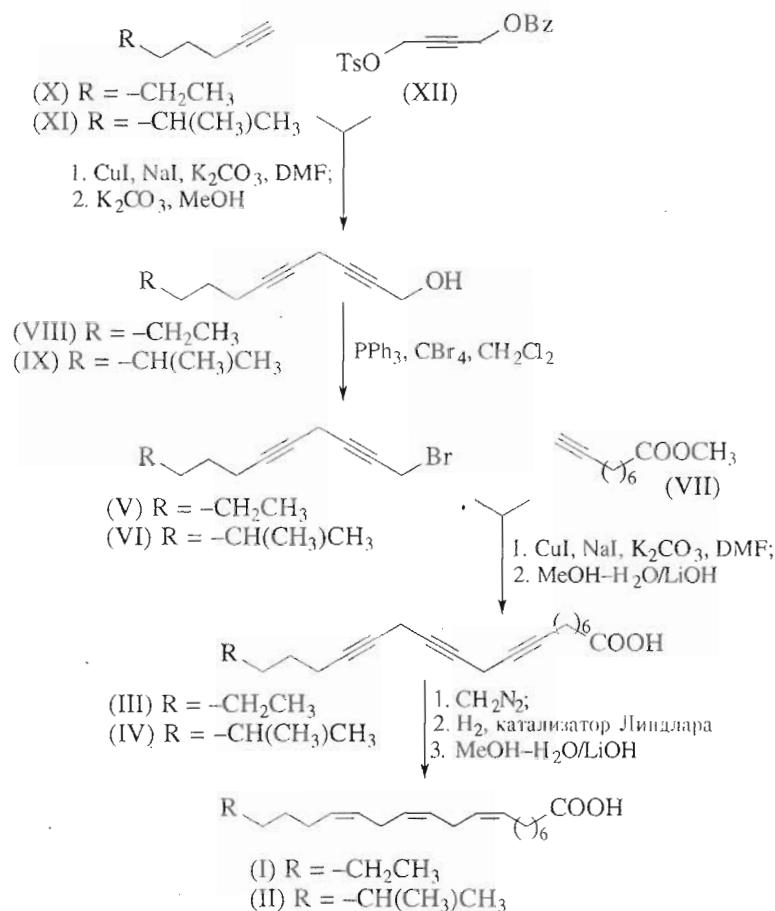


Схема синтеза (8Z, 11Z, 14Z)-эйкозатриеновой (I) и 19-метил-(8Z, 11Z, 14Z)-эйкозатриеновой (II) кислот

нами позволило проводить ключевые реакции с более высокими выходами (71–89%) и в достаточно мягких условиях (5 ч при 20°C). Ключевыми синтонами в синтезе полииновых предшественников DGLA и 19-метил-DGLA (III) и (IV) являются метиловый эфир 8-нониновой кислоты (VII) [4] и пропаргильные бромиды: 1-бром-2,5-ундекадин (V) [8] и 1-бром-10-метил-2,5-ундекадин (VI) [6]. Последний мы получали как описано для бромида (V) в работе [8] из 10-метил-2,5-ундекадиола (IX), который в свою очередь синтезировали конденсацией 1-тозилокси-4-бензоилокси-2-бутина (XII) [8] с 6-метилгептином (XI) [10] в присутствии CuI, NaI в DMF. Бензоильную защиту гидроксигруппы удаляли переэтерификацией бензоата в метаноле в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> [8]. Каталитическое гидрирование метиловых эфиров эйкозатриеновых кислот на катализаторе Линдлара [4] и последующее омыление водно-метанольным раствором LiOH привели к образованию эйкозатриеновых кислот (I)–(II).

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтезы соединений (I) – (IV), (VIII), (IX) осуществляли в атмосфере сухого аргона. Для ТСХ полученных соединений применяли силуфол UV-254 (обнаружение – 2% спиртовым раствором фосфорномолибденовой кислоты). Колоночную хроматографию проводили на силикагеле 100/250 мкм (Сhemarol). ИК-спектры регистрировали на спектрометре Shimadzu IR-435 (Япония) в пленке, <sup>1</sup>H-ЯМР-спектры – на спектрометре Bruker WM-250 (ФРГ) в CDCl<sub>3</sub> с тетраметилсианом в качестве внутреннего стандарта при частоте 250 МГц; химические сдвиги приведены в миллионных долях (м.д.); при описании спектров использованы сокращения: с – синглет, д – дублет, т – триплет, м – мультиплет. Масс-спектры соединений (I), (II) регистрировали на времяпролетном плазменно-десорбционном масс-спектрометре (МСБХ, Украина) с ускоряющим напряжением 20 кВ. ГЖХ соединений (I), (II) в виде метиловых эфиров осуществляли на приборе “Биохром” (Россия), снабженном пламенно-ионизационным детекто-

Физико-химические константы и спектральные данные полученных соединений

Соединение	Выход, %	Т.пл., °С	$n_D^{20}$	ИК-спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$	$^1\text{H}$ -ЯМР-спектр, $\sigma$ , м.д.	Масс-спектр, $m/z$
(I)	92		1.4766 (1.4770 [4])		0.87 (т, $J$ 5.4, 3H, $\text{CH}_3$ ), 1.27 (м, 14H, $\text{CH}_2$ ), 1.62 (м, 2H, 3- $\text{CH}_2$ ), 2.05 (м, 4H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$ ), 2.32 (т, $J$ 7, 2H, 2- $\text{CH}_2$ ), 2.79 (м, 4H, $\text{C}=\text{CCH}_2\text{C}=\text{C}$ ), 5.36 (м, 6H, $\text{CH}=\text{CH}$ )	305 [ $M-\text{H}$ ] <sup>+</sup>
(II)	87		1.4785 (1.4783 [6])		0.88 (д, $J$ 5.4, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.1–1.5 (м, 11H, $\text{CH}$ , $(\text{CH}_2)_5$ ), 1.60 (м, 2H, 3- $\text{CH}_2$ ), 2.06 (м, 4H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$ ), 2.31 (т, $J$ 7, 2H, 2- $\text{CH}_2$ ), 2.80 (м, 4H, $\text{C}=\text{CCH}_2\text{C}=\text{C}$ ), 5.39 (м, 6H, $\text{CH}=\text{CH}$ )	319 [ $M-\text{H}$ ] <sup>+</sup>
(III)	89	52–53 (52–53 [4])			0.87 (т, $J$ 5.4, 3H, $\text{CH}_3$ ), 1.2–1.7 (м, 14H, $\text{CH}_2$ ), 2.16 (м, 4H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$ ), 2.35 (т, $J$ 7, 2- $\text{CH}_2$ ), 3.10 (с, 4H, $\text{C}=\text{CCH}_2\text{C}=\text{C}$ ),	
(IV)	71	35 (34.5 [6])			0.88 (д, $J$ 5.4, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.1–1.8 (м, 13H, $\text{CH}$ , $(\text{CH}_2)_6$ ), 2.17 (м, 4H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$ ), 2.36 (т, $J$ 7, 2H, 2- $\text{CH}_2$ ), 3.10 (с, 4H, $\text{C}=\text{CCH}_2\text{C}=\text{C}$ )	
(IX)	78		1.4791	3400 (OH), 2260, 2230 ( $\text{C}=\text{C}$ )	0.89 (д, $J$ 5.4, 6H, $(\text{CH}_3)_2$ ), 1.1–1.6 (м, 5H, $\text{CH}-(\text{CH}_2)_2$ ), 2.10 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$ ), 3.14 (м, 2H, $\text{C}=\text{CCH}_2\text{C}=\text{C}$ ), 4.26 (т, $J$ 2.3, 2H, $\text{C}=\text{CCH}_2\text{O}$ )	
(VI)	81		1.5025 (1.5022 [6])	2260, 2240 ( $\text{C}=\text{C}$ ) 610 ( $\text{C}-\text{Br}$ )	0.90 (д, $J$ 5.4, 6H, $(\text{CH}_3)_2$ ), 1.1–1.6 (м, 5H, $\text{CH}-(\text{CH}_2)_2$ ), 2.15 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$ ), 3.20 (м, 2H, $\text{C}=\text{CCH}_2\text{C}=\text{C}$ ), 3.90 (т, $J$ 7, 2H, $\text{C}=\text{CCH}_2\text{Br}$ )	

ром и электронным интегратором; использовали стеклянную колонку (3 × 200 см) со смешанной фазой (DEGS–STAP–фосфорная кислота на Chemisorb 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 (I), (II) в виде метиловых эфиров проводили на приборе Laboratorni Pristroje с колонкой (10 × 250 мм) Silasorb C<sub>18</sub>, элюент – ацетонитрил–метанол–вода (47.5 : 47.5 : 5). Скорость элюента 10 мл/мин. Температуру плавления определяли на приборе Voetius (Германия). Соединение (V) получали как описано в работе [8] последовательными превращениями (X) → (VIII) → (V) (см. схему). Для синтеза соединений (V), (VI) использовали сухой  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , для синтеза соединений (III), (IV), (VIII), (IX) – сухой DMF.

**Общий метод получения динового спирта (IX) и триновых кислот (III), (IV).** К суспензии

10.0 ммоль  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 15.0 ммоль NaI и 15.0 ммоль  $\text{CuI}$  в 10 мл DMF при 20°C прибавляли 10.0 ммоль терминального ацетиленового соединения (VII) или (XI), затем 10.5 ммоль пропаргильного бромида (V), (VI) или тозилата (XII) в 10 мл DMF. Реакционную массу перемешивали 5 ч при 20°C, разлагали 100 мл насыщенного водного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , экстрагировали эфиром (3 × 40 мл), объединенные эфирные экстракты промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaCl}$ , водой, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель упаривали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – этилацетат–гексан, 1 : 4). Полученный бензоат динового спирта Bz-(IX) прибавляли к раствору 0.30 г  $\text{K}_2\text{CO}_3$  в 40 мл метанола, перемешивали 4.5 ч при 20°C, реакционную массу разбавляли 20 мл воды, разлагали 30 мл 10% водного раствора  $\text{HCl}$ , метанол упаривали, остаток экстрагировали гексаном (3 × 40 мл), объединенные органические экстракты сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , раство-

ритель упаривали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – этилацетат–гексан, 1:2). Выделенные метиловые эфиры трииновых кислот (Me-(III) и Me-(IV)) растворяли в 50 мл метанола, омыляли в токе аргона 20 мл 5% водного раствора LiOH 2 ч при комнатной температуре, метанол отгоняли, остаток экстрагировали эфиром (1 × 50 мл). Водный слой отделяли, подкисляли 1 н. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, экстрагировали эфиром (4 × 40 мл), объединенные эфирные экстракты промывали насыщенным водным раствором NaCl, растворитель упаривали, остаток растворяли в бензоле, фильтровали через слой силикагеля, фильтрат упаривали, полученные трииновые кислоты (III), (IV) перекристаллизовывали из гексана с добавлением ацетона. Выходы полученных соединений, данные спектрального анализа и физико-химические константы представлены в таблице.

**1-Бром-10-метил-2,5-ундекадиин (VI).** К раствору 6 ммоль 10-метилундекадианола (IX) и 9 ммоль CBr<sub>4</sub> в 15 мл охлажденного до 0°C CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в течение 30 мин при интенсивном перемешивании добавляли 9 ммоль PPh<sub>3</sub> в 7 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Реакционную массу выдерживали 45 мин при 0°C, разлагали 10 мл метанола, растворитель упаривали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – эфир–гексан, 1:20). Выход полученного бромида (VI), спектральные данные, физико-химические константы представлены в таблице.

**Эйкозатриеновые кислоты (I), (II).** Метиловый эфир, приготовленный обработкой 200 мг кислоты (III), (IV) диазометаном и отфильтрованный на силикагеле (элюент – эфир–гексан, 1:3), гидрировали на катализаторе Линдлара в присутствии хинолина в бензоле [4]. Остаток в виде ме-

тилового эфира хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – эфир–гексан, 1:9), подвергали очистке с помощью препаративной ВЭЖХ, затем омыляли так, как описано для соединений (III) и (IV). Выходы полученных соединений, данные спектрального анализа, физико-химические константы представлены в таблице.

Авторы выражают благодарность Российскому фонду фундаментальных исследований (грант № 96-03-327-68а), при поддержке которого была выполнена данная работа.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mitchel M.D., Trautman M.S. // *Mol. Cell. Endocrinol.* 1993. V. 93. P. C7–C10.
2. Lupulescu A. // *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids.* 1996. V. 54. P. 83–94.
3. van Dorp D.A., Christ E.J. // *Recueil J. Royal Netherl. Chem. Soc.* 1975. V. 94. P. 247–253.
4. Якушева Л.А., Мягкова Г.И., Бордюкова О.О., Евстигнеева Р.П. // *Биоорган. химия.* 1982. Т. 8. С. 422–428.
5. Sprecher H. // *Biochim. Biophys. Acta.* 1968. V. 152. P. 519–530.
6. Heslinga L., van der Linde R., Pabon H.J.J., van Dorp D.A. // *Recueil J. Royal Netherl. Chem. Soc.* 1975. V. 94. P. 262–273.
7. Do U. H., Sprecher H. // *Chem. Phys. Lipids.* 1976. V. 16. P. 255–266.
8. Иванов И.В., Гроза Н.В., Мнацина Е.Е., Мягкова Г.И. // *Биоорган. химия.* 1995. Т. 21. С. 802–805.
9. Иванов И.В., Гроза Н.В., Мягкова Г.И. // *Биоорган. химия.* 1995. Т. 21. С. 950–953.
10. Урданета Н.А., Мавров М.В., Нгуен Конг Хао, Серебряков Э.П. // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1987. № 10. С. 2384–2385.

## A Novel Synthesis of (8Z,11Z,14Z)-8,11,14-Eicosatrienoic (Dihomo- $\gamma$ -linoleic) Acid and Its 19-Substituted Analogue

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

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

The total synthesis of dihomogamma-linoleic acid and (8Z,11Z,14Z)-19-methyl-8,11,14-eicosatrienoic acid was accomplished by using organometallic complexes of copper (I) in the cross-coupling reaction of propargyl synthones with terminal acetylenic reagents.

*Key words:* (8Z,11Z,14Z)-8,11,14-eicosatrienoic acid, (8Z,11Z,14Z)-19-methyl-8,11,14-eicosatrienoic acid, propargyl bromides, cross-coupling

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