

УДК 547.475 : 541.69 : 547.466

**ЛЕЙКОТРИЕНЫ — ПРИРОДНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ
МЕТАБОЛИТЫ ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ КИСЛОТ***Евстигнеева Р. П., Мяжкова Г. И.*

В обзоре рассмотрены биосинтез, химический синтез и биологическая роль лейкотриенов — низкомолекулярных биорегуляторов из класса эйкозаноидов, обсуждены перспективы их дальнейшего изучения и практического использования.

Библиография — 223 ссылки.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	843
II. Биосинтез и установление строения лейкотриенов	849
III. Химический синтез лейкотриенов и их аналогов	853
IV. Синтез других кислородсодержащих ациклических метаболитов арахидоно- вой кислоты	868
V. Синтез ингибиторов ферментативного окисления арахидоновой кислоты	870
VI. Биологическая роль лейкотриенов	873

I. ВВЕДЕНИЕ

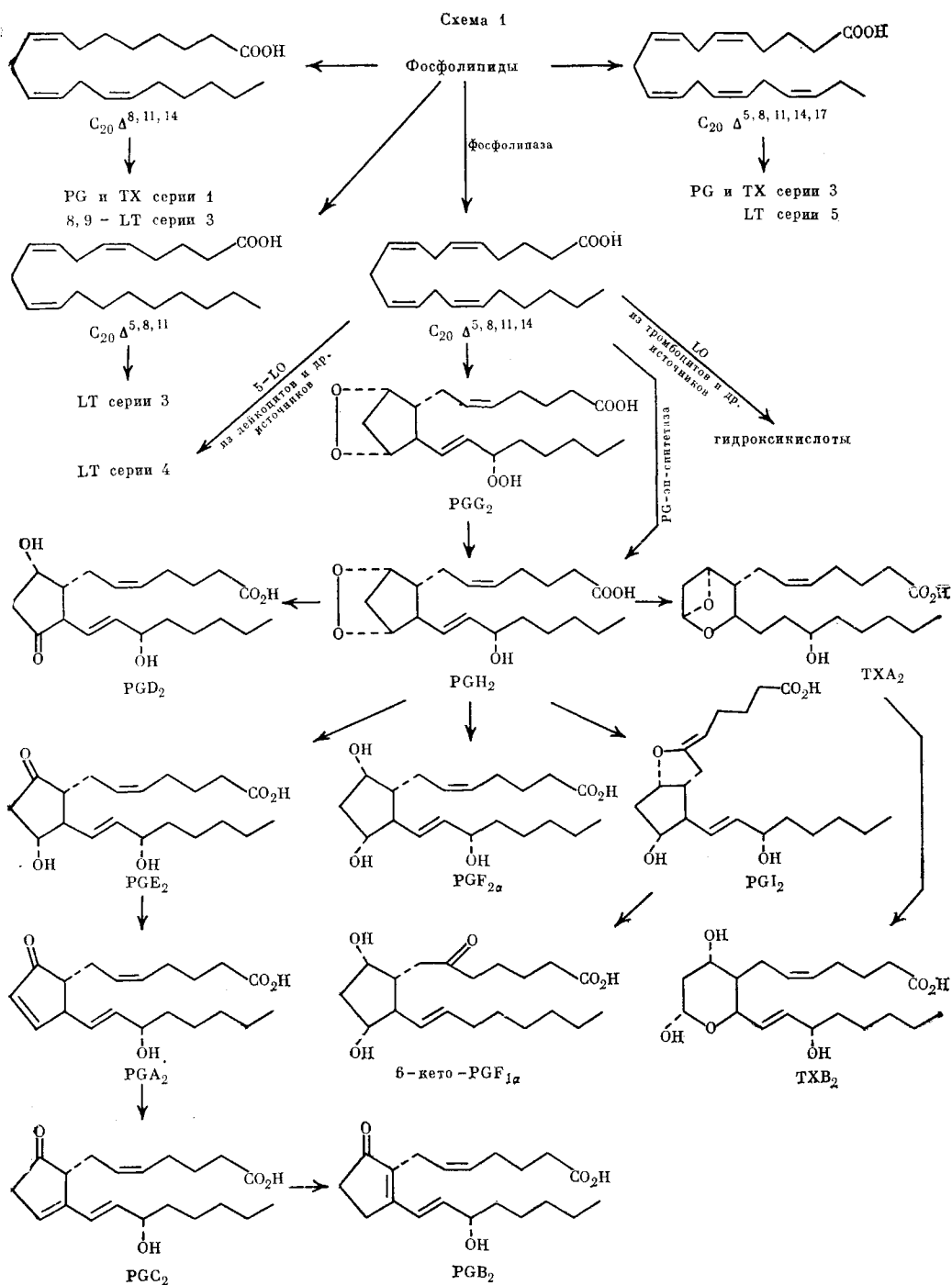
Полиненасыщенным кислотам алифатического ряда принадлежит важное место среди природных биологически активных соединений. Особое значение имеют полиеновые кислоты состава C_{20} -5Z, 8Z, 11Z-эйкозатриеновая, 8Z, 11Z, 14Z-эйкозатриеновая (дигомо- γ -линоленовая), 5Z, 8Z, 11Z, 14Z-эйкозатетраеновая (арахидоновая) 5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z-эйкозапентаеновая (тимнодоновая), синтезируемые в живом организме из полиеновых кислот с меньшим числом углеродных атомов таких, как линолевая, линоленовая и др. В последние 20 лет было показано, что полиненасыщенные кислоты являются не только структурными компонентами липидов клеточных мембран, липопротейдных комплексов головного и спинного мозга, сердца, печени и других органов, но и предшественниками целого ряда их биологически активных метаболитов — простагландинов (PG), тромбоксанов (TX), лейкотриенов (LT) и др., объединенных общим названием эйкозаноиды.

В основе процесса образования этих метаболитов в живой клетке лежит ферментативное окисление полиеновых кислот с последующим превращением в конечные соединения.

В настоящее время в значительной мере изучены два пути ферментативного окислительного преобразования полиеновых кислот, причем наиболее широко на примере арахидоновой кислоты: циклооксигеназный путь, в котором под влиянием полиферментных комплексов образуются циклические метаболиты полиеновых кислот (простагландины, тромбоксаны), и липоксигеназный путь, связанный с действием липоксигеназ, и приводящий к образованию нециклических гидрокси-эйкозаполиеновых кислот и лейкотриенов (схема 1) [1—9].

Простагландины уже достаточно хорошо изучены и известны как внутриклеточные биорегуляторы многих физиологически важных процессов, обладающие широким спектром действия на сердечно-сосудистую, дыхательную, репродуктивную и другие системы [1, 2].

Сделаны значительные успехи в установлении строения, изучении функций тромбоксанов, которые тесно связаны с процессами кроветворения. Такой метаболит арахидоновой кислоты, как простаглицлин, действует расслабляюще на гладкую мускулатуру кровеносных сосудов, препятствует процессу тромбообразования [1, 2].



Обозначения: LO - липоксигеназа; PG-эп-синтетаза - простагландинэндопероксидсинтетаза

Из нециклических эйкозаполиеновых метаболитов арахидоновой кислоты особое внимание привлекают лейкотриены, получившие название от источников из первоначального обнаружения — лейкоцитов. В 1979 г. впервые была расшифрована структура ряда соединений этого класса, являющихся липид-пептидными производными, обладающими высокой биологической активностью. Доказана связь лейкотриенов с иммунными и воспалительными процессами организма, а именно, с его гиперчувствительностью (различные аллергические реакции). В связи с этим синтез, изучение строения и биологической функции лейкотриенов, их аналогов, антагонистов и ингибиторов их биосинтеза представляет большое науч-

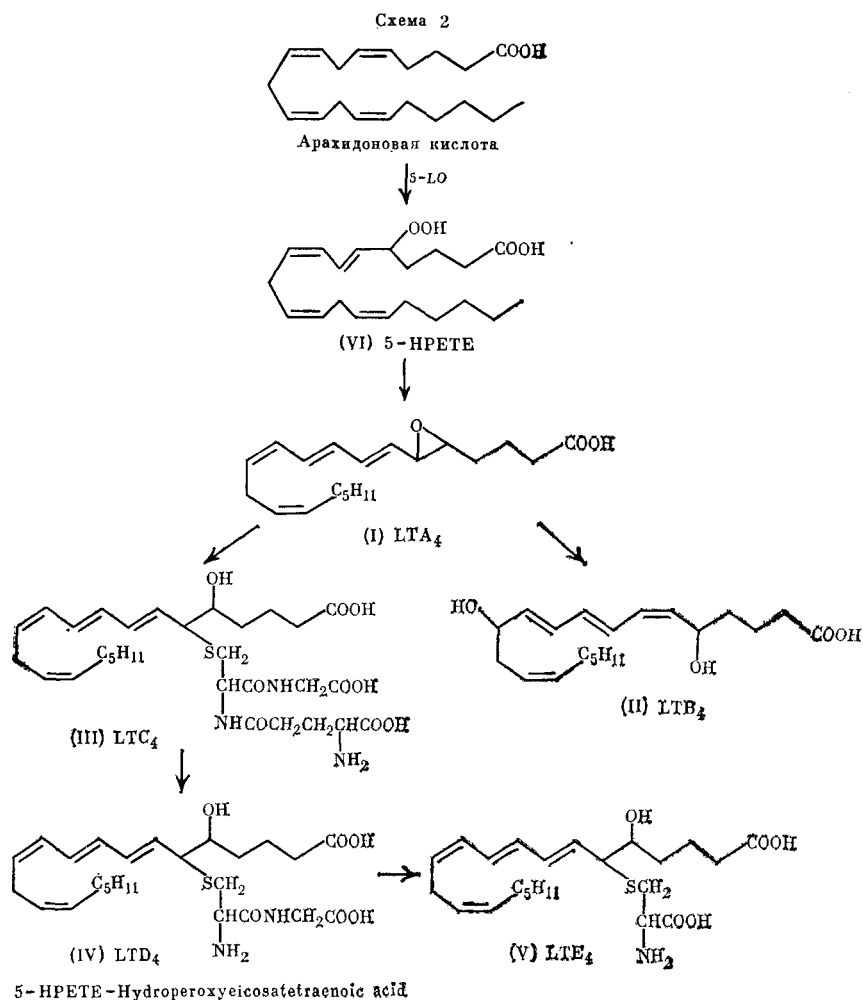
ное и практическое значение не только для познания патологических явлений организма, обусловленных действием лейкотриенов, но и в фармакологических целях поиска эффективных противовоспалительных и противоаллергических лекарственных препаратов [3—9].

Огромный интерес специалистов различных областей знаний к новому классу биологически активных соединений — лейкотриенам делает весьма актуальным написание обзора, систематизирующего имеющиеся в настоящее время данные о лейкотриенах.

1. История открытия лейкотриенов

Липоксигеназный путь окисления полиеновых кислот в лейкоцитах приводит к образованию лейкотриенов (LT) — нового класса биологически активных природных метаболитов [1—9] (схема 2). Однако выяснению метаболического пути превращения арахидоновой кислоты в лейкотриены¹ предшествовала длительная история открытия и установления их строения, охватывающая период 40—80-х гг. [7, 8].

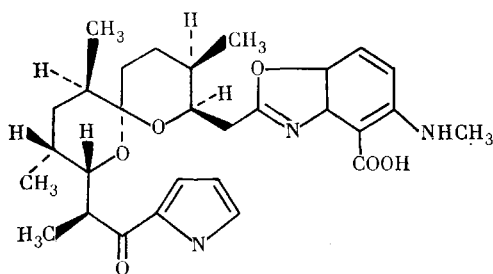
В 1938 г. было описано [10] вещество, выделенное из легочной ткани морской свинки, при обработке ее ядом кобры. Позднее [11] получили родственное вещество, которое было выделено из легких при анафилак-



¹ Лейкоциты — белые кровяные тельца — бесцветные клетки, имеющие ядро, могут проникать сквозь стенки сосудов. Содержат протеолитические ферменты, могут захватывать и переваривать инородные тела (фагоцитоз), осуществляя защитные функции организма. Различают по строению: зернистые лейкоциты — гранулоциты (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы) и незернистые — агранулоциты (лимфоциты, моноциты).

сическом шоке². Из-за способности медленно вызывать сокращение гладких мышц это вещество было названо [12] «медленнореагирующим веществом анафилаксии» (SRS-A)³ для отличия от «медленнореагирующего вещества» (SRS), полученного при неиммунологической стимуляции.

С 1950 г. на протяжении следующих 10 лет были найдены другие источники выделения SRS — различные ткани и клеточные препараты, такие, как легкие некоторых видов животных [13], включая легкие человека при заболевании бронхиальной астмой, кошачья лапа [14], изолированные мастоцитомные клетки⁴ крысы [15], лейкоциты человека [16], перитональная жидкость крыс [17]. Позднее показана возможность стимулирования выделения SRS кальциевым ионофором A23187 [18] и L-цистеином в высокой концентрации [19].



A23187

Все описанные SRS обладали аналогичным типом биологической активности, а именно, способностью сильно и продолжительно сокращать различные типы гладкой мускулатуры (трахеи морских свинок, бронхи человека) [7, 8].

В эти же годы растущая информация подтвердила важные функции SRS в реакциях повышенной чувствительности организма. На протяжении следующих 20 лет многие исследовательские группы пытались определить химическую структуру SRS-A, но значительных успехов не достигли. Необычные физико-химические свойства SRS затрудняли исследования. Многообещающие публикации о SRS-A появились в 1960—70 гг. Основываясь на результатах экспериментов по гидрированию и окислению, а также исходя из физико-химических свойств, было показано, что SRS является ненасыщенной жирной кислотой [20]. Работы [18, 21—26] подтверждали, что арахидоновая кислота является исходным соединением в синтезе SRS-A. Автор работы [27] показал, что арахидоновая кислота стимулирует выделение SRS из базофильных⁵ лейкомиических⁶ клеток крысы и что 5, 8, 11, 14-эйкозатетраиновая кислота (ингибитор как циклооксигеназного компонента простагландинсинтазы,

² Анафилаксия (от греческого апа — против и phylaxis защита) — особое состояние повышенной чувствительности, гиперчувствительности организма к повторному введению парентерально чужеродного неядовитого белка (например, кровяной сыворотки другого животного). Первичное введение чужеродного белка — антигена — не оказывает на организм патологического воздействия, но в организме образуются антитела, специфические только для данного, введенного в организм белка. Если через 3—4 недели (когда устанавливается состояние повышенной чувствительности к этому белку — это состояние может сохраниться на всю жизнь) ввести вторично парентерально тот же белок, в организме наступают тяжелые болезненные расстройства — анафилактический шок, который проявляется в падении кровяного давления, расстройстве сердечной деятельности и т. д. Антигены — вещества с характерными химическими группировками, которые воспринимаются организмом как чужеродные. В ответ на их введение в организм образуются вещества гликопротеиновой природы, называемые антителами, обладающие способностью к специфической реакции с антигенами.

³ SRS-A (медленнореагирующие вещества анафилаксии) — Slow Reacting Substance-A.

⁴ Мастоцитомные клетки — опухолевые тучные клетки, это клетки соединительной ткани сосудов, характеризующиеся обилием базофильных гранул.

⁵ Базофильные клетки — разновидность гранулоцитов — зернистых лейкоцитов.

⁶ Лейкемические клетки — разрастающиеся незрелые формы лейкоцитов, характерные для злокачественных заболеваний кроветворной системы, объединенных общим названием лейкозы (лейкемия).

так и липоксигеназного фермента) ингибирует выделение медиаторов. Весьма важно и то, что арахидоновая кислота, меченная ^{14}C и ^3H , включалась в SRS-A. Следовательно, было доказано, что SRS-A еще не описанный продукт метаболизма арахидоновой кислоты [24].

УФ-Спектр SRS имел характерную величину $\lambda_{\text{макс}}$ при 280 нм. Это соответствует присутствию тройной сопряженной системы связей неароматического хромофора [28, 29]. Положение двойных связей было определено двумя путями. Во-первых, восстановительным озонолизом SRS, биосинтезированных из меченной тритием арахидоновой кислоты, с образованием ^3H -1-гексанола, который подтверждает наличие Δ^{14} двойной связи предшественника [30]. Во-вторых, был применен простой ферментативный метод с использованием липоксигеназы соевых бобов [31]. Этот фермент, как известно, имеет специфичность при окислении у С(6) углеродного атома жирных кислот, содержащих 1Z, 4Z-диеновую систему, характерную для линолевой и арахидоновой кислот, с сопутствующей изомеризацией алкеновой связи [32].

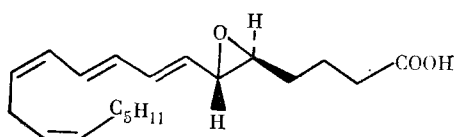
О наличии серы в молекулах SRS впервые было упомянуто при изучении масс-спектров [33] и позднее подтверждено включением радиоактивной серы при обработке чувствительных легких морских свинок метионином или радиоактивным сульфатом натрия [34]. Тот факт [35], что цистеин стимулирует образование SRS, свидетельствует о том, что SRS и SRS-A — производные этой серусодержащей аминокислоты [36]. Дезактивация SRS-A в результате обработки цианобромидом подтверждает присутствие тиоэфирной связи [37]. Потеря биологической активности в результате кратковременной обработки SRS-A ацилирующими и этерифицирующими агентами показала наличие amino- и карбоксильных функций [37].

Параллельно с изучением структуры и роли различных медленно реагирующих веществ другие группы исследователей открыли метаболизм арахидоновой кислоты в перитональных (брюшинных) полиморфноядерных лейкоцитах кролика [38—40]. Таким образом, в последнее десятилетие значительно увеличилась информация о биохимических функциях арахидоновой кислоты, чему способствовало также открытие простагландинэндоперекисей, простагландинов, тромбоксанов, простаглицлина [1—3] и позже лейкотриенов [4, 8]. Причем было найдено, что образование лейкотриенов в живом организме тесно связано с возникновением гиперчувствительных реакций, которым сопутствовало, как было показано ранее [4], образование SRS. Этот факт, а также структурное сходство дали основание отнести SRS к семейству лейкотриенов. Этому весьма благоприятствовали значительные успехи в очистке SRS, главным образом благодаря применению жидкостной хроматографии высокого давления (ЖХВД). Автор работы [28] очистил образец SRS-A из легкого морской свинки в состоянии анафилаксии до высокой степени чистоты и получил УФ-спектр, показавший характерные полосы поглощения лейкотриенов. Итак, потребовалось немало времени и усилий исследователей многих научных лабораторий, пока в мае 1979 г. на Международной конференции по простагландинам в Вашингтоне Самуэльсон, Боррет, Хэммерстрём и Марфи [4] сообщили о завершении работ по характеристике лейкотриенов, выделяемых из мастоцитомных (опухолевых) клеток мышей и полиморфноядерных (зернистых) лейкоцитов кролика. Было также показано, что SRS — есть совокупность нескольких лейкотриенов, каждый из которых представляет собой полиеновую кислоту состава C_{20} с характерной системой сопряженных двойных связей и заместителями в различных положениях молекулы, среди которых были определены кроме эпокси-, гидроксигрупп также аминокислоты, ди- и трипептиды [4—10].

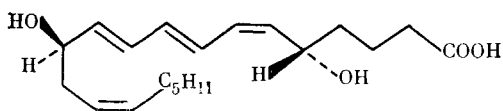
2. Номенклатура и терминология лейкотриенов

Этот новый класс биологически активных природных соединений впервые описан [4—8] и представляет собой совокупность кислородсодержащих алифатических полиеновых кислот состава C_{20} с различными

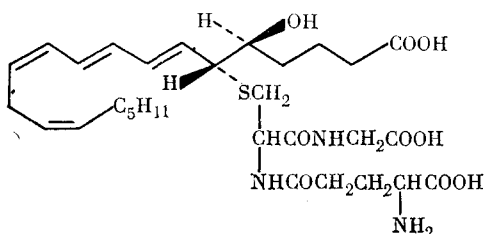
заместителями. Соединения были названы лейкотриенами (LT), так как первоначально были обнаружены в лейкоцитах и структура их характеризуется наличием системы трех сопряженных двойных связей — сопряженный «триен». Из-за структурного различия в заместителях у 5 и 12 углеродного атомов лейкотриены делятся на группы А, В, С, D и Е. Так как лейкотриены являются метаболитами 5Z, 8Z, 11Z-эйкозатриеновой, 5Z, 8Z, 11Z, 14Z-эйкозатетраеновой (арахидоновой) и 5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z-эйкозапентаеновой кислот был введен в обозначение LT цифровой индекс (указанные серии): 3, 4, 5 соответственно, определяющий число двойных связей в молекуле лейкотриена. Номенклатура и терминология представлены на примере лейкотриенов — производных арахидоновой кислоты, как наиболее изученных:



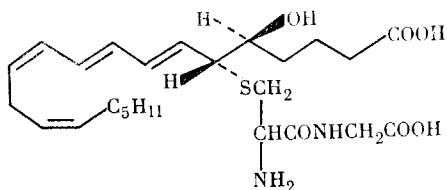
5(S), 6(R)-оксидо-7E, 9E, 11Z, 14Z-эйкозатетраеновая кислота (I)



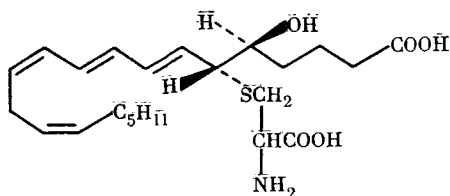
5(S), 12(R)-дигидрокси-6Z, 14Z, 8E, 10E-эйкозатетраеновая кислота (II)



5(S) - гидроксид-6(R)-S-глутатионил-7E, 9E, 11Z, 14Z-эйкозатетраеновая кислота (III)

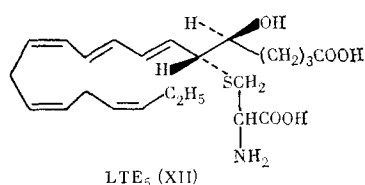
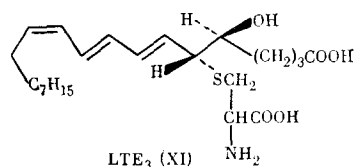
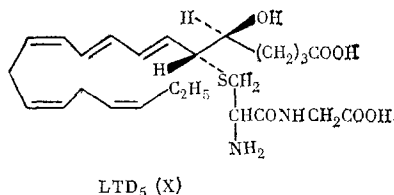
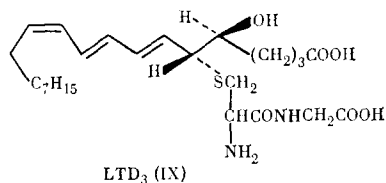
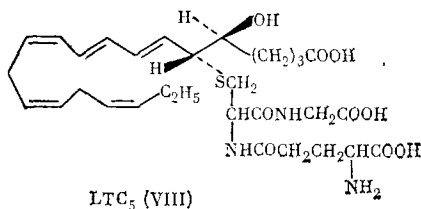
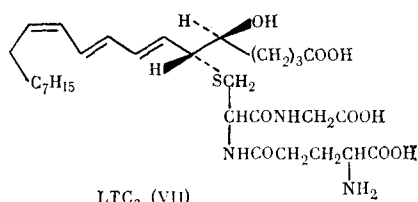


5(S) - гидроксид-6(R)-S-цистеинилглицин-7E, 9E, 11Z, 14Z-эйкозатетраеновая кислота (IV)



5(S) - гидроксид-6(R)-S-цистеинил-7E, 9E, 11Z, 14Z-эйкозатетраеновая кислота (V)

Из метаболитов 5, 8, 11- и 5, 8, 11, 14, 17-эйкозаполиеновых кислот в настоящее время известны [41—44]: LTC₃, 5(S)-гидроксид-6(R)-S-глутатионил-7E, 9E, 11Z-эйкозатриеновая кислота (VII), LTC₅, 5(S)-гидроксид-6(R)-S-глутатионил-7E, 9E, 11Z, 14Z, 17Z-эйкозапентаеновая кислота (VIII). LTD₃, 5(S)-гидроксид-6(R)-S-цистеинилглицин-7E, 9E, 11Z, эйкозатриеновая кислота (IX), LTD₅, 5(S)-гидроксид-6(R)-S-цистеинилглицин-7E, 9E, 11Z, 14Z, 17Z-эйкозапентаеновая кислота (X), LTE₃, 5(S)-гидроксид-6(R)-S-цистеинил-7E, 9E, 11Z-эйкозатриеновая кислота (XI), LTE₅, 5(S)-гидроксид-6(R)-S-цистеинил-7E, 9E, 11Z, 14Z, 17Z-эйкозапентаеновая кислота (XII):



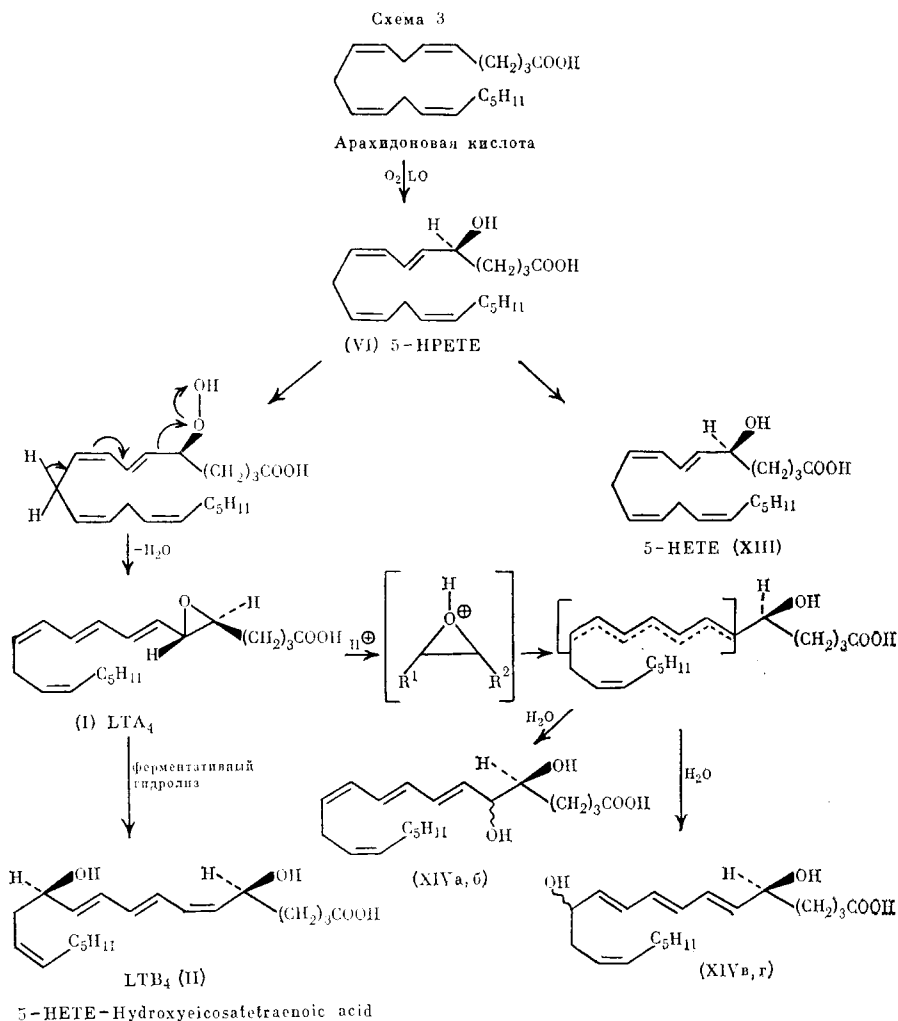
С целью внесения ясности в имеющиеся в литературе сведения необходимо отметить следующее [8, 45]: 1) первым компонентом SRS, охарактеризованным как лейкотриен, было цистенильное производное 5-гидрокси-7,9,11,14-эйкозатетраеновой кислоты, обозначенное как LTC. В настоящее время это соединение называют LTE₄. 2) Первоначальные работы по очистке лейкотриенов приводили к получению двух изомеров у C(11) двойной связи глутатионового производного 5-гидрокси-7,9,11,14-эйкозатетраеновой кислоты. Главный компонент был обозначен LTC-1 [46], минорный — LTC-2. Эти соединения в настоящее время называют: LTC₄ и 11E-LTC₄ соответственно [45].

В 1983 г. в литературе появились работы, доказывающие превращение 8Z, 11Z, 14Z-эйкозатриеновой (дигомо-γ-линоленовой) кислоты при инкубации с ионофором, A23187, стимулирующим мастоцитомные клетки, в лейкотриены серии 3 [47, 48]. При этом был выделен 8,9-LTC₃, обладающий спазмагенной активностью, сравнимой с активностью LTC₃ (VII) [49]. Предполагают, что стехиометрия 8,9-LTC₃ аналогична метаболитам полиеновых кислот при их липоксигеназном окислении у C(5).

II. БИОСИНТЕЗ И УСТАНОВЛЕНИЕ СТРОЕНИЯ ЛЕЙКОТРИЕНОВ

Метаболизм арахидоновой кислоты под влиянием липоксигеназы был открыт в перитональных полиморфноядерных лейкоцитах кролика. Автор статьи [38] инкубировал арахидоновую кислоту с полиморфноядерными лейкоцитами кролика и выделил 5(S)-гидрокси-6,8,11,14-эйкозатетраеновую кислоту, 5-НЕТЕ(XIII), (схема 3). Аналогично 8Z, 11Z, 14Z-эйкозатетраеновая, дигомо-γ-линоленовая, кислота была превращена в 8(S)-гидрокси-9,11,14-эйкозатриеновую кислоту [48]. Позднее из полиморфноядерных лейкоцитов кролика был выделен другой метаболит арахидоновой кислоты, структура которого была определена как 5(S),12(R)-дигидрокси-6,8,10,14-эйкозатетраеновая кислота (II), названная позднее лейкотриеном B₄ [8, 50]. Это был первый выделенный метаболит арахидоновой кислоты, содержащий три сопряженные двойные связи [39].

Наличие и положение двух гидроксильных групп у C(5) и C(12) — соединения (II), а также четырех двойных связей у 6,8,10,14 атомов углерода определено хромато-масс-спектрометрическим анализом ряда производных соединения (II) [39, 51].



При изучении метаболизма арахидоновой кислоты в полиморфно-ядерных лейкоцитах млекопитающих в [39, 52] кроме LTB_4 описаны структуры четырех минорных метаболитов арахидоновой кислоты (схема 3). Этими соединениями были 5,6-дигидрокси-7,9,11,14-эйкозатетраеновые кислоты — эпимеры при С(6) (XIVa, б) и два геометрических изомера лейкотриена B_4 — эпимеры при С(12) (XIVв, г) [52]. Хотя эти четыре соединения, вероятно, сами не проявляют биологическую активность, однако доказана их важность в последующих исследованиях механизма образования лейкотриенов.

Эксперименты показали [40], что при инкубации полиморфноядерных лейкоцитов млекопитающих с арахидоновой кислотой образуется неустойчивое соединение (I), которое легко реагирует со слабыми нуклеофилами — водой, этанолом, метанолом и т. д. В результате дальнейших исследований выяснили, что это соединение было очень лабильным при низких значениях pH и значительно более стабильным в щелочной среде с коротким временем полураспада (3 мин, pH 7, 4, $T=37^\circ$). Другие эксперименты позволили сделать вывод, что LTB_4 образуется при ферментативном гидролизе именно этого неустойчивого соединения (I), в то время как четыре других дигидроксикислоты (XIVa, б) и (XIVв, г) образуются из него же, но в результате неферментативного гидролиза [8, 53] через соответствующие промежуточные соединения (схема 3).

Эти данные позволили высказать предположение, что нестабильное промежуточное соединение 5,6-оксидозикоза-7,9,11,14-тетраеновая кислота (I), названная в дальнейшем лейкотриеном A_4 (LTA_4), образуется

из 5-гидропероксиэйкоза-6,8,11,14-тетраеновой кислоты 5-HPETE(VI), которая является результатом липоксигеназного окисления арахидоновой кислоты [40].

Авторы [54] опубликовали метод химического синтеза 5(S)-гидроперокси-эйкозатетраеновой кислоты (VI) и ферментативное получение этого соединения инкубацией арахидоновой кислоты с липоксигеназой, выделенной из картофеля.

Эпоксид (I) был выделен из полиморфноядерных лейкоцитов человека [55]. Также показано, что LTA_4 (I) под действием нейтрофилов⁷ способен преобразовываться в LTB_4 [53].

Геометрия двойных связей и конфигурация эпоксидов в LTA_4 были подтверждены встречным химическим синтезом этого соединения и изучением продуктов его деструкции [56, 57]. Открытие лейкотриенов D_4 и C_4 связано с усилиями установить структуру медленно реагирующего вещества анафилаксии SRS-A [3—8]. Параллельно с первыми работами Боргета и Самуэльсона [30, 38, 39] к изучению медленно реагирующего вещества подключилось еще несколько исследователей. Так, используя метод ВЭЖХ, получен высокой степени чистоты образец SRS-A из легкого морской свинки в состоянии анафилаксии, в УФ-спектре которого были ясно выражены характеристические особенности лейкотриенов [28]. Многие экспериментаторы указывали на особую роль арахидоновой кислоты в синтезе SRS-A [18—24, 58—60].

Показано, что многие тиолы и особенно цистеин стимулируют образование SRS и SRS-A [30, 36]. Эти исследования подтверждают, что SRS и SRS-A могли быть сульфосодержащими соединениями и таким образом, возможно, конъюгатами цистеина и лейкотриена A_4 , который легко реагирует с нуклеофилами: тиолами и спиртами. Работая над этой гипотезой, авторы работы [30] получили SRS из мастоцитомных клеток мышей при инкубации этих клеток с арахидоновой кислотой, L-цистеином и ионофором A23187.

Химические анализы образца SRS, а также продуктов его деградации привели к заключению, что это соединение является производным лейкотриена A_4 (I).

Далее в работах [61, 62] был определен заместитель при C(6) в SRS, выделенном из мастоцитомных клеток мышей, как глутатион, γ -глутамилцистеинилглицин, и установлены структура и стереохимия молекулы сравнением физико-химических и биологических свойств образцов SRS с синтетическим препаратом известного строения [57]. Таким образом, впервые SRS мастоцитомных клеток мышей было идентифицировано как 5(S)-гидрокси-6(R)-S-глутатионил-7E,9E,11Z,14Z-эйкозатетраеновая кислота, названная лейкотриеном C_4 (III) (схема 4).

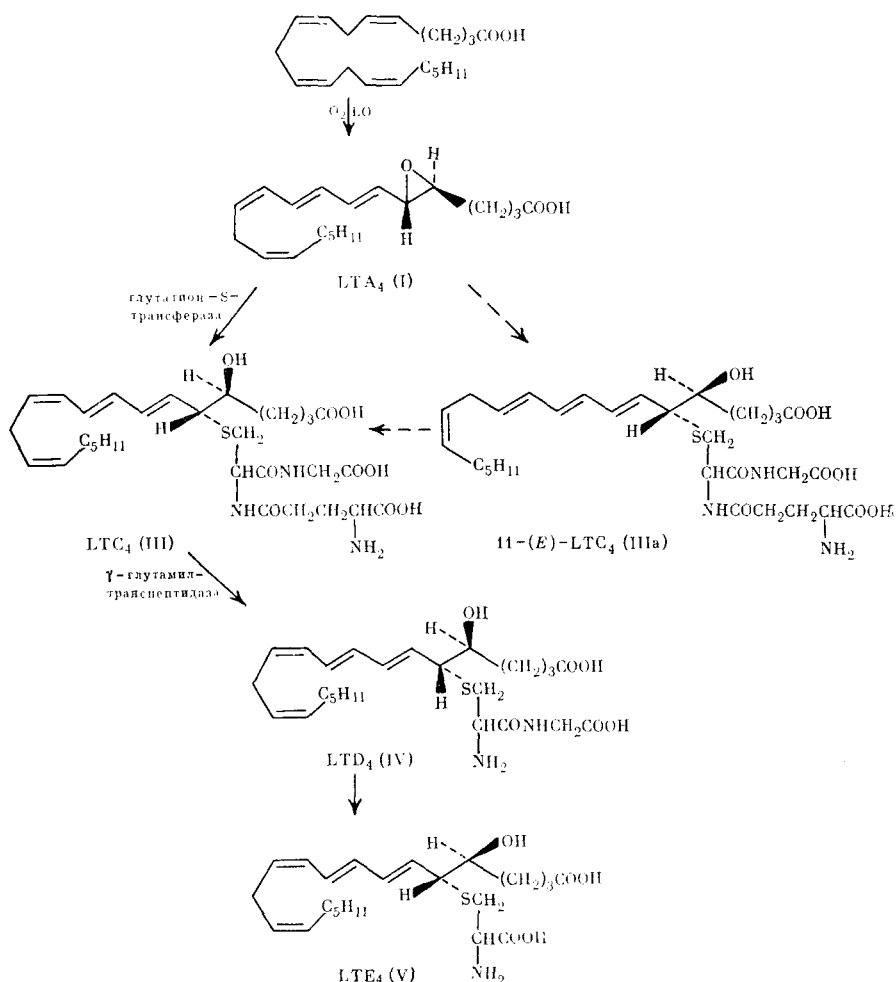
Роль LTA_4 как промежуточного соединения в метаболизме арахидоновой кислоты подтверждена превращением LTA_4 в LTC_4 как мастоцитомными клетками мыши, так и полиморфноядерными лейкоцитами человека [63]. Однако предлагались и альтернативные структуры LTC_4 . В [64] указывается на возможность присутствия в LTC_4 5-гидропероксили пероксифирной группы. В 1980 г. японские исследователи заключили, что аминокислотная цепь связана с C(6) в LTC_4 сульфоновой группой, и считали эту связь более предпочтительной [65]. Неопределенность в структуре LTC_4 была устранена изучением масс-спектров, а также химическим синтезом, подтвердившим, что природный LTC_4 не является сульфеном [66—68], а содержит тиоэфирную связь у C(6).

В 1980 г. две группы исследователей [69—71] опубликовали данные по установлению структуры SRS из базофильных лейкоцитарных клеток крысы, которое было идентифицировано как 5(S)-гидрокси-6(R)-цистеинилглицил-7,9,11,14-эйкозатетраеновая кислота, названная LTD_4 (IV).

Установлена структура SRS из базофильных лейкоцитарных клеток крысы [71]. Авторами было показано, что LTD_4 может быть получен

⁷ Нейтрофилы — разновидность гранулоцитов-зернистых лейкоцитов, см. стр. 845.

Схема 4



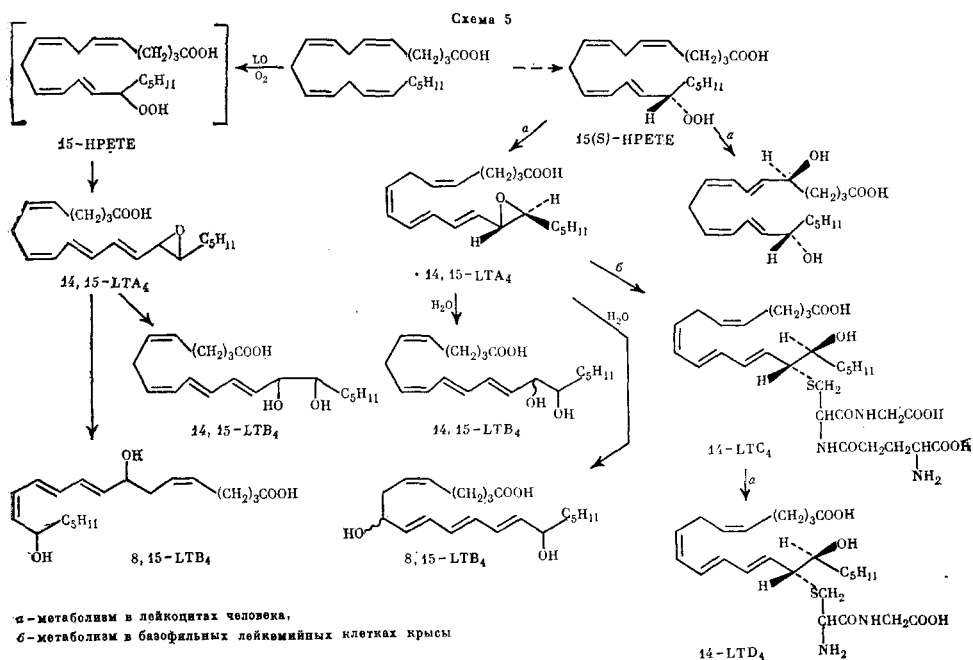
действием γ -глутамилтранспептидазы на LTC_4 . Этот факт свидетельствует о том, что LTC_4 является промежуточным соединением при биосинтезе LTD_4 и дает основания считать стереохимию молекулы LTD_4 идентичной стереохимии LTC_4 [71].

Авторы работ [70, 72] показали, что SRS-A, высвобождающееся при иммунологическом воздействии на чувствительные легкие морской свинки, было аналогично SRS, выделяющемуся базофильными лейкоцитными клетками крысы (КБЛ-1), и идентифицировано как LTD_4 [73].

6-Цистеинильное производство LTA_4 было определено в SRS-A, выделенном из перитональных клеток крысы [74]. Химическая структура и стереохимия этого соединения подтверждена химическим синтезом [75] как 5(S)-гидрокси-6(R)-цистеинил-7E, 9E, 11Z, 14Z-эйкозатетраеновая кислота (V), названная LTE_4 .

Превращение LTA_4 в LTC_4 , LTD_4 , LTE_4 многократно подтверждено экспериментами [76—80]. Биопревращения LTA_4 в LTC_4 наблюдались [63] так же, как и катализируемое ферментом удаление γ -глутамильного остатка из LTC_4 при биосинтезе LTD_4 [71]. Осуществлено получение LTE_4 из LTD_4 с использованием аминопептидазной компоненты специфической арилсульфатазы [76].

Так как лейкотриены превращаются в метаболическом каскаде $LTC_4 \rightarrow LTD_4 \rightarrow LTE_4$, то не удивительно, что состав любого SRS зависит от источника, материала и методики, применяемых при его выделении. Было предложено использовать для индивидуальных соединений термины лейкотриены, а термин SRS применять для описания биологически



полученного материала, в котором неизвестны относительные количества присутствующих в нем лейкотриенов.

Образование лейкотриенов не ограничивает всех продуктов, полученных из 5-HPETE на основе арахидоновой кислоты (схема 1). Инкубирование арахидоновой кислоты с лейкоцитами человека дает целый ряд метаболитов [81—86], являющихся позиционными изомерами природных лейкотриенов (схема 5). Инкубация арахидоновой кислоты с цитохромом P-450 [87] и с жидкостью из почечной корки [88] приводит к продуктам ее окисления при C(9) и при C(9) и C(15) соответственно, которые обладают высокой биологической активностью и представляют большой интерес [89].

В литературе описаны также лейкотриены из 4Z, 8Z, 11Z-эйкозатриеновой и 5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z-эйкозапентаеновой кислот [41—44]. Появились сведения о 8,9-LTC₃, биосинтез которого осуществлен инкубацией 8Z, 11Z, 14Z-эйкозатриеновой, дигомо-γ-линоленовой кислоты [47, 48].

III. ХИМИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ ЛЕЙКОТРИЕНОВ

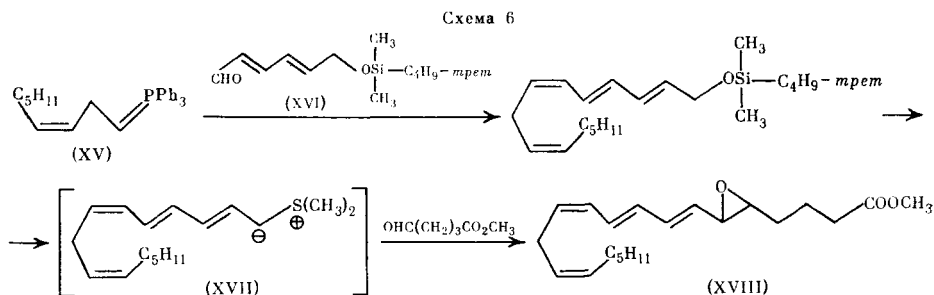
Первый полный синтез лейкотриена A₄ выполнен Кори и опубликован в 1979 г. [56, 90]. К настоящему времени осуществлены синтезы практически всех известных лейкотриенов, их изомеров, аналогов, в том числе и меченных изотопами.

Синтетические работы касаются главным образом лейкотриенов серии 4 (LTA₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄, LTF₄, LTB₄), т. е. лейкотриенов, предшественниками которых является арахидоновая кислота.

В основу разработанных путей синтеза лейкотриенов положена реакция Виттига, с помощью которой осуществляют конденсацию ключевых фрагментов синтеза «карбоксилсодержащего», считая от углеродного атома C(1)—молекулы лейкотриена и «углеводородного» до углеродного атома C(20). Каждый из этих фрагментов в различных синтезах может варьировать по длине углеводородной цепи, степени ненасыщенности и наличию функциональных заместителей у 5,6 углеродных атомов для LTA₄, LTC₄, LTD₄ и других, и у C(12) для LTB₄.

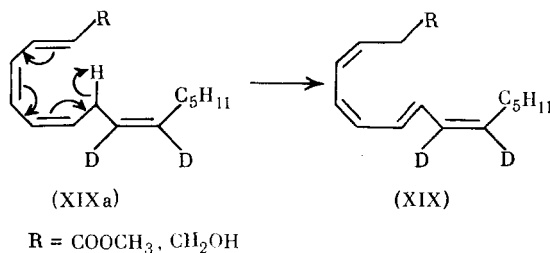
1. Синтез лейкотриена A₄, его изомеров и аналогов

Наиболее ранним из известных является синтез (\pm) LTA₄ [56, 90, 91], включающий взаимодействие по Виттигу моноенового (XV) и диенового (XVI) фрагментов с последующей достройкой углеводородной цепи сульфониевого илida (XVII) и введением эпоксидной и карбоксильной функций (схема 6).

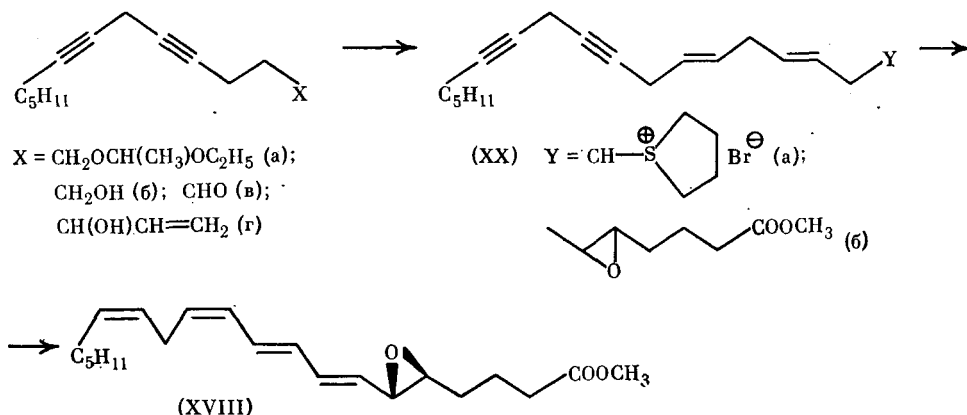


Метилловый эфир LTA₄ (XVIII) получен в виде смеси (1 : 1) *цис*- и природного *транс*-эпоксидов.

Авторы [92] также использовали сульфониевый илid (XVII) при получении метилового эфира (\pm) LTA₄ (XVIII), и им удалось разделить смесь *цис*- и *транс*-эпоксидов. Эта же группа исследователей [92] попыталась приготовить 9Z-LTA₄ ввиду того, что геометрия $\Delta^{9,10}$ -двойной связи в природном лейкотриене в то время была неизвестна. Однако промежуточное тетраеновое соединение (XIXa) претерпевало 1,7-водородную миграцию при 18—25° С, давая изомер (XIX):

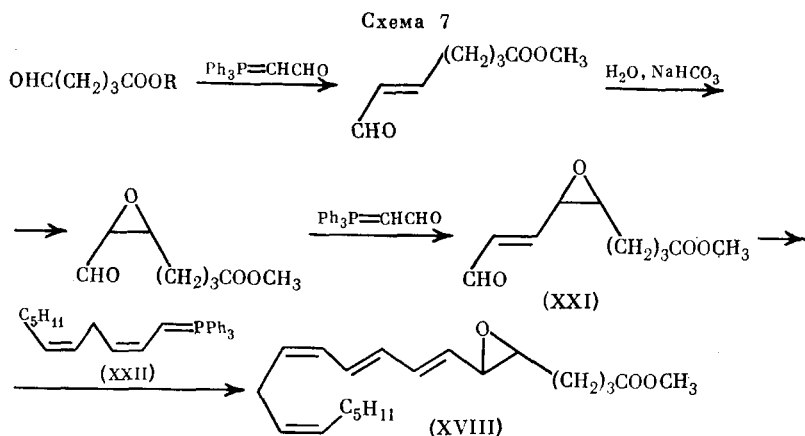


Метилловый эфир (\pm)-LTA₄ (XVIII) также синтезирован селективным восстановлением диена (XXб), полученного из соли (XXа) [93, 94]:



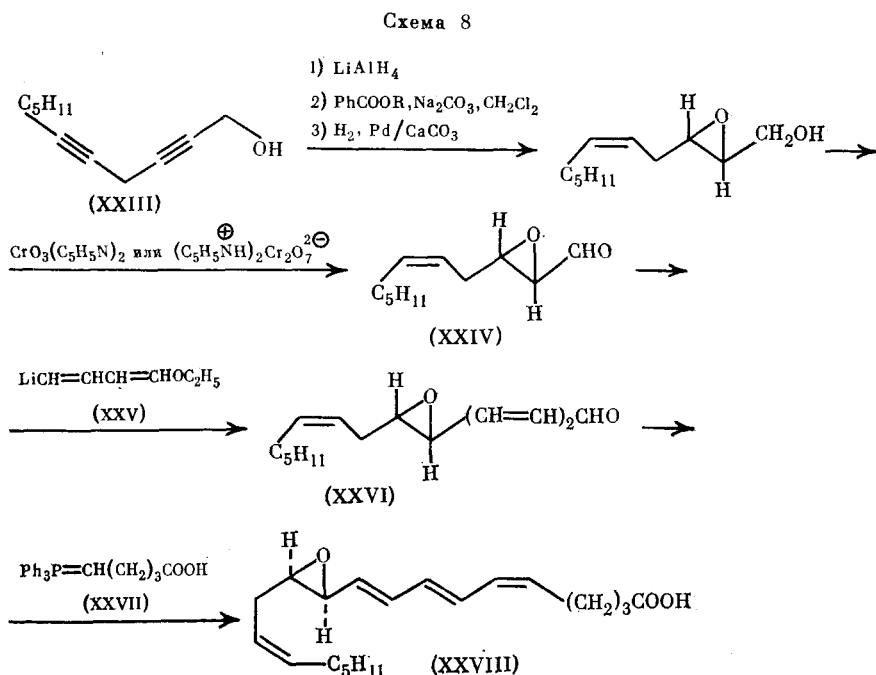
В дальнейшем исследователи практикуют в синтезе LTA₄ схемы, предусматривающие конденсацию по Виттигу углеводородного и карбоксилсодержащего фрагментов на последних стадиях синтеза при предварительном введении необходимых функциональных группировок в каждый из фрагментов. В этих синтезах в качестве карбоксилсодержа-

шего звена используют эпокси-альдегид (XXI) как ключевой синтон, полученный через ряд стадий, из 4-формилбутирата [95, 96] (схема 7). В качестве углеводородного фрагмента применяют ундекадиеновые илиды (XXII) [95, 96], приготовленные из фосфониевых солей. Z-Конфигурация двойных связей в соединении (XXII) обусловлена стереоспецифическим гидрированием соответствующих ацетиленовых предшественников. При взаимодействии соединений (XXI) и (XXII) получают метиловый эфир (\pm)-LTA₄ (XVIII) [95] (схема 7).



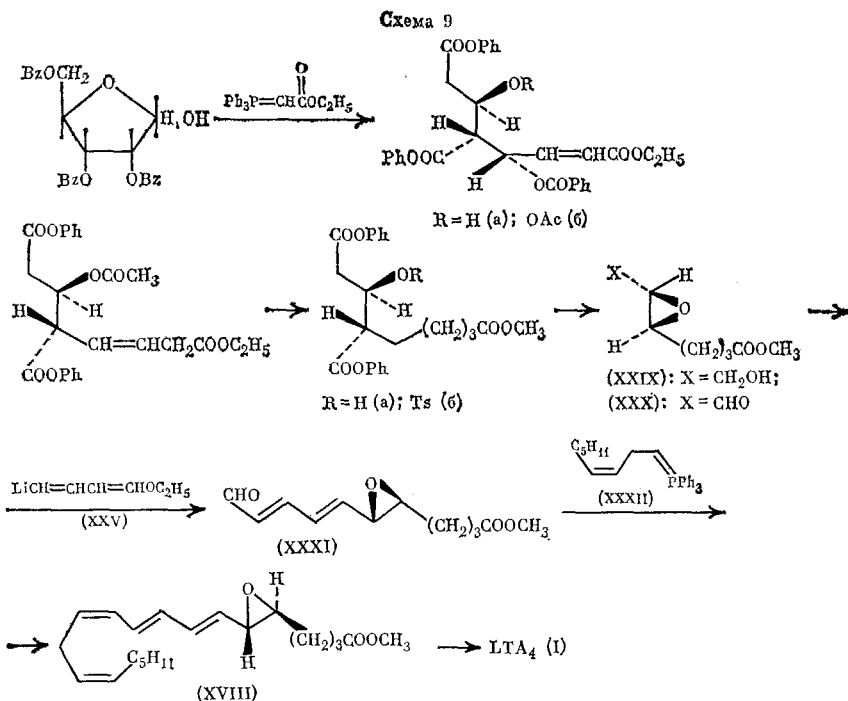
Авторы [95] идентифицировали синтезированный метиловый эфир (\pm)-LTA₄ (XVIII) как смесь (2:1) 9E-природного и 9Z-изомерного соединений. 1,7-Водородный сдвиг, отмеченный в [92] (см. выше), имел место и при образовании 9Z-LTA₄ [96].

В синтезах 11,12-оксидов (XXVIII) аналогов LTA₄ (схема 8) в качестве углеводородного фрагмента используют триеновый компонент (XXVI), но в отличие от рассмотренных синтезов это соединение является не илидом, а альдегидом (схема 8) [97]. Исходный 2,5-ундекадиин-1-ол (XXIII), полученный на основе ацетилена и его производных, через ряд стадий превращен в альдегид (XXIV).



Удлинение эпоксиальдегида (XXIV) осуществляют с использованием четырехуглеродного компонента 1-литий-4-этоксипутадиена (XXV)⁸. Реакция превращения карбонильных соединений в сопряженные диены с помощью соединения (XXV) была предложена в работе [98] и использовалась другими авторами при создании аналогичной системы кратных связей в карбоксилсодержащих компонентах при синтезе 7-цис-изомеров LTA₄ и LTD₄ [99]. Далее альдегид (XXVI) конденсируют с илидом (XXVII) с образованием 11,12-оксидоаналога LTA₄ (XXVIII).

Все описанные ранее синтезы не давали возможности селективно приготовить природный энантиомер LTA₄. Для решения этой задачи было предложено использовать в качестве ключевого соединения метиловый эфир 5(S),6(R)-эпокси-6-формилгексановой кислоты (XXX), синтез которого осуществляют, исходя из углеводов [100—105] или их карбогидратных производных [103, 104], имеющих в молекуле хиральные центры. Описано [100] (схема 9) получение альдегида (XXX) из 2,3,5-трибензоил-D-рибозы с последующим превращением его с 1-литий-4-этоксипутадиеном (XXV), по Волленбергу [98, 99], в 7E,9E-C(1)—C(14)-фрагмент (XXXI), взаимодействие которого с фосфораном (XXXII), полученным на основе ацетилена [56, 90, 92, 99—106], дает энантиомерно индивидуальный метиловый эфир 5(S),6(S)-LTA₄ (XVIII). Стереохимия этого соединения подтверждена ферментативным превращением его в природный LTB₄ [53].



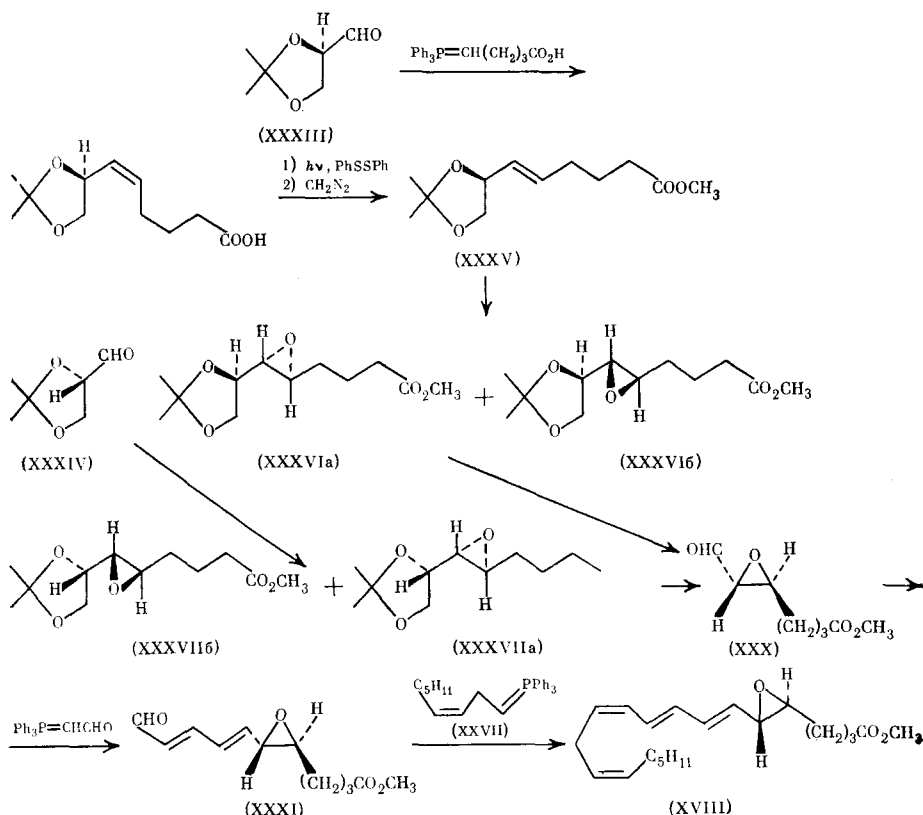
5(S),6(R)-Эпоксиэфир (XXX) был также превращен в смесь метиловых эфиров 9Z-LTA₄ и LTA₄ [100]. Из 5(S),6(R)-эпоксиэфира (XXX) был приготовлен 11E-изомер LTA₄ методом *транс*-олефинирования по реакции Виттига [45, 101] аналогично схеме 9.

В работе [105] в качестве асимметрического предшественника в синтезе 5(S), 6(R)-эпоксиэфира (XXX) предложено использовать ацетонид-

⁸ C₂H₅OCH=CHC≡CH → (C₄H₉)₃SnCH=CHCH=CHOC₂H₅ → LiCH=CHCH=CH=CHOC₂H₅.
(XXVa) (XXV)

Гидростаннирование 1-этокси-1-бутен-3-ина дает винилстанныат (XXVa), *транс*-металлирование которого *n*-бутиллитием дает 1-литий-4-этоксипутадиен (XXV), [98].

Схема 10

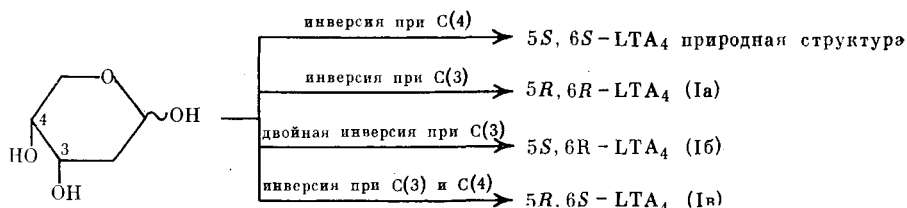


D-глицеральдегида (XXXIII), полученного из *D*-маннозы и ацетонид-*L*-глицеральдегида (XXXIV), полученного из *L*-арабинозы (схема 10).

Превращение ацетонида (XXXIII) в эфир (XXXV) с последующим оксидированием двойной связи дает смесь (1:2) эпокси-эфиров (XXXVIa) и (XXXVIb) с предпочтительным образованием изомера (XXXVIb) с неприродной стереохимией заместителей при C(5) и C(6). Из ацетонида *L*-глицеральдегида (XXXIV) преимущественно образуется эпоксид (XXXVIIa). Гидролитическое расщепление обоих диастереомеров (XXXVIa) и (XXXVIIa) приводит к 5(*S*),6(*R*)-формил-эфир (XXX), который тремя последовательными реакциями Виттига превращают в метиловый эфир 5(*S*),6(*S*)-LTA₄ (XVIII). 5(*S*),6(*S*)-Стереизомер (XXXб) синтезируют из ацетонидов (XXXVIb) и (XXXVIIb) [105].

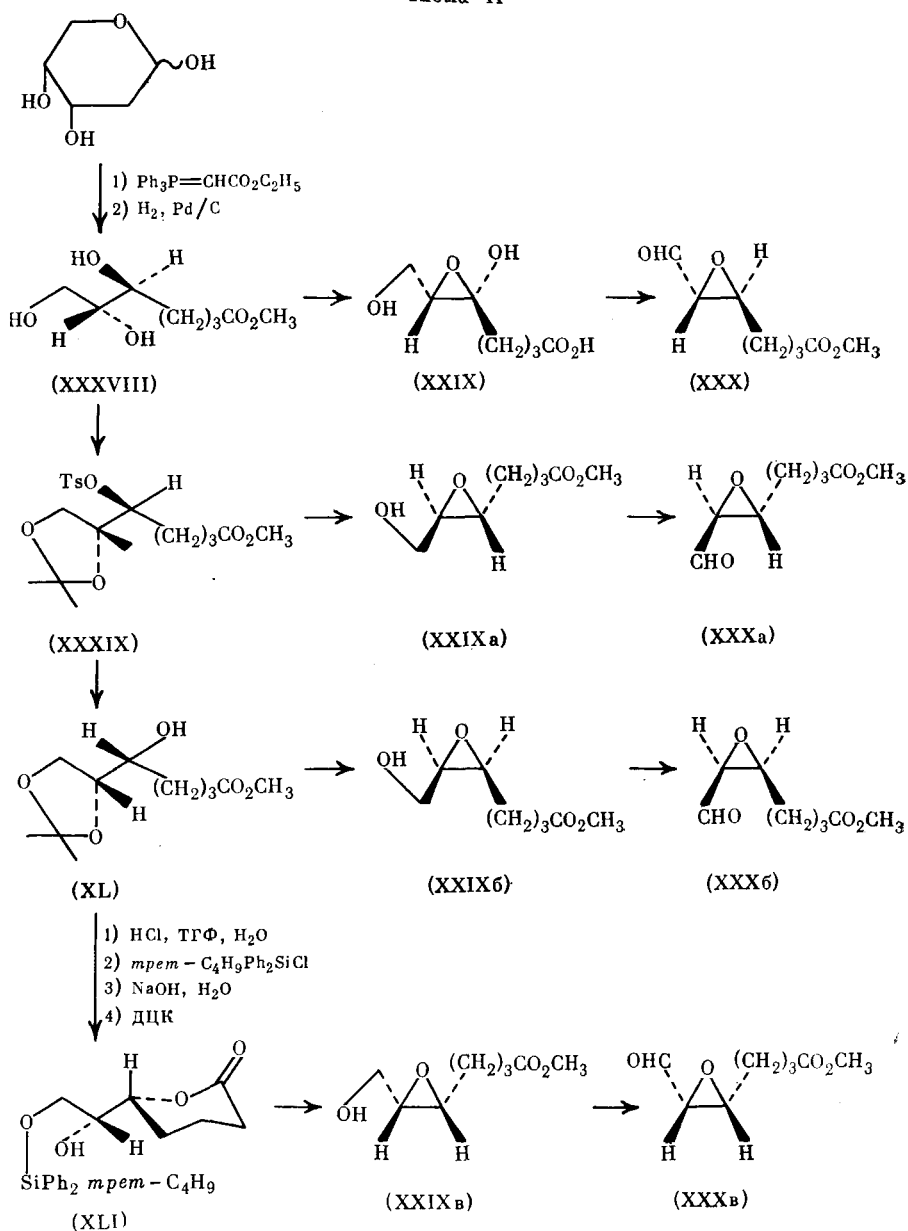
Авторы работы [106] позднее с использованием *D*-2-дезоксирибозы разработали новые стереоспецифические пути синтеза стереоизомеров (5*S*,6*R*), (5*R*,6*S*), (5*S*,6*S*), (5*R*,6*R*)-альдегидэпокси-эфира (XXX), и на их основе получены природный LTA₄ (I) — 5*S*,6*S*-эпимер, 5-эпи,6-эпи-(5*R*,6*R*) — (Ia), 6-эпи, (5*S*,6*R*) — (Iб), 5-эпи-(5*R*,6*S*) — (Iв) изомеры LTA₄ в виде их метиловых эфиров (XVIII), (XVIIIa), (XVIIIб) и (XVIIIв) соответственно. В этих работах авторы учли недостаток применения в подобных синтезах *D*-рибозы [100—102], состоящий в том, что необходимо было восстановительным элиминированием удалять оксигруппу у C(2), что влекло дополнительные сложности по защите гидроксильной группы при C(4), и разработали синтезы из *D*-2-дезоксирибозы.

Основная стратегия этих синтезов включает соответствующие манипуляции хиральных центров при C(3) и C(4) атомах *D*-2-дезоксид-рибозы, таким способом, при котором эти два центра становятся хиральными центрами при C(5) и C(6) синтезируемых лейкотриенов (I), (Ia), (Iб) и (Iв), что можно представить схематично:



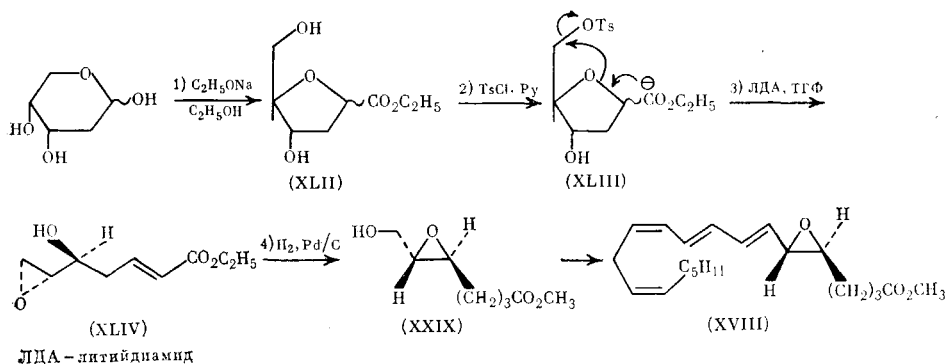
2-Дезокси-*D*-рибозу переводят рядом последовательных химических превращений [106] в триол (XXXVIII), ацетали (XXXIX), (XL) и лактон (XLI). Каждое из полученных соединений является предшественником диастереомерных эпоксиспиртов: (XXIX), (XXIXа), (XXIXб) и (XXIXв), которые затем окисляют [97] соответственно в 5*S*,6*R*-(XXX), 5*R*,6*S*-(XXXа), 5*S*,6*S*-(XXXб) и 5*R*,6*R*-(XXXв) эпоксиальдегиды (схема 11).

Схема 11



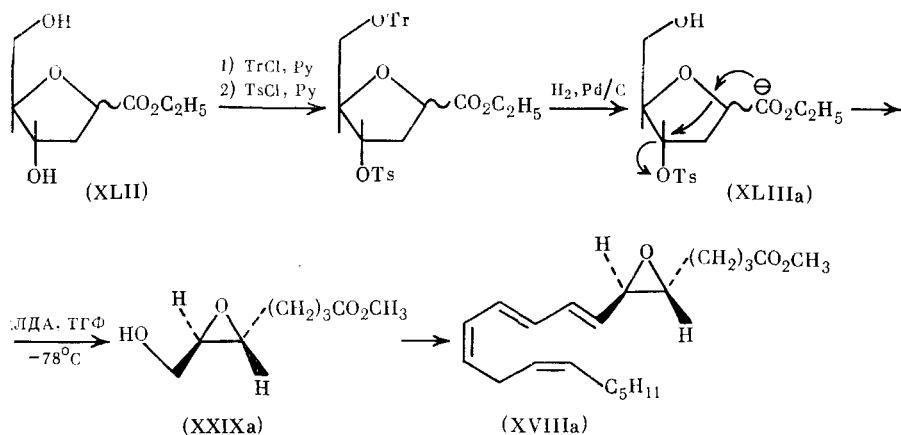
Полученные таким образом диастереомерные альдегиды (XXX), (XXXa), (XXXб) и (XXXв) тремя последовательными реакциями olefinирования по Виттигу [105, 106], как описано ранее на стр. 857, превращают в метиловые эфиры LTA₄ (XVIII), 5-эпи,6-эпи-LTA₄ (XVIIIa), 6-эпи-LTA₄ (XVIIIб), 5-эпи-LTA₄ (XVIIIв) соответственно [106].

Предложен [107] другой путь использования 2-дезоксид-*D*-рибозы для получения эпоксиэфиров (XXIX), (XXIXa), (XXIXв). Этот метод основан на превращении 2-дезоксид-*D*-рибозы в С-гликозид (XLII) [108, 109] с последующим инициированием внутримолекулярной реакции тозилата (XLIII), обеспечивающей образование эпоксисоединения (XLIV), которое легко превращается в первичный спирт (XXIX), из которого через ряд известных стадий получают метиловый эфир LTA₄ (XVIII):

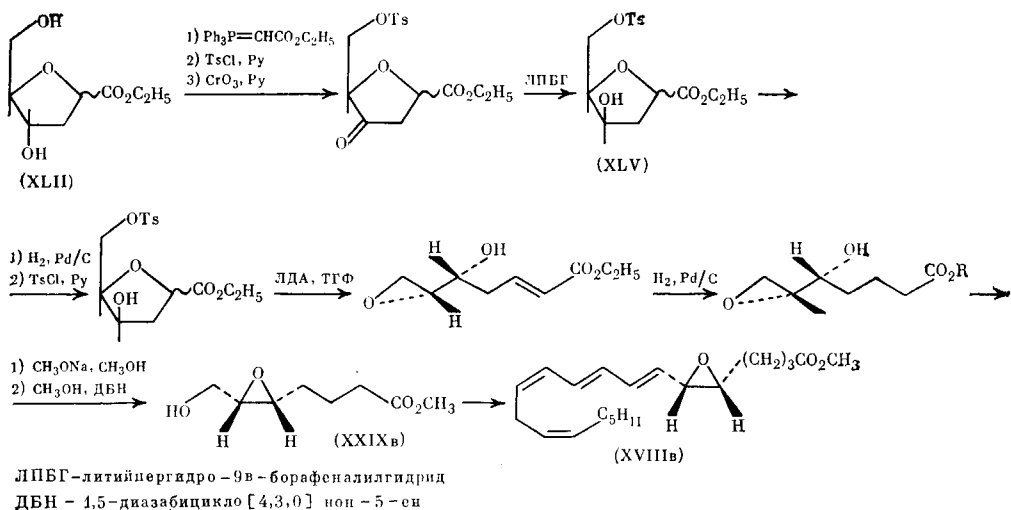


Из гидроксиэфира (XXIX) был также получен 14,15-дегидро-LTA₄ [66, 110].

Использование тозилата (XLIIIa) приводит к обращению конфигурации у С(5) гликозида и образованию гидроксиэфира (XXIXa), который далее превращают в эфир и 5-эпи,6-эпи-LTA₄ (XVIIIa):

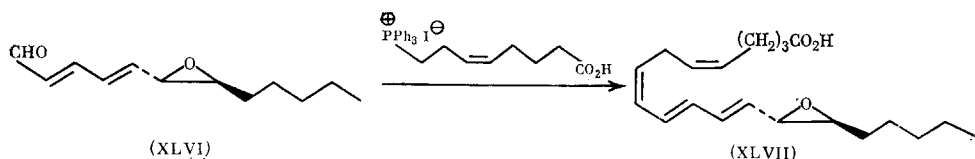


Приготовление гидроксиэфира (XXIXв) — предшественника эфира 5-эпи-LTA₄ (XVIIIв) включает обращение конфигурации вторичной гидроксильной группы С-гликозида (XLII) и тозилацию первичной оксигруппы соединения (XLV), что можно представить схемой 12.



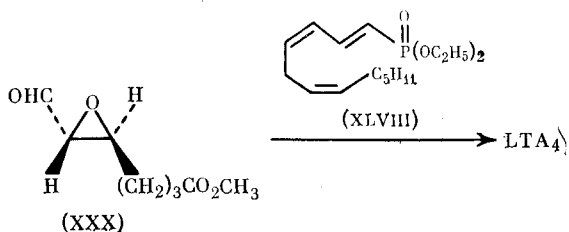
Одновременно с работами [106, 107] авторы [111] предложили несколько модифицированный синтез эпокиспирта (XXIX), также на основе 2-дезоксид-*D*-рибозы.

2-Дезокси-*D*-рибоза с успехом применялась в синтезе эпоксиальдегида (XLVI) [112], из которого известным методом получена 14*S*,15*S*-оксидо-5*Z*,8*Z*,10*E*,12*E*-эйкозатетраеновая кислота, 14,15- LTA_4 (XLVII) [107, 112]:

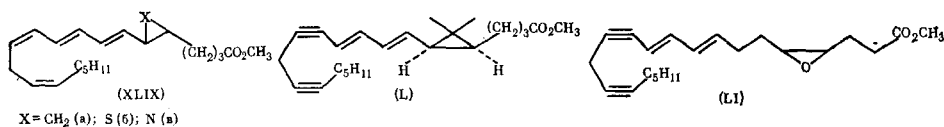


Метилловый эфир 7-гидрокси-5(*S*),6(*S*)-эпоксигептановой кислоты (XXIX) и его 5(*S*),6(*R*)-диастереомер (XXIXб) — предшественники LTA_4 (I) и 6-эпи- LTA_4 (Iб) были синтезированы также из 2,3-О-изопропилиден-*D*-эритрозы [113], а 5(*S*),6(*S*)-эпоксиальдегид (XXXб) из бис-ацетонид-*D*-(+)-маннозы [114].

В 1982 г. появилась публикация по синтезу LTA_4 [115], в которой в качестве C(13)—C(20) фрагмента вместо фосфониевых солей используют фосфонаты (XLVIII):

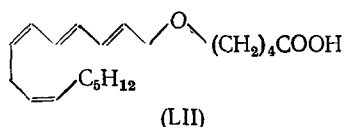


В синтезе метилового эфира (\pm)- LTA_4 применяют диацетиленовый аналог (XLVIII) [116]. Фосфонат, подобный структуре (XLVIII), был применен также для синтеза метилового эфира 5,6-метанолейкотриена A_4 (XLIXa) [117, 118] стабильного биологически активного аналога LTA_4 , бис-дегидродиметилметанолейкотриена A_4 (L) [119, 120] и бис-дегидроаналога LTA_4 (LI) [120, 121].



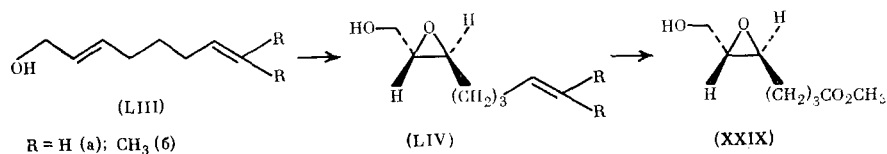
Теми же методами приготовлен тио-аналог LTA₄ (XLIXб) [122]. Аза-аналог LTA₄ (XLIXв) синтезирован [123] с использованием 5-эпи,6-эпи-LTA₄ (Ia) [106]. Ацетиленовые аналоги LTA₄ являются исходными соединениями для получения тритием меченных лейкотриенов [123, 124].

К аналогам LTA₄ относят и 6-окса-8E,10E,12Z,15Z-эйкозатетраеновую кислоту, секолейкотриен A₄ (LII), синтез которой недавно опубликован [125, 126].

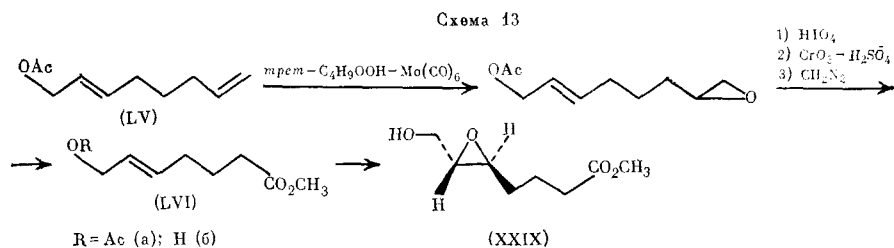


Синтезы LTA₄ с использованием исходных хиральных соединений (углеводов и их производных) [100—114] многостадийны и требуют проведения большого числа реакций по защите и удалению различных группировок для обеспечения инверсии заместителей у исходных хиральных центров в конфигурацию, свойственную структуре лейкотриена. В связи с этим значительным достижением в методологии синтеза лейкотриенов является стереоспецифическое эпексидирование ахиральных спиртов реактивом (L-(+)-диэтилтарtrat, трет-бутилгидропероксид, тетраизопропокситан), предложенным авторами работ [127, 128].

Однако имеются указания, что метиловый эфир 7-гидрокси-5-гептеновой кислоты эпексидируется в этих условиях с невысокими выходами [103, 127, 128]. Вместе с этим двумя исследовательскими группами разработано селективное эпексидирование диеновых спиртов (LIIIa) [128] и (LIIIб) [103]. Окислительное расщепление алкеновой структуры эпексида (LIV) с последующей этерификацией дает предшественник LTA₄ — 5(S),6(S)-эпексипирт (XXIX):

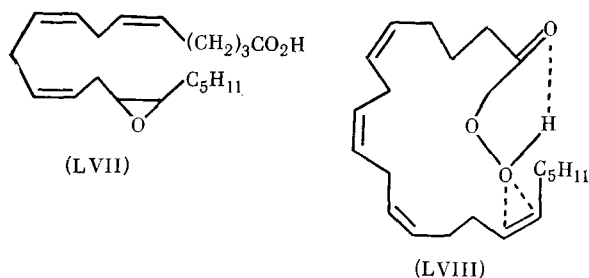


Эпексид (XXIX) синтезирован [120, 129], исходя из 1-ацетокси-2E,7-октадиена (LV) хиральным эпексидированием по методу Шарплеса — Катуки [127, 128] метил-7-окси-5E-гептеноата (LVIa) или его ацетата (LVIб) (схема 13).

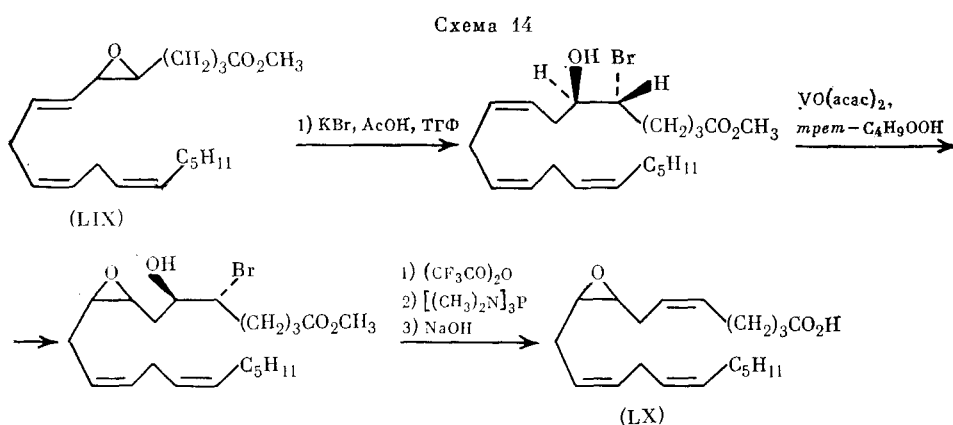


Этот метод [127, 128] использован и в синтезе 8,9-LTA₃ [47, 130]. Автор работ [131—133] осуществил селективное эпексидирование самой ближайшей Δ^{5,6} и самой удаленной Δ^{14,15} от карбоксильной группы двойной связи арахидоновой кислоты. 14,15-Эпексид (LVII) был синтезирован оригинальной внутримолекулярной передачей кислорода в пероксиарахидоновой кислоте, изомеризующейся предположительно через про-

межуточное соединение (LVIII):



Исходя из метилового эфира 5,6-эпоксида (LIX) синтезирована 8,9-эпоксисахионовая кислота (LX), (схема 14) [87, 134].



Соединение (LX) также выделено из природных источников [87].

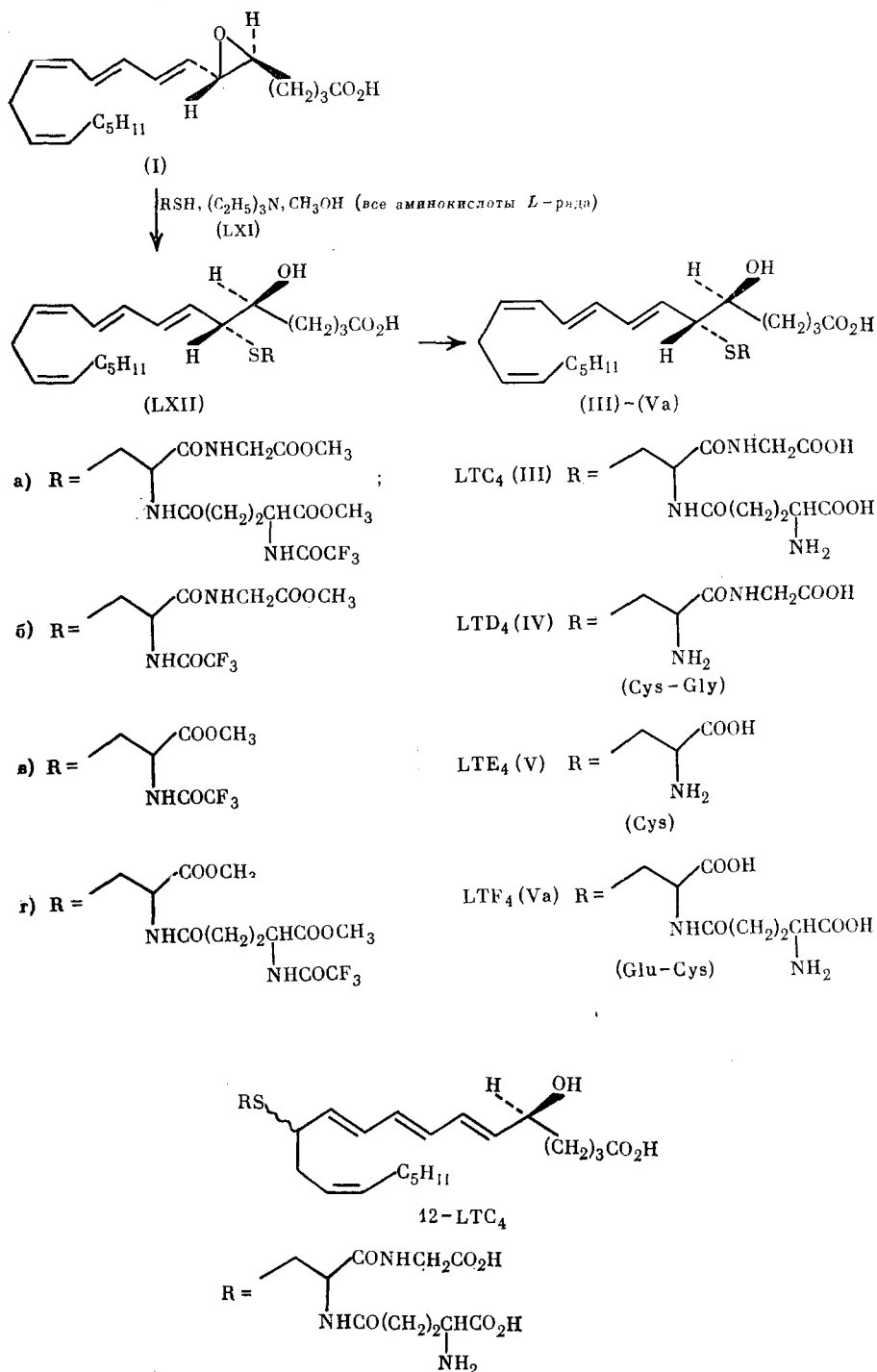
Известен биоспецифический синтез метилового эфира LTA₄ (XVIII) из 5-НРЕТЕ (VI) [46, 135—137]. Биоспецифическим синтезом получены и другие природные эпоксиды [112, 136].

2. Синтезы лейкотриенов C₄, D₄, E₄, F₄, их изомеров и аналогов

Синтезы LTC₄ (III) [92—97, 100—105, 111, 124, 128—132, 135—142], LTD₄ (IV) [92—105, 114, 124, 130—142], LTE₄ (V) [93, 94, 100, 103, 105, 124, 140—143], LTF₄ (Va) [94, 143] и их изомеров и аналогов [93, 96, 102, 111, 124, 139—144] основаны на введении тиопроизводного (LXI), роль которого выполняют соответствующие защищенные аминокислоты и пептиды, в 6-положении молекулы LTA₄ [100, 105] (схема 15).

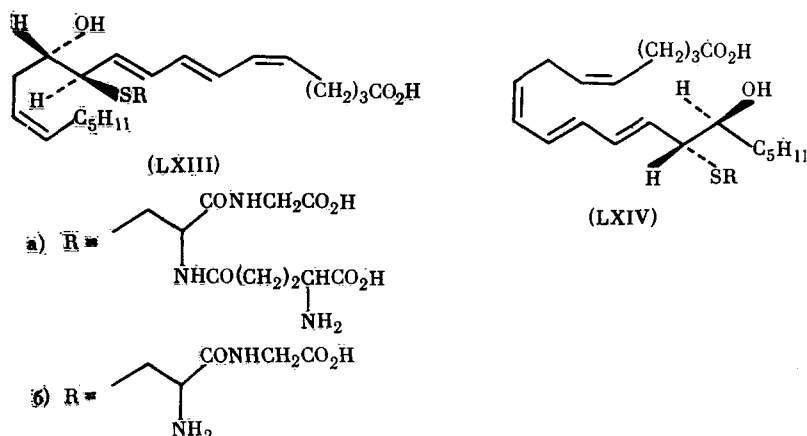
Удаление защитных группировок в соединениях (LXIIa—г) осуществляется в зависимости от характера пептидного заместителя. Имеются данные о присоединении глутатиона в незащищенной форме [57, 61, 62, 119—121, 135]. Гидрохинон, необходимый компонент при гидролизе эфиров LTE₄, приводит к частичной изомеризации 11-двойной связи лейкотриенов [75]. Присутствие избытка перхлората лития при необходимости изменить направление реакции образования LTC₄ приводит к синтезу 12-глутатиониллейкотриенов (12-LTC₄) [102], обладающих весьма малой биологической активностью и не вносящих, по-видимому, существенного вклада в биологическую роль членов семейства лейкотриенов. Этот факт имел большое значение при расшифровке структуры компонентов SRS [145].

Схема 15



По описанной схеме 15 на основе LTA₄ и защищенного глутамилцистеина синтезирован недавно выделенный LTF₄ (Va) [143]. Соединение получено в смеси с его 5(R),6(S)-диастереомером, которое оказалось в 200 раз менее активно при действии на бронхи человека, чем LTD₄ (IV) [143]. В этой же работе [143] синтезированы 5(R),6(S)-диастереомеры LTC₄, LTD₄, LTE₄. Биологическая активность их оказалась на два порядка ниже, чем природных соединений. Синтезированы и другие диастереомеры LTC₄, LTD₄, LTE₄ [61, 111, 114].

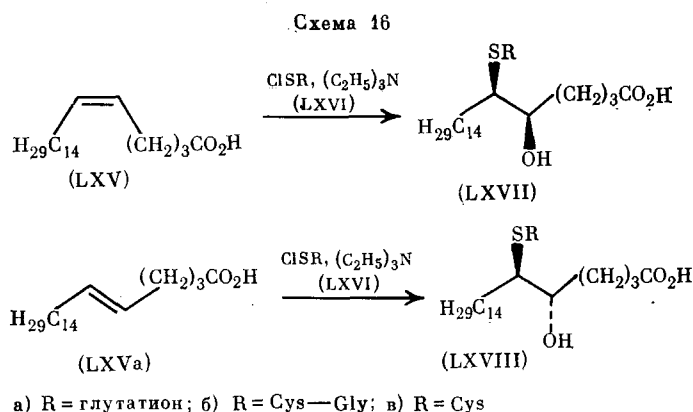
Исходя из 11,12- и 14,15-оксиданалогов LTA_4 и защищенных пептидов синтезированы 11-глутатионил — 11- LTC_4 (LXIIIa), 11-цистеинил-глицил — 11- LTD_4 (LXIIIб) и 14-глутатионил — 14- LTC_4 (LXIVa), 14-цистеинилглицил — 14- LTD_4 (LXIVб), лейкотриены — позиционные аналоги природных LTC_4 и LTD_4 [97].



Этим же методом [99] получили 7-цис-изомер LTD_4 , активность которого составляла 1/10 от активности природного LTD_4 .

Предложено использовать S-триметилсилильные ($\text{R-S-Si}(\text{CH}_3)_3$) производные эфиров N-трифторацетилглутатиона и N-трифторацетил-L-цистеина при получении LTC_4 и LTE_4 [92].

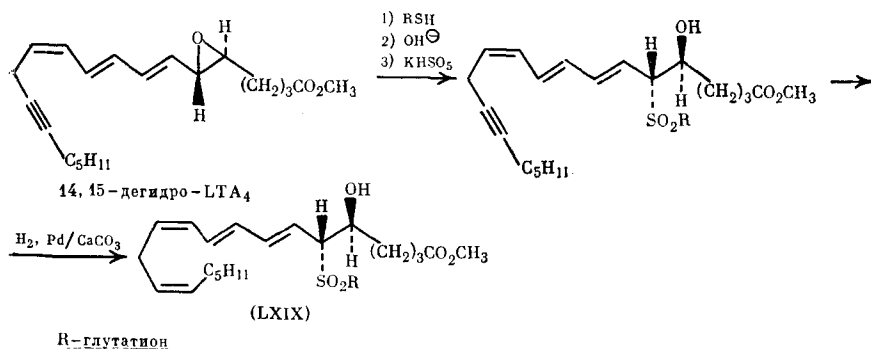
Осуществлен синтез стереоизомеров полностью насыщенных октагидроаналогов лейкотриенов C_4 (LXVIIa), (LXVIIb), D_4 (LXVIIб), (LXVIIб) и E_4 (LXVIIв), (LXVIIв) [139, 140] стереоселективным взаимодействием сульфенилгалогенидов (LXVI), с 5(E)- и 5(Z)-эйкозеновыми кислотами (LXVa) и (LXVб), (схема 16):



На основании изомеров LTA_4 известной стереохимии приготовлены 9Z- и 9Z,11E- LTC_4 [138].

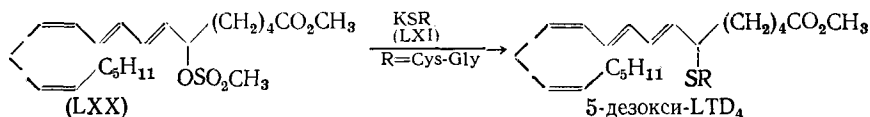
Синтезирован из 11E- LTA_4 и глутатиона 11E-изомер LTC_4 [68, 101], выделенный ранее из мастоцитомных клеток [30].

Неясность окисленного состояния тио-связи в природном LTC_4 при установлении его структуры [67] сделала необходимым синтез сульфона LTC_4 (LXIX).



Сравнение физико-химических и биологических свойств сульфона (LXIX) со свойствами природного LTC₄ подтвердило наличие в последнем тиоэфирной связи [66, 67].

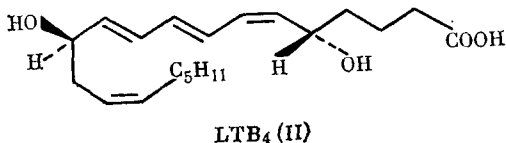
Исследование вопроса молекулярного связывания лейкотриенов и определения структуры возможного рецептора поставило задачу синтеза 5-дезоксид-LTD₄ [142—147], который был осуществлен взаимодействием мезилата (LXX) [102] с тиолятом калия метилового эфира N-трифтор-ацетил-L-цистеинилглицина (LXI) [142]:



Все синтезированные диастереомеры 5-дезоксид-LTD₄ имели всего лишь около 1% активности природного LTD₄, что указывает на важность окси-групп у С(5) для проявления биологической активности LTD₄.

3. Синтез лейкотриена В₄, его изомеров и аналогов

Лейкотриен В₄, 5(*S*),12(*R*)-дигидрокси-6*Z*,8*E*,10*E*,14*Z*-эйкозатетраеновая кислота (II) — хемотаксический и хемотаксический⁹ фактор, играющий важную роль в воспалительных процессах, является метаболитом арахидоновой кислоты при ее липоксигеназном окислении, а именно, на стадии ферментативного гидролиза LTA₄ (схема 3).



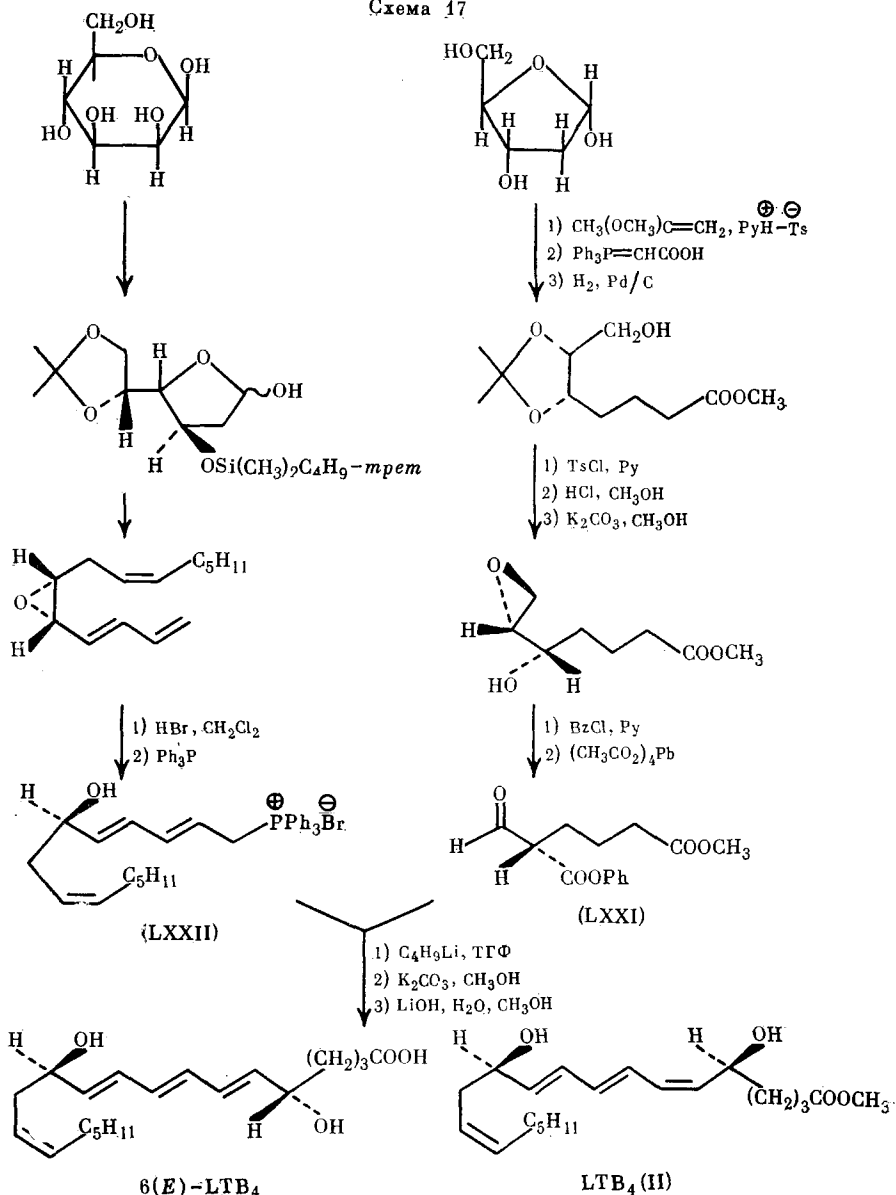
В основу синтеза LTB₄ положены те же принципы, что и при синтезе LTA₄, однако особенность структуры, а именно, наличие оксигрупп у С(5) и С(12) углеродной цепи, вносит определенные различия в построение молекулы LTB₄. Синтез осуществляется конденсацией по Виттигу двух фрагментов углеводородного (до С(20)) и карбоксилсодержащего (от С(1)) [51, 148—169]. Причем альдегидная функциональная группа, необходимая для проведения реакции Виттига, располагается в карбоксильном фрагменте, а углеводородный компонент строится так, что до конденсации по Виттигу в нем уже содержится либо оксигруппа у углерода С(12), либо группировки, легко превращаемые в нее, а также три кратные связи.

Впервые синтез природного LTB₄ был предложен Кори и имел большое значение в установлении структуры этого соединения [51, 114, 148], (схема 17). Из 2-деоксирибозы в несколько стадий получен хиральный альдегид (LXXI)—С(1)—С(6) фрагмент молекулы LTB₄. Фосфониевая

⁹ Хемотаксис — двигательная реакция свободно передвигающихся клеток многоклеточных организмов под влиянием одностороннего химического раздражителя.

соль (LXXII) (C(7)—C(20)-фрагмент) синтезирована из *D*(+)-маннозы, как описано ранее [114]. Взаимодействие по Виттигу соединений (LXXI) и (LXXII) с последующим гидролизом дает LTB₄ (II) с примесью 6*E*-LTB₄. Синтетический образец LTB₄ идентичен природному и имеет 6*Z*,8*E*,10*E*,14*Z*-конфигурацию кратных связей.

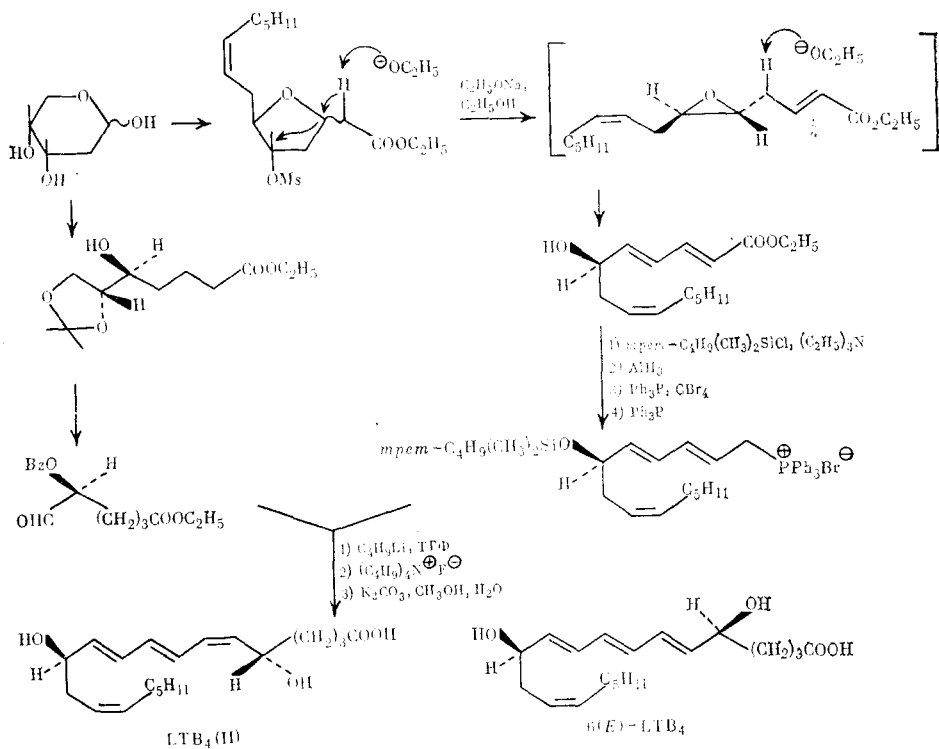
Схема 17



Для подтверждения структуры природного LTB₄ [148—153] были синтезированы 6*E*,8*Z*- и 6*E*,10*Z*-изомеры LTB₄ [149], не обладавшие биологической активностью. С этой же целью был осуществлен стереонаправленный синтез биологически активных 5(*S*),12(*S*)-стереомера 6*E*,8*Z*-LTB₄ [143, 149—152], 5(*S*),12(*R*)- и 5(*S*),12(*S*)-стереомеров 6*E*-LTB₄ [158—152].

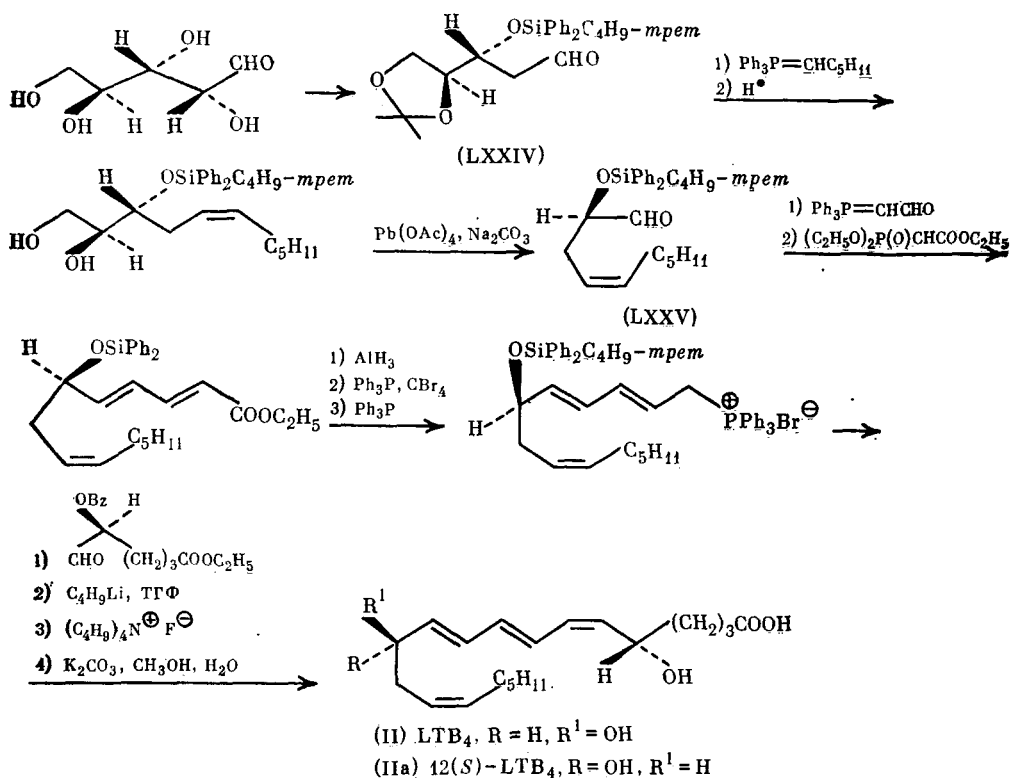
После установления строения продолжились поиски наиболее удобных путей синтеза природного LTB₄. Был предложен синтез LTB₄ из эпоксифосфониевой соли (LXXIII) [97, 106, 149] и альдегидоэфира (LXXI) [122] по схеме 18 [150].

Схема 19

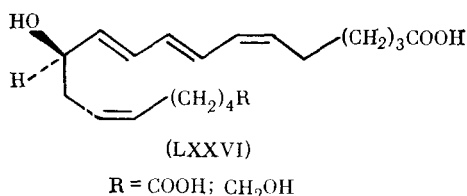


В 1983 г. было предложено [160] синтезировать оптически активные альдегиды (LXXI), стр. 866 [148], стр. 867 [151, 152, 154] и (LXXV), стр. 868 [156] не на карбогидратной основе с использованием углеводов, а из коричневого альдегида.

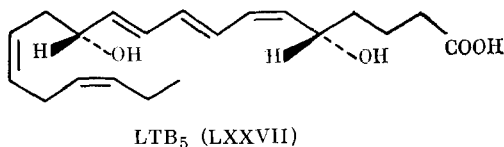
Схема 20



Сравнительно недавно были выделены и идентифицированы два метаболита LTB_4 : ω -карбокси- LTB_4 (LXXVIa) [161—167] и ω -гидрокси- LTB_4 (LXXVIb) [161—167], синтез которых осуществлен [163] по схемам, разработанным ранее [154—156]:



В 1983 г. [168] синтезирован LTB_5 (LXXVII), полученный ранее биосинтезом [169].



IV. СИНТЕЗ ДРУГИХ КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩИХ АЦИКЛИЧЕСКИХ МЕТАБОЛИТОВ АРАХИДОНОВОЙ КИСЛОТЫ

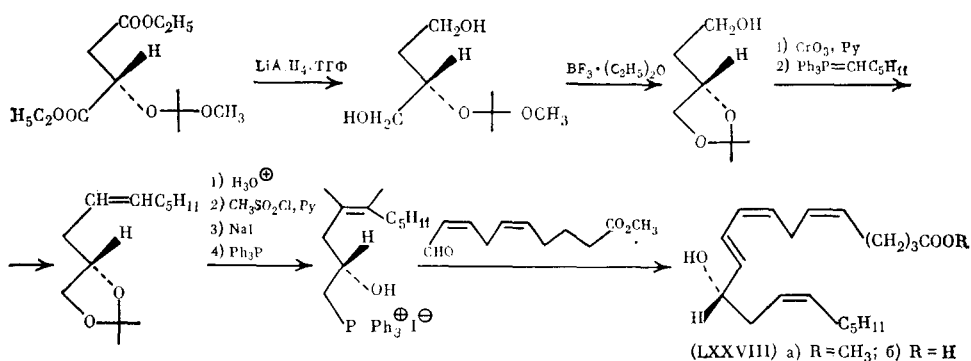
Начальными соединениями, возникающими при ферментативном окислении арахидоновой кислоты, являются гидроперокси-(VI) и гидрокси-(XIII)-эйкозатетраеновые кислоты, получившие в литературе обозначение 5-НРЕТЕ и 5-НЕТЕ¹⁰ [8, 137, 170—180] (схема 3) соответ-

¹⁰ Кроме 5-НЕТЕ (VI) для арахидоновой кислоты известны 11-, 12- и 15-НЕТЕ [8, 171—175] и их соответствующие предшественники НРЕТЕ [8, 171].

ственно. Эти биологически активные соединения были обнаружены в организме человека и животных. О биологической роли НЕТЕ в функциях клетки известно весьма мало, так же, как и о их биологических предшественниках (НРЕТЕ). Однако тот факт, что образование их из арахидоновой кислоты не ингибируется аспирином и индометацином в противоположность эндоперекисям простагландинов (PGG_2 , PGH_2) и то, что имеет место высокий уровень их содержания в некоторых тканях (например, в тканях эпидермиса людей с кожным заболеванием псориаз), делает их весьма интересными для всестороннего изучения [8, 176].

Впервые полный синтез 12*S*-гидрокси-5*Z*,8*Z*,14*Z*,10*E*-эйкозатетраеновой кислоты (LXXVIIIб), получившей название «НЕТЕ Самуэльсона», был осуществлен в 1978 г. [104] по схеме 21.

Схема 21



Окисление арахидоновой кислоты кислородом [177, 178] приводит, как правило, к беспорядочной смеси НРЕТЕ и НЕТЕ, которую весьма затруднительно использовать в препаративных целях [179]. Однако авторы работы [54] предложили получение (\pm) -5-НЕТЕ (VI) и (\pm) -5-НРЕТЕ (XIII) селективным замещением при С(5) молекулы арахидоновой кислоты. (\pm) -5-НЕТЕ (VI) был приготовлен другими авторами [181] по аналогичному замыслу, включающему фенилселенирование арахидоновой кислоты.

Обнаруженный в природных источниках (*S*)-энантиомер 5-НЕТЕ — важный биологический медиатор, являющийся хемотаксическим агентом для лейкоцитов (эозинофилов и нейтрофилов) человека, и его (*R*)-энантиомер были получены хроматографическим разделением диастереомерных уретанов [54, 182]. 5(*S*)-НЕТЕ (VI) более сильный хемотаксический фактор, чем 8-, 9-, 11-, 12- и 15-НЕТЕ, и сравним по значению с пептидными производными по С(5) углеродному атому [182].

Опубликован синтез [183] 5(*S*)-(VIa)- и 5(*R*)-(VIб)-НЕТЕ по разработанным схемам с использованием реакции Виттига [106, 154, 184].

В виде метилового эфира (LXXXI) синтезирован 11(*R*)-НЕТЕ [185] оригинальной реакцией алленового бромида (LXXX) с силильным производным терминального ацетиленового диена (LXXIX), схема 22. Те же авторы [171] осуществили, исходя из 11,12- и 14,15-эпоксиарахидоновой кислоты (LVII) синтез 11-, 12-, 15-НЕТЕ.

Альтернативный синтез 11(*R,S*)-НЕТЕ (LXXXIII) был осуществлен [186] с использованием производного глицидола (LXXXII), схема 23.

Осуществлен синтез 11(*R*)- и 11(*S*)-изомеров НЕТЕ новым методом разделения исходной смеси диастереомерных ацетоксиальдегидов с эфедрином [187].

Синтезы НРЕТЕ — предшественников НЕТЕ описаны в следующих работах: [97, 102, 182].

Схема 22

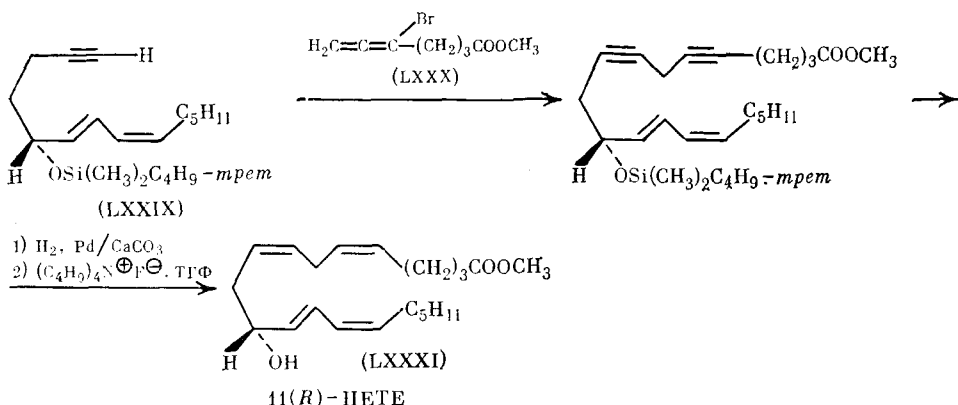
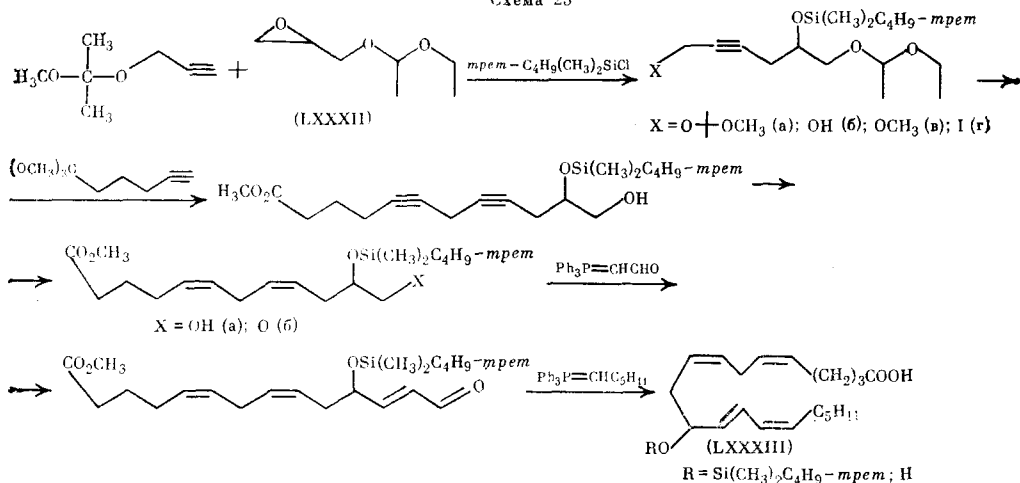


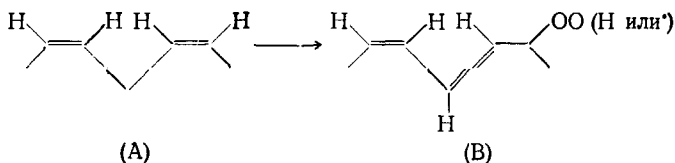
Схема 23



V. СИНТЕЗЫ ИНГИБИТОРОВ ФЕРМЕНТАТИВНОГО ОКИСЛЕНИЯ АРАХИДОНОВОЙ КИСЛОТЫ

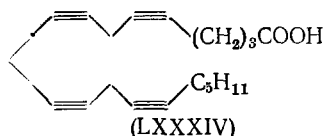
Известны четыре окислительных пути биосинтеза физиологически активных эйкозаноидов из арахидоновой кислоты под влиянием LO [188]. Особый интерес среди них имеет путь, ведущий к образованию лейкотриенов (5-липоксигеназный, 5-LO) [188, 189]. В значительной степени изучен путь биосинтеза простагландинов (PG) и тромбоксанов (TX), обусловленный липоксигеназной реакцией арахидоновой кислоты при C(11) катализируемой ферментом циклооксигеназой (CO) [190].

Оба пути включают первоначальное окисление липоксигеназного типа, в котором 1Z,4Z-пентадиеновая единица (A) превращается в 1-оксигенированный 2E,4Z-пентадиеновый фрагмент (B) [171, 188, 191, 192].

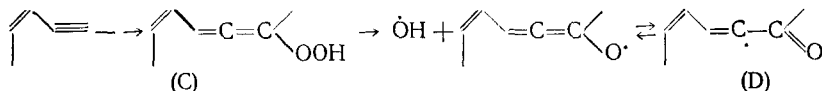


Исследования, проведенные с применением различных липоксигеназ: 5-LO из лейкоцитов млекопитающих [8, 180, 192], клубней картофеля [8, 180, 192] и других источников [8], 12-LO из тромбоцитов [192], 15-LO из соевых бобов [8, 171, 189, 193] и др. [8], дали основания предположить, что превращение A→B может быть специфически присуще липоксигеназному катализу [192, 194, 195].

Найдено, что аспирин, индометацин и ряд других нестероидных противовоспалительных агентов ингибируют биосинтез простагландинов блокированием начальной стадии липоксигеназной реакции арахидоновой кислоты при C(11), катализируемой ферментом циклооксигеназой [8, 189—191, 196]. Механизм действия этих эмпирически найденных и терапевтически важных ингибиторов биосинтеза PG неясен, но убедительно доказано, что они блокируют действие 11-LO и неэффективны как ингибиторы других путей биологического окисления, в том числе и 5-LO [189—191]. 5,8,11,14-Эйкозатетраиновая кислота (LXXXIV), синтез которой осуществлен авторами данного обзора [197, 198], ингибирует 11-, 12- и 5-липоксигеназную реакцию арахидоновой кислоты [190].



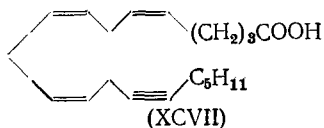
Высказано предположение [189, 199], что монодегидроарахидоновые кислоты должны сильнее, но более избирательно связываться с липоксигеназой, препятствуя окислению природной арахидоновой кислоты. Липоксигенирование ацетиленовой связи дает олефиновый гидропероксид (C) и в результате разрыва O—O-связи — образование радикалов: OH• и D (189), что, очевидно, и приводит к дезактивации липоксигеназы.



Для подтверждения этой гипотезы авторы работы [199] осуществили синтез 5,6-(LXXXV), 8,9-(LXXXVI), 11,12-(LXXXVII)-дегидроарахидоновой кислот (DHA) и исследовали их в процессах липоксигеназного окисления [188, 189]. В синтезах DHA (схема 24) [199] предложен принципиально новый метод создания C—C-связи при построении Z-RCH=CHCH2C≡CR структуры взаимодействием иодолефинов (LXXXIX6), (XCI), (XCII), (XCб), полученных из бутилстаннатов (LXXXVIII) [199, 200], [LXXXIXa] [201], (XCа) [201] и иодалленов (XCIII), (XCIV) [185], (XCV) [202], (XCVI) соответственно. Образцы синтезированных DHA были идентичны синтезированным ранее [122, 188] с использованием ацетиленовых соединений и реакции Виттига.

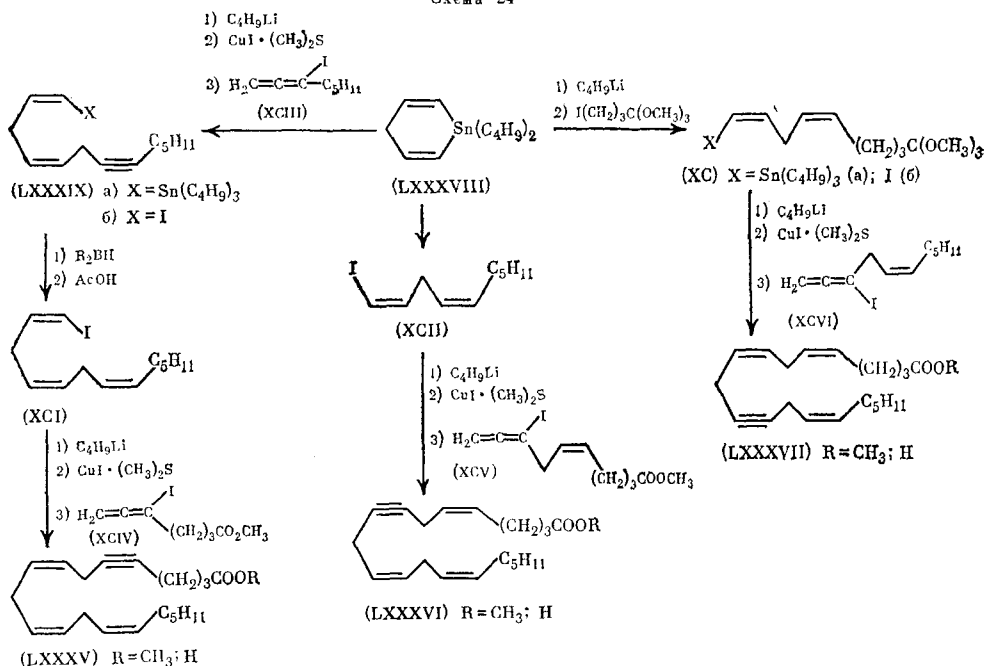
5,6-Дегидроарахидоновая кислота (LXXXV) аналогично 5,8,11,14-эйкозатетраиновой кислоте (LXXXIV) была синтезирована авторами данного обзора [197, 203] на основе ацетиленовых производных методом нуклеофильного замещения у терминального ацетиленового углерода, предложенного в [204] и в дальнейшем модифицированного и усовершенствованного другими авторами [205, 206].

Синтез 14,15-дегидроарахидоновой кислоты — 14,15-DHA (XCVII) осуществлен исходя из арахидоновой кислоты через раскрытие эпоксида [131] и создание тройной связи превращением кетобромидов [189].

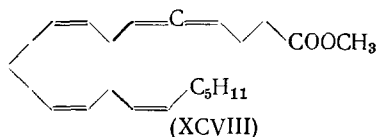


Исследования авторов работ [188, 189, 199] показали, что 5,6-DHA и 14,15-DHA необратимо ингибируют только 5-LO и 15-LO соевых бобов соответственно. Наиболее эффективным ингибитором биосинтеза PG является 11,12-DHA. 14,15-DHA может ингибировать образование PG, но в значительно больших концентрациях, чем 11,12-DHA. 5,6-DHA и 8,9-DHA не только не являются ингибиторами биосинтеза PG, но в больших концентрациях могут быть даже субстратами.

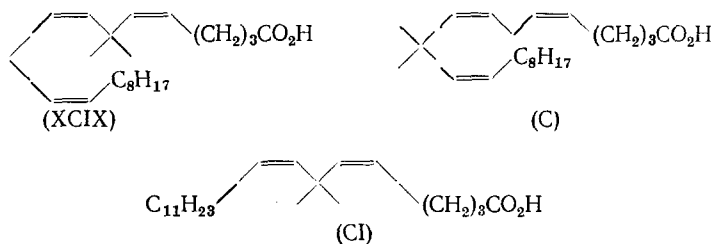
Необратимый и более селективный ингибитор 5-LO из базофильных лейкоцитарных клеток крысы [207—209] — 4,5-дегидроарахидоновая кис-



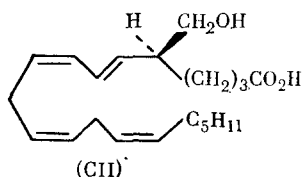
лота—4,5-DHA (XCVIII), механизм действия которой на фермент, по-видимому, отличается от действия 5,6-DHA, синтезирована из 5,6-эпоксинарихоната (LIX) [131].



Ингибиторами 5-LO являются 7,7- и 10,10-диметилэйкоза-5Z,8Z,11Z-триеновые (XCIX) и (C) [176], а также 7,7-диметилэйкоза-5Z,8Z-диеновая (CI) кислоты [191] — производные 5,8,11-эйкозатриеновой кислоты — субстрата при биосинтезе LT серии 3 [8, 41, 122]. Синтез ингибиторов (XCIX), (C) и (CI) осуществлен на основе ацетиленовых соединений с использованием реакции Виттига [176].



Свойствами селективных ингибиторов биосинтеза LT обладают их синтетические аналоги: 5,6-метанолейкотриен A_4 , «карбо-аналог LTA_4 » (XLIXa) [117, 118, 210] и тио-аналог LTA_4 (XLIXb) [122], стр. 861, а также 5-гидроксиметилэйкозатетраеновая кислота (CII) [118].



VI. БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ЛЕЙКОТРИЕНОВ

Лейкотриены C_4 , D_4 , F_4 и B_4 представляют значительный интерес в качестве нового класса природных физиологически активных биорегуляторов [6, 8, 59, 111, 138, 144, 192, 210—222].

Лейкотриены идентифицированы как в лейкоцитах, так и в ряде других источников, что свидетельствует о широком распространении этого класса соединений [6, 8, 144, 211, 212].

Очищенные SRS-A, выделенные из природных источников, и синтетические LTC_4 , LTD_4 , LTE_4 , как правило, испытывают на их способность сокращать гладкомышечную ткань кишок морских свинок в присутствии антагонистов гистамина [8]. Изучение лейкотриенов при их воздействии на аорту [118], бронхи [99], трахею [92] морских свинок, бронхи человека *in vitro* [8, 211, 212] показали, что LTC_4 , LTD_4 увеличивают микрососудистую проницаемость, являются сильными спазмогенами бронхов, действующими на гладкую мышечную ткань периферических воздушных путей [8, 94, 96, 183, 212]. Основной вклад в биологическую активность SRS-A вносят LTC_4 и LTD_4 [192]. Лейкотриен F_4 в 282 раза менее активен, чем LTD_4 [143]. На долю LTD_4 приходится более 90% биологической активности гиперчувствительности легких человека. Лейкотриен D_4 в 1000 раз активнее LTC_4 [143, 213]. Так как лейкотриены выделяются при иммунологическом воздействии, наиболее вероятно, что источником LT являются клетки, служащие рецепторами иммуноглобулинов E (или G для морских свинок) [6]. Предполагают, что SRS высвобождается вместе с другими медиаторами (гистамином, хемотаксическими факторами) [6, 8].

Изучение действия LTD_4 в зависимости от концентрации в присутствии и отсутствии селективных ингибиторов биосинтеза LT [8] подтвердило существование двух отдельных рецепторов периферических воздушных путей. Изучение действия LTC_4 и LTD_4 на легочную механику и артериально-кровяное давление [93, 213] показало, что оба лейкотриена могут сокращать бронхи человека [23, 214] (в 1000 раз активнее, чем гистамин) [8, 212] и подтвердило тот факт, что LTC_4 и LTD_4 действуют как медиаторы бронхоспазма при бронхиальной астме [93, 138] и других реакциях немедленной гиперчувствительности [211]. Открытие биологической активности LTC_4 и LTD_4 , сравнимой с активностью гистамина, привело к объяснению того факта, что попытки облегчить симптомы бронхиальной астмы антигистаминными препаратами оказались безуспешными [8]. То, что их предшественник—арахионовая кислота, может превращаться как в PG, так и в LT, объяснило неблагоприятный эффект действия нестероидных противовоспалительных агентов на астматические симптомы у чувствительных к аспирину пациентов [211, 212]. Таким образом, баланс арахидоновой кислоты, нарушаемый ингибированием циклооксигеназы, приводит к увеличению концентрации лейкотриенов с соответствующим увеличением интенсивности бронхоспазма. Удалось объяснить успешное применение кортикостероидов в астмотерапии, которые блокируют действие фосфолипазы A_2 , участвующей в расщеплении фосфолипидов и выделении арахидоновой кислоты, что приводит в итоге к снижению биосинтеза LT [8]. Исследования возможности сокращать гладкую мускулатуру рядом аналогов LTC_4 и LTD_4 позволили сформулировать структурные требования к соединениям для проявления ими биологической активности [8]. Позиционные изомеры, имеющие пептидные заместители не при C(6), проявляют слабую способность сокращать гладкую мускулатуру [23, 93, 94, 102, 104, 146, 213, 214]. Показана необходимость соблюдения 5(S),6(R)-конфигурации заместителей [102, 215]. Диастереомеры на два порядка менее активны. Полностью насыщенные аналоги LTC_4 , LTD_4 , LTE_4 , по существу, не активны [140]. Изменение геометрии двойной связи от 11Z к 11E приводит к существенной потере активности [75, 212]. Биологическая активность LTD_4 7-цис-изомера составляет лишь 1/10 активности природного LTD_4 [99]. На основе результатов, полученных при изучении 38 аналогов лей-

котриенов, было показано [146, 147], что гидрофобная область и стереохимические особенности влияют на проявление активности. Аналоги, лишенные природной структуры гидрофобной части молекулы LT, намного менее активны. Конечная аминогруппа в пептидной боковой цепи, карбоксильная группа глицина и С(5)-гидроксильная группа [114] весьма существенны для проявления максимальной биологической активности. В то же время карбоксильная группа при С(1) не является существенным компонентом. Изменения в аминокислотном остатке, присутствующем в LTD₄, приводят к некоторой потере биологической активности. Из этих результатов был сделан вывод, что рецептор для LTD₄ в связывании и формировании ответа [114] должен состоять из широкого гидрофобного места связывания, примыкающего к многокомпонентному активному участку, который должен принимать не ионизированную С(1)-карбоксильную группу, С(5)-гидроксигруппу и пептидную функцию, содержащую непротонированную аминогруппу [114].

Лейкотриен В₄ вызывает сокращение различных препаратов гладкой мускулатуры морских свинок [8, 144, 211—216]. Двенадцатиперстная кишка наиболее чувствительный орган к действию LTB₄, но большая стабильность паренхимальной¹¹ части легкого делает эту ткань более удобной для биологических испытаний. Лейкотриен В₄ тесно связан с воспалительными процессами, является хемотаксическим [146, 154, 156] и хемокинетиическим фактором для нейтрофилов и эозинофилов, которые в больших количествах (в концентрации $3 \cdot 10^{-9}$ М) возникают при воспалительных состояниях [162—166, 212]. Эта активность на 2—3 порядка выше активности моно-НЕТЕ. Повышение содержания уровня LTB₄ обнаружено в синовиальной жидкости пациентов с воспалительными заболеваниями [212, 217]. Лейкотриен В₄ в комбинации с вазодилататорами типа PGE₂ увеличивает сосудистую проницаемость [212, 218]. Простагландины вызывают синергизм этого эффекта, увеличивают ток крови [165, 211, 212]. Описано выделение лизосомальных ферментов продуктами метаболизма арахидоновой кислоты [211, 212, 219] и, по-видимому, LTB₄. Даже низкие концентрации гидроксиэйкозатетраеновых кислот увеличивают содержание циклического гуанозинмонофосфата ц-ГМФ [220], который, в свою очередь, как полагают, способствует выделению лизосомальных энзимов [211] в процессах фагоцитоза. Изменение геометрии двойных связей сопряженного триена [51, 149, 153] и конфигурации С(12)-гидроксильной группы [156] природной структуры приводит к значительному уменьшению биологической активности LTB₄ [154, 156]. Уникальная липопротеидная природа лейкотриенов, их тесная связь с целым рядом патологических состояний, лежащих в основе многих заболеваний [8, 211, 212] (бронхиальная астма, отек Квинке, вазомоторный ринит, ревматоидный артрит, псориаз и др.), их роль как долго действующих регуляторов нервной возбудимости посредством аллергических реакций [211, 212], ставит вопрос о том, каким образом молекулы этих соединений функционируют в организме и как происходит их биохимическая дезактивация [144]. Ответы на эти вопросы может дать, по-видимому, детальное изучение биологической роли LT. Для этой цели большой интерес представляют аналоги, антагонисты лейкотриенов и ингибиторы их биосинтеза, синтез и изучение свойств которых ускорят поиски эффективных противоаллергических препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wolfe L. S. J. Neurochem., 1982, v. 38, p. 1.
2. Nelson N. A., Kelly R. C., Johnson R. A. Chem. and Eng. News, 1982, v. 60, p. 30.
3. Samuelsson B., Goldyne M., Granström E., Hamberg M., Hammarström S., Malmsten C. Ann. Rev. Biochem., 1978, v. 47, p. 997.
4. Samuelsson B., Borgeat P., Hammarström S., Murphy R. C. Prostaglandins, 1979, v. 17, p. 785.

¹¹ Паренхима — совокупность клеточных элементов органа, осуществляющих его специфические функции. Паренхима может быть представлена разными видами ткани: кроветворной тканью (селезенка), эпителием (железы), нервными клетками (нервные узлы) и др.

5. Samuelsson B., Hammarström S. *Ibid.*, 1980, v. 19, p. 645.
6. Borget P. J. *Med. Chem.*, 1981, v. 24, p. 121.
7. Dawson W. *Nature*, 1980, v. 285, p. 68.
8. Green R. H., Lambeth P. F. *Tetrahedron*, 1983, v. 39, p. 1687.
9. Corey E. J. *Experientia*, 1982, v. 38, p. 1259.
10. Feldberg W., Kellaway C. H. *J. Physiol.*, 1938, v. 94, p. 187.
11. Kellaway C. H., Trethewie E. R. Q. *J. Exp. Physiol.*, 1940, v. 30, p. 121.
12. Brocklehurst W. E. *J. Physiol.*, 1953, v. 120, p. 16P.
13. Brocklehurst W. E. *Ibid.*, 1960, v. 151, p. 416.
14. Anggård E., Bergqvist U., Högberg B., Johansson K., Thon L.-L., Uvnäs B. *Acta Physiol. Scand.*, 1963, v. 59, p. 97.
15. Uvnäs B. *Biochem. Pharmacol.*, 1963, v. 12, p. 439.
16. Grant J. A., Lichtenstein L. M. *J. Immunol.*, 1974, v. 112, p. 897.
17. Austen K. F., Orange R. P., Stechshulte D. J. *Ibid.*, 1970, v. 105, p. 1087.
18. Bach M. K., Brashler J. R. *Ibid.*, 1974, v. 113, p. 2040.
19. Moore E. G., Orange R. P. *Ibid.*, 1976, v. 116, p. 392.
20. Brocklehurst W. E. *Prog. Allergy*, 1962, v. 6, p. 539.
21. Bach M. K., Brashler J. R., Gorman R. R. *Prostaglandins*, 1977, v. 14, p. 21.
22. Piper P. J., Tippins J. R., Morris H. R., Taylor G. W. *Agents and Actions Suppl.*, 1979, v. 4, p. 37.
23. Sullivan T. J., Parker C. W. *J. Immunol.*, 1979, v. 122, p. 431.
24. Jakschik B. A., Falkenhein S., Parker C. W. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1977, v. 74, p. 4577.
25. Sirois P. *Clin. Res.*, 1978, v. 26, p. 881.
26. Sirois P., Moore E. G., Orange R. P. *Agents and Actions*, 1979, v. 9, p. 337.
27. Jackshik B. A., Kuczycki A., MacDonald H. M., Parker C. W. *J. Immunol.*, 1977, v. 119, p. 618.
28. Morris H. R., Piper P. J., Taylor G. W., Tippins A. B. *J. Pharmacol.*, 1979, v. 67, p. 179.
29. Morris H. R., Taylor G. W., Piper P. J., Sirois P., Tippins A. B. *FEBS Letters*, 1978, v. 87, p. 203.
30. Murphy R. C., Hammarström S., Samuelsson B. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1979, v. 76, p. 4275.
31. Engineer D. M., Morris H. R., Piper P. J., Sirois P. *Br. J. Pharmacol.*, 1978, v. 64, p. 211.
32. Holman R. T., Egwin P. O., Christie W. W. *J. Biol. Chem.*, 1969, v. 244, p. 1149.
33. Orange R. P., Murphy R. C., Austen K. F. *J. Immunol.*, 1973, v. 113, p. 316.
34. Dawson W., Lewis R. I., Tomlinson R. J. *Physiol. (London)*, 1975, v. 247, p. 37.
35. Moore E. G., Orange R. P. *J. Immunol.*, 1976, v. 116, p. 392.
36. Bach M. K., Brasher J. R. *Life Sci.*, 1978, v. 23, p. 2119.
37. Morris H. R., Taylor G. W., Piper P. J., Tippins J. R. *Agents and Actions Suppl.*, 1979, v. 6, p. 27.
38. Borgeat P., Hamberg M., Samuelsson B. *J. Biol. Chem.*, 1976, v. 251, p. 7816.
39. Borgeat P., Samuelsson B. *J. Biol. Chem.*, 1979, v. 254, p. 7865.
40. Borgeat P., Samuelsson B. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1979, v. 76, p. 3213.
41. Hammarström S. *J. Biol. Chem.*, 1981, v. 256, p. 2275.
42. Hammarström S. *Ibid.*, 1980, v. 255, p. 7095.
43. Hammarström S. *Biochem. Biophys. Acta*, 1981, v. 663, p. 575.
44. Orning I., Bergström K., Hammarström S. *Europ. J. Biochem.*, 1981, v. 120, p. 41.
45. Corey E. J., Clark D. A., Marfat A., Goto G. *Tetrahedron Letters*, 1980, v. 21, p. 3143.
46. Corey E. J., Barton A. E., Clark D. A. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1980, v. 102, p. 4278.
47. Baker S. R., Boot J. R., Morgan S. E. *Tetrahedron Letters*, 1983, v. 24, p. 4469.
48. Hammarström S. *J. Biol. Chem.*, 1981, v. 256, p. 7712.
49. Dahlen S., Hedquist P., Hammarström S. *Europ. J. Pharmacol.*, 1983, v. 86, p. 207.
50. Ford-Hutchinson A. W., Bray M. A., Doig M. V., Shipley M. E., Smith M. J. *Nature*, 1980, v. 286, p. 264.
51. Corey E. J., Marfat A., Goto G., Brion F. J. *Amer. Chem. Soc.*, 1980, v. 102, p. 7984.
52. Borget P., Samuelsson B. *J. Biol. Chem.*, 1979, v. 254, p. 7865.
53. Rådmark O., Malmsten C., Samuelsson B., Clark D. A., Goto G., Marfat A., Corey E. J. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1980, v. 92, p. 954.
54. Corey E. J., Albright J. O., Barton A. E., Hashimoto S.-i. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1980, v. 102, p. 1435.
55. Rådmark O., Malmsten C., Samuelsson B., Goto G., Marfat A., Corey E. J. *J. Biol. Chem.*, 1980, v. 255, p. 1182.
56. Corey E. J., Yoshinobu A., Mioskowski C. J. *Amer. Chem. Soc.*, 1979, v. 101, p. 6748.
57. Corey E. J., Clark D. A., Goto G., Marfat A., Mioskowski C., Samuelsson B., Hammarström S. *Ibid.*, 1980, v. 102, p. 1436.
58. Maycock A. L., Anderson M. S., Desousa D. M., Kuehe Jr. F. A. *J. Biol. Chem.*, 1982, v. 257, p. 13911.
59. Cohen N., Banner B. L., Lopresti R. J., Wong F., Rosenberger M., Lin Y.-Y., Thom E., Loebman A. A. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1983, v. 105, p. 3661.
60. Borgeat P., Samuelsson B. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1979, v. 76, p. 2148.
61. Hammarström S., Murphy R. C., Samuelsson B., Clarr D. A., Mioskowski C., Corey E. J. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1979, v. 91, p. 1266.
62. Hammarström S., Samuelsson B., Clark D. A., Goto G., Mioskowski C., Corey E. J. *Ibid.*, 1980, v. 92, p. 946.

63. Rådmark O., Malmsten C., Samuelsson B. *Ibid.*, 1980, v. 96, p. 1679.
64. Parker C. W., Huber M. M., Hoffman M. K., Falkenhein S. F. *Prostaglandins*, 1979, v. 18, p. 673.
65. Ohnishi H., Kosuzume H., Kitamura Y., Yamaguchi K., Nobuhara M., Suzuki Y. *Ibid.*, 1980, v. 20, p. 655.
66. Girard Y., Larue M., Jones T., Rokach J. *Tetrahedron Letters*, 1982, v. 23, p. 1023.
67. Murphy R. C., Mathews W. R., Rokach J., Fenselau C. *Prostaglandins*, 1982, v. 23, p. 201.
68. Clark D. A., Goto G., Marfat A., Corey E. J., Hammarström S., Samuelsson B. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1980, v. 94, p. 1133.
69. Morris H. R., Taylor G. W., Piper P. J., Samhoun M. N., Tippins J. R. *Prostaglandins*, 1980, v. 19, p. 185.
70. Morris H. R., Taylor G. W., Rokach J., Girard Y., Piper P. J., Tippins J. R., Samhoun M. N. *Ibid.*, 1980, v. 20, p. 601.
71. Orning L., Hammarström S., Samuelsson B. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 1980, v. 77, p. 2014.
72. Morris H. R., Taylor G. W., Piper P. J., Tippins J. R. *Nature*, 1980, v. 285, p. 104.
73. Fox J. L. *Chem. and Eng. News*, 1979, v. 57, p. 19.
74. Lewis R. A., Austen K. F., Drazen J. M., Clark D. A., Marfat A., Corey E. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1980, v. 77, p. 3710.
75. Lewis R. A., Drazen J. M., Austen K. F., Clark D. A., Corey E. J. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1980, v. 96, p. 271.
76. Houghlum J., Pai I.-K., Atrache V., Sok D. E., Sih C. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1980, v. 77, p. 5688.
77. Parker C. W., Falkenhein S. F., Huser M. M. *Prostaglandins*, 1980, v. 20, p. 863.
78. Bach M. K., Brashler J. R. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1980, v. 93, p. 1121.
79. Bach M. K., Brashler J. R., Brooks C. D., Neerken A. J. *J. Immunol.*, 1979, v. 122, p. 160.
80. Bach M. K., Brashler J. R., Hammarström S., Samuelsson B. *Ibid.*, 1980, v. 125, p. 115.
81. Jubiz W., Rådmark O., Lingren J. A., Malmsten C., Samuelsson B. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1981, v. 99, p. 976.
82. Lundberg U., Rådmark O., Malmsten C., Samuelsson B. *FEBS Letters*, 1981, v. 126, p. 127.
83. Maas R. L., Brash A. R., Oates J. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1981, v. 78, p. 5523.
84. Marumiya S., Salmon J. A., Collee F. H., Weatherley B. C., Flower R. J. *J. Biol. Chem.*, 1981, v. 256, p. 9583.
85. Sok D. E., Hau C.-O., Shieh W.-R., Zhou B.-N., Sih C. J. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1982, v. 104, p. 1363.
86. Van Os C. P. A., Rijke-Schilder G. P. M., Van Halbeek H., Verhagen J., Viliengenthart J. F. G. *Biochim. Biophys. Acta*, 1981, v. 663, p. 177.
87. Falck J. R., Manna S. *Tetrahedron Letters*, 1982, v. 23, p. 1755.
88. Olivé E., Lawson J. A., Brash A. R., Oates J. A. *J. Biol. Chem.*, 1981, v. 256, p. 9924.
89. Manna S., Falck J. R., Chacos N., Capdevila J. *Tetrahedron Letters*, 1983, v. 24, p. 33.
90. Ackroyd J., Scheinmann F. *Chem. Soc. Rev.*, 1982, v. 11, p. 321.
91. Corey E. J., Schmidt G. *Tetrahedron Letters*, 1979, v. 5, p. 399.
92. Rokach J., Girard Y., Guindon Y., Atkinson G., Larue M., Young R. N., Masson P., Holme G. *Ibid.*, 1980, v. 21, p. 1485.
93. Rosenberger M., Neukom C. J. *Amer. Chem. Soc.*, 1980, v. 102, p. 5425.
94. Rosenberger M., Neukom C., Aig E. R. *Ibid.*, 1983, v. 105, p. 3656.
95. Gleason J. G., Bryan B. D., Kinzig C. M. *Tetrahedron Letters*, 1980, v. 21, p. 1129.
96. Baker S. R., Jamieson W. B., McKay S. W., Morgan S. E., Rackham D. M., Ross W. J., Shrubshell P. R. *Ibid.*, 1980, v. 21, p. 4123.
97. Corey E. J., Marfat A., Goto G. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1980, v. 102, p. 6607.
98. Wollenberg R. H. *Tetrahedron Letters*, 1978, v. 19, p. 717.
99. Ernest J., Main H. J., Menasse R. *Ibid.*, 1982, v. 23, p. 167.
100. Corey E. J., Clark D. A., Goto G., Marfat A., Mioskowski C., Samuelsson B., Hammarström S. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1980, v. 102, p. 3663.
101. Corey E. J., Niwa H., Falck J. R., Mioskowski C., Arai Y., Marfat A. In: *Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research/Eds by Samuelsson B., Paoletti R. N. Y.: Raven*, v. 6, 1980, p. 19.
102. Corey E. J., Clark D. A. *Tetrahedron Letters*, 1980, v. 21, p. 3547.
103. Corey E. J., Shun-ichi Haschimoto, Barton A. E. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1981, v. 103, p. 721.
104. Corey E. J., Niwa H., Knolle J. *Ibid.*, 1978, v. 100, p. 1942.
105. Rokach J., Young R. W., Kakushi M., Lau C.-K., Seguin R., Frenette R., Guindon Y. *Tetrahedron Letters*, 1981, v. 22, p. 979.
106. Rokach J., Zamboli R., Lau C., Guindon Y. *Ibid.*, 1981, v. 22, p. 2759.
107. Rokach J., Lau C., Zamboli R., Guindon Y. *Ibid.*, 1981, v. 22, p. 2673.
108. Nicolaou K. C., Pavia M. R., Seitz S. P. *Ibid.*, 1979, v. 20, p. 2327.
109. Sun K. M., Fraser-Reid B. *Canad. J. Chem.*, 1980, v. 58, p. 2732.
110. Trost B. M., Curran D. P. *Tetrahedron Letters*, 1981, v. 22, p. 1287.
111. Mariotti D. P., Bentick J. R. *Ibid.*, 1981, v. 22, p. 3657.
112. Zamboni R., Milette S., Rokach J. *Ibid.*, 1983, v. 24, p. 4899.
113. Cohen N., Banner B. L., Lopresti R. J. *Ibid.*, 1980, v. 21, p. 4163.
114. Corey E. J., Goto G. *Ibid.*, 1980, v. 21, p. 3463.

115. Buck J. C., Ellis F., North P. C. *Ibid.*, 1982, v. 23, p. 4161.
116. Толстиков Г. А., Мифтахов М. С., Толстиков А. Г. Изв. АН СССР, Сер. хим., 1984, с. 475.
117. Nicolaou K. C., Petasis N. A., Seitz S. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1981, p. 1195.
118. Arai Y., Konno M., Shimoji K., Konishi Y., Niwa H., Toda M., Hayashi M. *Chem. Pharm. Bull.*, 1982, v. 30, p. 379.
119. Толстиков Г. А., Мифтахов М. С., Толстиков А. Г. Журн. орг. химии, 1984, т. 20, с. 2278.
120. Толстиков Г. А., Мифтахов М. С., Толстиков А. Г. Изв. АН Каз.ССР, Сер. хим., 1984, № 4, с. 41.
121. Толстиков Г. А., Мифтахов М. С., Толстиков А. Г. Изв. АН СССР, Сер. хим., 1983, с. 1452.
122. Corey E. J., Park H., Barton A., Nii Y. *Tetrahedron Letters*, 1980, v. 21, p. 4243.
123. Zamboni R., Rokach J. *Ibid.*, 1983, v. 24, p. 331.
124. Okuyama S., Miyamoto S., Shimoji K., Konishi Y., Fukushima D., Niwa H., Arai Y., Toda M., Hayashi M. *Chem. Pharm. Bull.*, 1982, v. 30, p. 2453.
125. Corey E. J., Kang J., Laguzza B. C. *Tetrahedron Letters*, 1983, v. 24, p. 4913.
126. Patterson J. W., Murthy D. V. K. *J. Org. Chem.*, 1983, v. 48, p. 4413.
127. Katsuki T., Sharpless K. B. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1980, v. 102, p. 5947.
128. Rossiter B. E., Katsuki T., Sharpless K. B. *Ibid.*, 1981, v. 103, p. 464.
129. Мифтахов М. С., Толстиков А. Г., Толстиков Г. А. Журн. орг. химии, 1984, т. 20, с. 678.
130. Corey E. J., Trubulski E. J., Melvin L. S., Nicolaou K. C., Secrist J. A., Lett R., Sheldrake P. W., Falck J. R., Brunelle D. J., Haslanger M. F., Kim S., Yoo S. J. *Amer. Chem. Soc.*, 1978, v. 100, p. 4618.
131. Corey E. J., Niwa H., Falck J. R. *Ibid.*, 1979, v. 101, p. 586.
132. Corey E. J., Clark D. A. *Tetrahedron Letters*, 1979, p. 2875.
133. Corey E. J., Iguchi S., Albright J. O. *Ibid.*, 1983, v. 24, p. 37.
134. Fukuyama T., Akasaka K., Karenewsky D. S., Wang C.-L. J., Schmidt G., Kishi Y. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1979, v. 101, p. 262.
135. Porter N. A., Logan J., Kontoyiannidou V. *J. Org. Chem.*, 1979, v. 44, p. 3177.
136. Atrache V., Pai J.-K., Sok D.-E., Sih C. J. *Tetrahedron Letters*, 1981, v. 22, p. 3443.
137. Corey E. J., Barton A. E. *Ibid.*, 1982, v. 23, p. 2351.
138. Baker S. R., Jamieson W. B., Osborne D. J., Ross W. J. *Ibid.*, 1981, v. 22, p. 2505.
139. Spur B., Crea A., Peters W., König W. *Ibid.*, 1983, v. 24, p. 2135.
140. Young R. N., Coombs W., Guindon Y., Rokach J., Ethler D., Hall R. *Ibid.*, 1981, v. 22, p. 4933.
141. Örning L., Hammarström S. *FEBS Letters*, 1983, v. 153, p. 253.
142. Corey E. J., Hoover D. J. *Tetrahedron Letters*, 1982, v. 23, p. 3463.
143. Ellis F., North P. C. *Ibid.*, 1982, v. 23, p. 3735.
144. Corey E. J., Oh Hunseung, Barton A. E. *Ibid.*, 1982, v. 23, p. 3467.
145. Pirkie W. H., Finn I. M. *J. Org. Chem.*, 1981, v. 46, p. 2935.
146. Drazen Y. M., Lewis R. A., Austen K. F., Toda M., Brion F., Marfat A., Corey E. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1981, v. 78, p. 3195.
147. Lewis R. A., Drazen J. M., Austen K. F., Toda M., Brion F., Marfat A., Corey E. J. *Ibid.*, 1981, v. 78, p. 4579.
148. Palmer R. M., Stepney R. J., Higgs G. A., Eakins K. E. *Prostaglandins*, 1980, v. 20, p. 411.
149. Corey E. J., Hopkins P. B., Munrol J. E., Marfat A., Hashimoto S.-i. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1980, v. 102, p. 7986.
150. Corey E. J., Marfat A., Munroe J., Kwan Soo Kim., Hopkins P. B., Brion F. *Tetrahedron Letters*, 1981, v. 22, p. 1077.
151. Corey E. J., Marfat A., Laguzza B. C. *Ibid.*, 1981, v. 22, p. 3339.
152. Corey E. J., Marfat A., Hoover D. J. *Ibid.*, 1981, v. 22, p. 1587.
153. Sirois P., Poy S., Borgeat P., Picard S., Corey E. J. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1981, v. 99, p. 385.
154. Guindon Y., Zamboni R., Lau Ch.-K., Rokach J. *Tetrahedron Letters*, 1982, v. 23, p. 739.
155. Rokach J., Zamboni R., Lau C. K., Guindon Y. *Ibid.*, 1981, v. 22, p. 2759.
156. Zamboni R., Rokach J. *Ibid.*, 1982, v. 23, p. 2631.
157. Wong M. Y. H., Gray G. R. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1978, v. 100, p. 3548.
158. Chandhary S. K., Hernandez O. *Tetrahedron Letters*, 1980, v. 21, p. 835.
159. Mills L. S., North P. C. *Ibid.*, 1983, v. 24, p. 409.
160. Funganti C., Serri S., Zirotti C. *Ibid.*, 1983, v. 24, p. 5285.
161. Hansson G., Lindgren J. A., Dalen S.-E., Hedquist P., Samuelsson B. *FEBS Letters*, 1981, v. 130, p. 107.
162. Palmblad J., Uden A.-M., Lindgren J.-A., Radmark O., Hansson G., Malsten C. L. *Ibid.*, 1982, v. 114, p. 81.
163. Zamboni S. J., Lindgren J. A., Claesson H.-E., Malsten C., Samuelsson B. *FEBS Letters*, 1981, v. 23, p. 4751.
164. Feinmark S. J., Lindgren J. A., Claesson H.-E., Malsten C., Samuelsson B. *FEBS Letters*, 1981, v. 136, p. 141.
165. Bray M. A., Ford-Hutchinson A. W., Smith M. J. H. *Prostaglandins*, 1981, v. 22, p. 213.
166. Goetzel E. J., Pickett W. C. *J. Immunol.*, 1980, v. 125, p. 1789.
167. Gemal A. L., Lucche J. L. *Tetrahedron Letters*, 1981, v. 22, p. 4077.

168. Corey E. J., Pyne S., Wei-Guo Su. *Ibid.*, 1983, v. 24, p. 4883.
169. Murphy R. A., Pickett W. C., Culp B. R., Lands W. R. Prostaglandins, 1981, v. 22, p. 613.
170. Corey E. J., Kang J. J. *Amer. Chem. Soc.*, 1982, v. 104, p. 4724.
171. Corey E. J., Marfat A., Falck J. R., Albright J. O. *Ibid.*, 1980, v. 102, p. 1433.
172. Rokach J., Adams J., Perrey R. *Tetrahedron Letters*, 1983, v. 24, p. 5185.
173. Turk J., Rand T. H., Maas R. L., Lawson J. A., Brash A. R., Roberts L. J., Colley D. G., Oates J. A. *Biochim. Biophys. Acta*, 1983, v. 750, p. 78.
174. Falck J. R., Manna S., Siddhanta A. K., Capdevila J. *Tetrahedron Letters*, 1983, v. 24, p. 5715.
175. Falck J. R., Manna S., Capdevila J., Buynak J. D. *Ibid.*, 1983, v. 24, p. 5719.
176. Perchonock C. D., Finkelstein J. A., Uzinskas I., Gleason J. G., Sarau H. M., Cieslinski L. B. *Ibid.*, 1983, v. 24, p. 2457.
177. Porter N. A., Logan J., Kontoyiannidou V. *J. Org. Chem.*, 1979, v. 44, p. 3177.
178. Porter N. A., Wolf R. A., Yarbrow E. M., Weenen H. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1979, v. 89, p. 1058.
179. Thomas M. I., O'Flaherty J. T., Cousart S., McCall C. E. *Prostaglandins*, 1982, v. 23, p. 265.
180. Sbarra A. J., Karnovsky M. L. *J. Biol. Chem.*, 1959, v. 234, p. 1355.
181. Baldwin J. E., Reed N. V., Thomas E. J. *Tetrahedron*, 1981, Suppl. 1, v. 37, p. 263.
182. Corey J., Hashimoto S. *Tetrahedron Letters*, 1981, v. 22, p. 299.
183. Zamboni R., Rokach J. *Ibid.*, 1983, v. 24, p. 999.
184. Eiter K., Lieb F., Disselnkotter H., Oediger H. *Lieb. Ann. Chem.*, 1978, S. 658.
185. Corey E. J., Kang J. J. *Amer. Chem. Soc.*, 1981, v. 103, p. 4618.
186. Just G., Luthe C. *Tetrahedron Letters*, 1981, v. 23, p. 1331.
187. Just G., Luthe C., Polvin P. *Ibid.*, 1982, v. 23, p. 2285.
188. Corey E. J., Munroe J. E. *Amer. Chem. Soc.*, 1982, v. 104, p. 1752.
189. Bailey E. J., Park H. *Ibid.*, 1982, v. 104, p. 1750.
190. Bailey D. M., Chakrin L. W. *Ann. Rep. Med. Chem.*, 1981, v. 16, p. 213.
191. Ackroyd J., Manro A., Scheinmann F. *Tetrahedron Letters*, 1983, v. 24, p. 5139.
192. Corey E. J., Lansbury P. T. J. *Amer. Chem. Soc.*, 1983, v. 105, p. 4093.
193. Parker C. W., Aykent S. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1982, v. 109, p. 1011.
194. Corey E. J., Mehrotra M. M., Cashman J. R. *Tetrahedron Letters*, 1983, v. 24, p. 4917.
195. Corey E. J., Mehrotra M. M. *Ibid.*, 1983, v. 24, p. 4921.
196. Hammarström S. *Biochim. Biophys. Acta*, 1977, v. 487, p. 517.
197. Мяжкова Г. И., Якушева Л. А., Бордюкова О. О., Шатская В. Б., Евстигнеева Р. П. *Биоорган. химия*, 1982, т. 8, с. 255.
198. Якушева Л. А., Мяжкова Г. И., Бордюкова О. О., Евстигнеева Р. П. Там же, 1982, т. 8, с. 422.
199. Corey E. J., Kang J. *Tetrahedron Letters*, 1982, v. 23, p. 1651.
200. Iutz P., Baumgärtner J. *J. Organomet. Chem.*, 1978, v. 148, p. 257.
201. Corey E. J., Floyd D., Lipshutz B. J. *J. Org. Chem.*, 1978, v. 43, p. 3418.
202. Rachlin A. I., Wasylw N., Goldberg M. W. *Ibid.*, 1961, v. 26, p. 2688.
203. Мяжкова Г. И., Белослудцев Ю. Ю., Демин П. М., Якушева Л. А., Евстигнеева Р. П. *Биоорган. химия*, 1985, т. 12, с. 1693.
204. Osbond J. M., Wickens J. C. *Chem. Ind.*, 1959, p. 1288.
205. Краевский А. А., Пятнова Ю. Б., Мяжкова Г. И., Сарычева И. К., Преображенский Н. А. Докл. АН СССР, 1962, т. 146, с. 1349.
206. Eyrer R. I., Gilman N. W., Holland B. C. *J. Org. Chem.*, 1975, v. 40, p. 348.
207. Corey E. J., Kantner S. S., Lansbury P. T. *Tetrahedron Letters*, 1983, v. 24, p. 265.
208. Walsh C. *Tetrahedron*, 1982, v. 38, p. 871.
209. Baret P., Barreiro E., Greene A. E., Luche J.-L., Texeira M.-A., Crabbe P. *Ibid.*, 1979, v. 35, p. 2931.
210. Arai Y., Shimojō, Konno M., Konishi Y., Okuyama S., Iguchi S., Hayashi M., Miyamoto T., Toda M. *J. Med. Chem.*, 1983, v. 26, p. 72.
211. Marx J. L. *Science*, 1982, v. 215, p. 1380.
212. Pipper P. J., Lettes L. G., Samhoun M. N., Tippins J. R. *Allergologie*, 1982, v. 5, p. 138.
213. Drazen J. M., Austen K. F., Lewis R. A., Clark D. A., Goto G., Marfat A., Corey E. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1980, v. 77, p. 4354.
214. Dahlen S.-E., Hedqvist P., Hammarström B. *Nature*, 1980, v. 288, p. 484.
215. Tsai B. S., Bernstein P., Macia R. A., Conaty J., Krell R. D. *Prostaglandins*, 1982, v. 23, p. 489.
216. Sirois P., Borget P., Jeanson A. J. *Pharm. Pharmacol.*, 1981, v. 83, p. 466.
217. Klickstein C. B., Shapleigh C., Goetzl E. J. *J. Clin. Invest.*, 1980, v. 66, p. 1166.
218. Bray M. A., Cunningham F. M., Ford-Hutchinson A. W., Smith M. J. H. *Br. J. Pharmacol.*, 1981, v. 72, p. 483.
219. Naccache P. H., Showell H. J., Becker E. L., Shaafi R. I. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1979, v. 87, p. 292.
220. Goetzl E. J. *New Eng. J. Med.*, 1980, v. 303, p. 822.
221. Samuelsson B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1983, v. 22, p. 805.
222. Lapetina E. G., Swiss W. *Life Sciences*, 1983, v. 33, p. 1011.
223. Фролов Е. П., Рудаков И. А., Святкина О. Б. *Успехи совр. биологии*, 1984, т. 97, с. 413.

Московский ордена Трудового Красного Знамени
Институт тонкой химической технологии
им. М. В. Ломоносова