

Морские простаноиды

М.С.Мифтахов, М.Э.Адлер, Ф.А.Акбутина, Г.А.Толстиков

Институт органической химии Уфимского научного центра Российской академии наук
450054 Уфа, пр. Октября, 71, факс (3472)35-6066

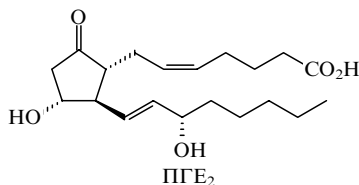
В обзоре освещены этапы выделения, установления структуры, проблемы биосинтеза, а также биологические свойства морских простаноидов и их аналогов.
Библиография — 76 ссылок.

Оглавление

I. Введение	543
II. Биосинтез морских простаноидов	546
III. Химические синтезы морских простаноидов	547
IV. Аналоги морских простаноидов	552
V. Биологические свойства морских простаноидов	553

I. Введение

Простагландины (ПГ) впервые были обнаружены в семенной жидкости человека Курзроком и Либом¹ еще в 1930 г. Лишь в начале 60-х годов, опираясь на предшествующие фундаментальные исследования своего учителя Эйлера, Бергстрему с соавт.^{2–4} удалось выделить и идентифицировать ряд основных представителей этого класса соединений. Структурные формулы наиболее распространенных ПГ серии 2 приведены ниже.



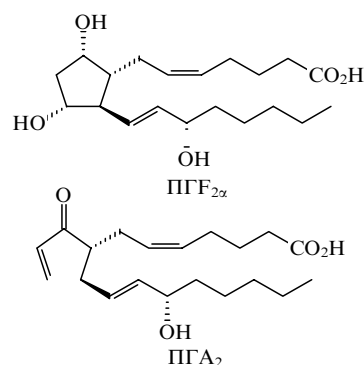
М.С.Мифтахов. Доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией синтеза низкомолекулярных биорегуляторов ИОХ УНЦ РАН. Телефон: (347)235–5288.

М.Э.Адлер. Кандидат химических наук, научный сотрудник этой же лаборатории.

Ф.А.Акбутина. Кандидат химических наук, научный сотрудник этой же лаборатории.

Г.А.Толстиков. Академик, директор того же Института. Круг научных интересов авторов: полные синтезы простаноидов и других низкомолекулярных биорегуляторов.

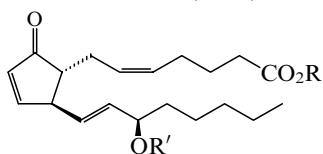
Дата поступления 31 мая 1993 г.



Отметим, что содержание суммы ПГ (более 10 разнотипных ПГ) в самом богатом источнике — в плазме семенной жидкости человека — составляет всего 300 мкг · мл^{–1} (см.⁵). После разработки эффективных методов обнаружения, выделения и установления структуры ПГ разных типов и серий и их производные в чрезвычайно низких концентрациях были найдены практически во всех органах и тканях млекопитающих, а затем и у насекомых, в растениях и т.д. (см. обзоры^{6–10}).

Не составили исключения и перспективные в этом отношении морские объекты. Крупным достижением того периода было сообщение Вайнхаймера и Спаррингса о выделении (15*R*)-ПГА₂ — производных **1** и **2** — с выходами 0.2 и 1.3% соответственно из широко распространенного в Карибском море коралла *Plexaura homomalla*.¹¹ Как видно из структур,

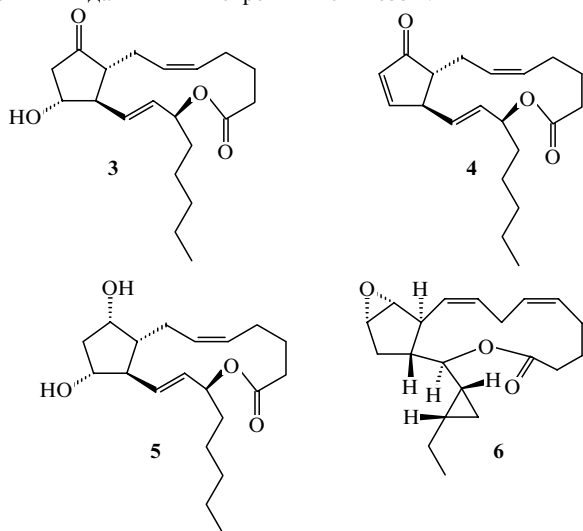
соединения **1** и **2** — эимерны ПГА₂ в аллильно-спиртовом центре (C(15)) и, как следствие, они лишены присущего ПГА₂ мощного гипотензивного эффекта. Другими авторами¹² из кораллов этого вида были получены (15*R*)-ПГЕ₂ и его этиловый эфир с выходом 0.1–0.2%. В то же время некоторые колонии *Plexaura homomalla* содержали только (15*S*)-простагландины, идентичные выделенным из млекопитающих, другие — примерно равные количества (15*R*)- и (15*S*)-ПГ.¹³ Разумных объяснений отсутствию селективности в продуцировании кораллом (15*R*)- и (15*S*)-ПГ не предложено. Анализ липидов из обоих (15*R*)- и (15*S*)-простагландинсодержащих вариантов *Plexaurahomomalla* показывает, что 97% кислотной компоненты C_{20:4} приходится на арахидоновую кислоту. Поэтому образование (15*R*)- в одних и (15*S*)-простагландинов в других таксономически идентичных колониях *Plexaurahomomalla* не может быть объяснено стереохимическими различиями в исходных кислотах C_{20:4} (см.¹⁴).



1, R = R' = H
2, R = Me, R' = Ac

Шнайдер и соавт.^{15,16} нашли в карибских кораллах 0.06% ПГЕ₂, следы ПГF_{2x}, 13,14-дигидро-ПГА₂, 5-*транс*-ПГА₂ и др., уже незначительные количества (15*S*)-ПГ были обнаружены в образцах *Plexaura homomalla*, собранных во Флоридском бассейне.¹² Оказалось, что в морских объектах — кораллах, моллюсках, водорослях и т.д. ПГЕ₂ и ПГF_{2x} являются наиболее часто встречающимися простааноидами. Так, простагландин F_{2x}, 11-ацетат метилового эфира ПГF_{2x} и его 18-ацетоксипроизводное были выделены из мягких кораллов *Lobophyton depressum*,¹⁷ из тканей моллюсков *Tethys timbria* и *Aglisia californica*.¹⁰ Содержание ПГЕ₂ в австралийской красной водоросли *Gracilaria lichenoides* составляет 0.05–0.07% от сухой массы.¹⁸ Из водных экстрактов морской губки *Teprios zeteki*, наряду с ПГЕ₂, были выделены также ПГF_{2x} и 6-кето-ПГF_{1x}.¹⁹

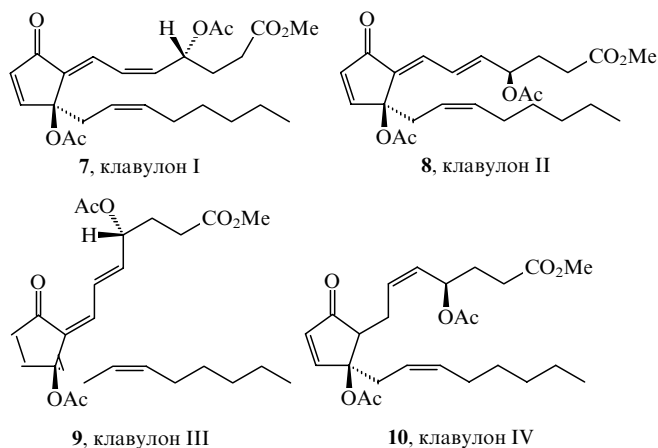
Интерес представляют выделенные из тканей моллюска *Tethys timbria* 1,15-лактоны E₂-, A₂- и F_{2x}-простагландинов **3–5** и ряд их ацилпроизводных.²⁰ Из красной водоросли *Lourenzia hibrida* получен необычный родственный простааноидом лактон **6**, названный гибридолактоном, для которого постулирован механизм биосинтеза из эйкозапентаеновой кислоты.²¹ Структура гибридолактона подтверждена спектральными данными и встречным синтезом.²²



Для идентификации ПГ в экстрактах морских организмов использовали методы биотестирования и сравнения с аутентичными образцами, иммунохроматографию и радиоиммунологию, тонкослойную хроматографию в комбинации с биотестированием на ПГ-подобную активность и др.¹⁰

В целом представляется важным то, что упомянутые выше ПГ были обнаружены и выделены в относительно больших количествах из примитивных немлекопитающих источников (в отличие от млекопитающих, в тканях которых содержание ПГ не превышает 1–2 нг · г⁻¹, морские организмы обладают способностью аккумулировать ПГ). Продуцируемые кораллом производные (15*R*)- и (15*S*)-ПГА₂ химически легко трансформируются в ПГ типов E и F, что в свое время было использовано в промышленном производстве простагландинов.²³ Относительно биологических функций коралловых простагландинов выдвинуто несколько предположений, включающих регуляцию ионного и водного транспорта в коралле, а также его защиту от хищников и паразитов.

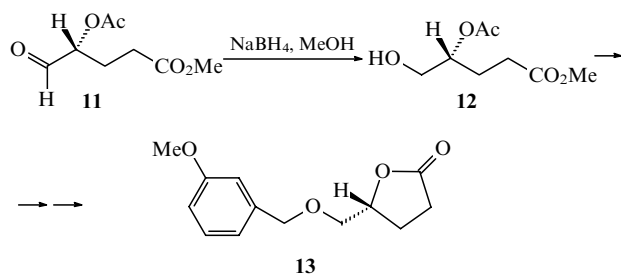
В 1982 г. двумя группами японских ученых^{24,25} почти одновременно были опубликованы результаты исследований, посвященных выделению из морских организмов и установлению структуры новых простааноидов, привлечших внимание необычностью строения и присущей им противоопухолевой активностью. Обнаруженные в кораллах вида *Stolonifer clavularia virides* простааноиды этого типа Ямада и соавт.²⁴ назвали клавулонами. Родственным соединениям **7–10**, различающимся конфигурацией двойных связей при атомах C(5) и C(7), в порядке убывания их полярности были присвоены номера от I до IV. Названия клавириденоны D, C, B, A, предложенные для этих структур Китагавой и соавт.,²⁵ не получили распространения. Забегая вперед, отметим, что клавулоны и ряд подобных им структур — галоидвулоны и пунагландинны — ввиду своеобразия и уникальности их структур объединены термином морские простааноиды,[†] указывающим также на источники нахождения и выделения.



Структура клавулонов была установлена в результате тщательного изучения данных ИК-, УФ-, ЯМР¹H и ¹³C-спектроскопии и их химических превращений. Дополнительным доказательством того, что соединения **7–10** представляют собой геометрические изомеры, явилось образование смеси всех четырех соединений при УФ-облучении бензольного раствора любого из этих веществ²⁵ в соотношении, равном 1:6:12:2. Аналогичный результат был достигнут при обработке одного из изомеров раствором щавелевой кислоты в метаноле (20 °C, 20 сут).²⁶

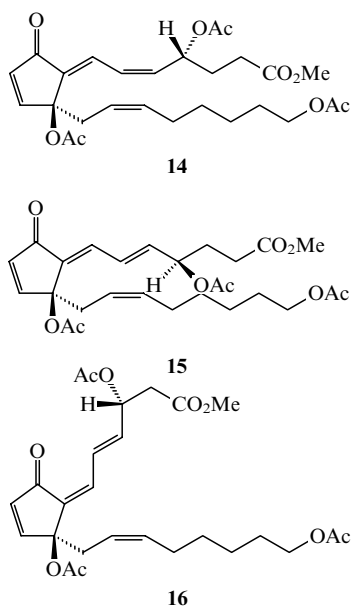
[†] Описанные ранее (15*R*)-ПГА₂ и другие простагландины — метаболиты C₂₀-эйкозаполиеновых кислот — вследствие отсутствия заметных структурных отличий от классических ПГ, выделенных из млекопитающих, некорректно объединять с «морскими простааноидами» по определяющим класс признакам, поэтому они рассмотрены нами лишь в историческом аспекте.

Абсолютная (*R*)-конфигурация C(4)-хирального центра клавулонов была установлена превращением альдегида **11**, полученного озонолитическим расщеплением клавулона I, в спирт **12**, а затем в лактон **13**, энантиомер которого был получен из ацетонида D-глицеринового альдегида.²⁶



При изучении данных спектров ЯМР ¹H и кругового дихроизма 9-*n*-бромбензоата клавулона I и его 12-дезацетоксипроизводного установлена (*S*)-конфигурация C(12)-хирального центра.^{26, 27}

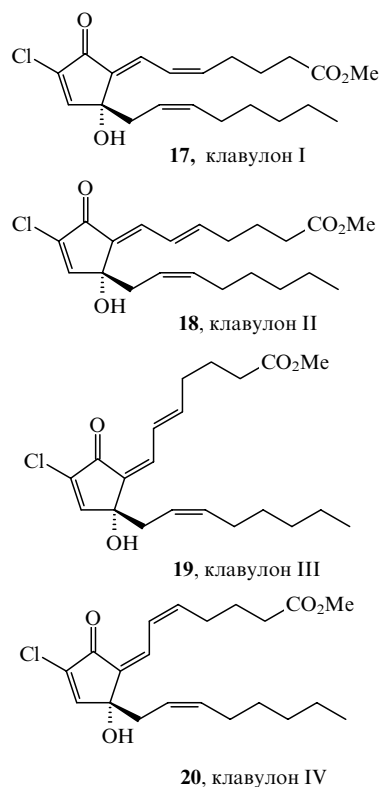
В дальнейшем из того же вида кораллов *Clavularia virides* выделены три новых C₂₀-ацетоксипростаноида **14–16**.^{28, 29} Ранее C₂₀-гидроксипростаноиды были известны как нестабильные метаболиты простагландинов, детектируемые ГЖХ или масс-спектрометрически. За исключением дополнительного сигнала фрагмента CH₂OAc, спектральные характеристики соединений **14–16** идентичны таковым для клавулонов I–III, причем абсолютная конфигурация хиральных центров также остается неизменной.



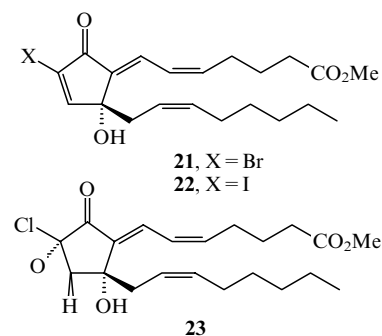
Следующим важным этапом исследований в этом направлении стало сообщение, появившееся в 1985 г., о выделенных из *Clavularia virides* 10-галогенированных простаноидов, обладающих противораковой активностью — хлорвулонах I–IV (**17–20**).³⁰

Абсолютная конфигурация C(12)-хирального центра хлорвулонов, определенная на основании данных кругового дихроизма их производных и сравнения спектральных характеристик, а также специфического угла вращения природного хлорвулона II (**18**) и полученного энантиоселективным синтезом (–)-хлорвулона II, оказалась противоположной конфигурации C(12)-стереоцентра клавулонов.²⁷

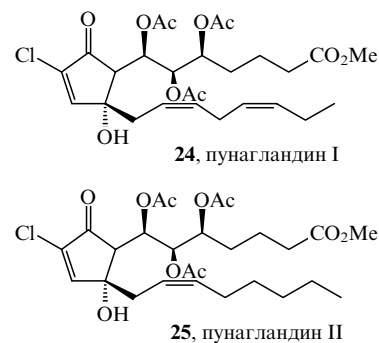
Кроме того в ряду соединений, выделенных из морских организмов, были идентифицированы также родственные хлорвулонам простаноиды, содержащие атомы Br и I, которым были даны названия бромвулон I (**21**) и иодвулон I (**22**),^{31, 32} а также C(10, 11)-эпоксианалог **23**.³³ Как и родона-

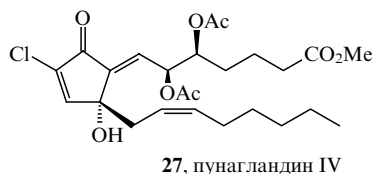
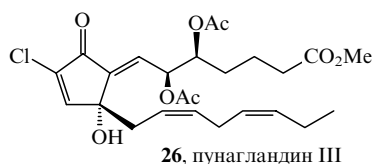


чальные хлорвулон I и клавулон I, они имеют (5*Z*,7*E*,14*Z*)-конфигурацию двойных связей в боковых цепях.



Представители галогенированных эйкозаноидов более сложного строения были выделены из октокораллов вида *Teleso riisei*.^{34, 35} Они получили название пунагландин I–IV (**24–27**). Для этих соединений характерно наличие vicинальных ацетатных функций при атомах C(5) и C(6). Уточненная посредством энантиоселективного синтеза (*R*)-конфигурация C(12)-хирального центра, оказалась противоположной первоначально предполагаемой и присущей клавулонам.^{35, 36}





II. Биосинтез морских простаноидов

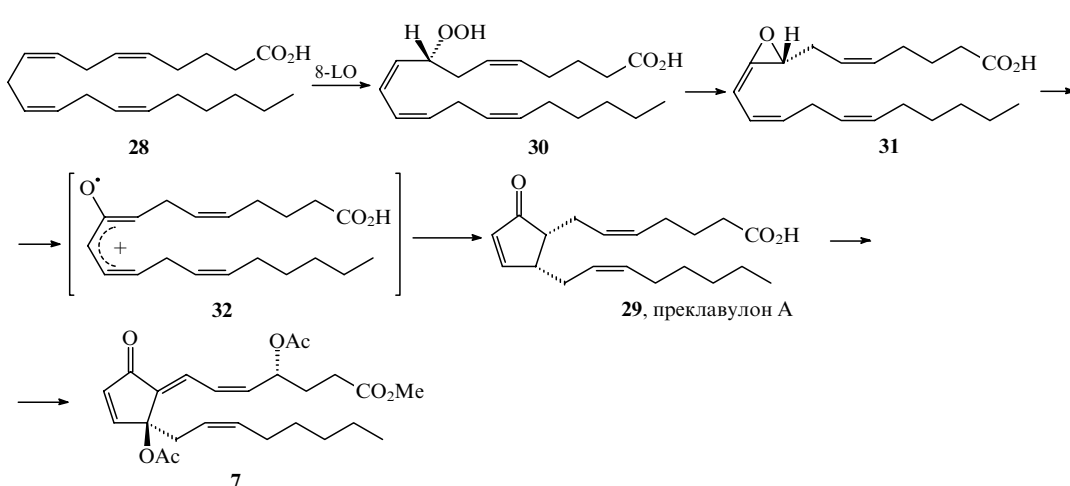
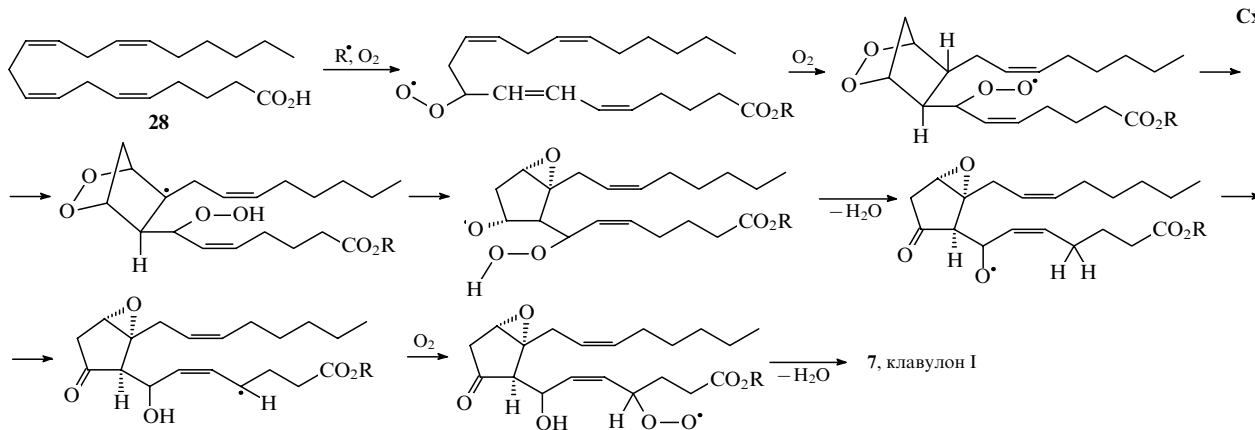
Как известно, биосинтез арахидоновой кислоты (**28**) осуществляется по «эндопероксидному пути». Первоначально в работе Кори с сотр.³⁸ было высказано предположение, что биосинтез клавулонов протекает по аналогичному механизму, причем ключевой стадией этого процесса является легко проходящая трансформация β -пероксирадикалов в циклопентановые эпоксикетопроизводные, образование которых осуществляется путем внутримолекулярной атаки радикала на ближайший пероксидный атом кислорода (схема 1).

Несколько позже было обнаружено, что при обработке арахидоновой кислоты гомогенатом из кораллов вида *Clavularia virides* либо *Pseudoplexaura porosa*, регионы обитания которых весьма удалены друг от друга, образуется новый эйкозаноид **29**, названный преклавулоном А (PC-A).^{35, 39, 40} Его структурная близость к 12-оксофитодиеновой и *цис*-

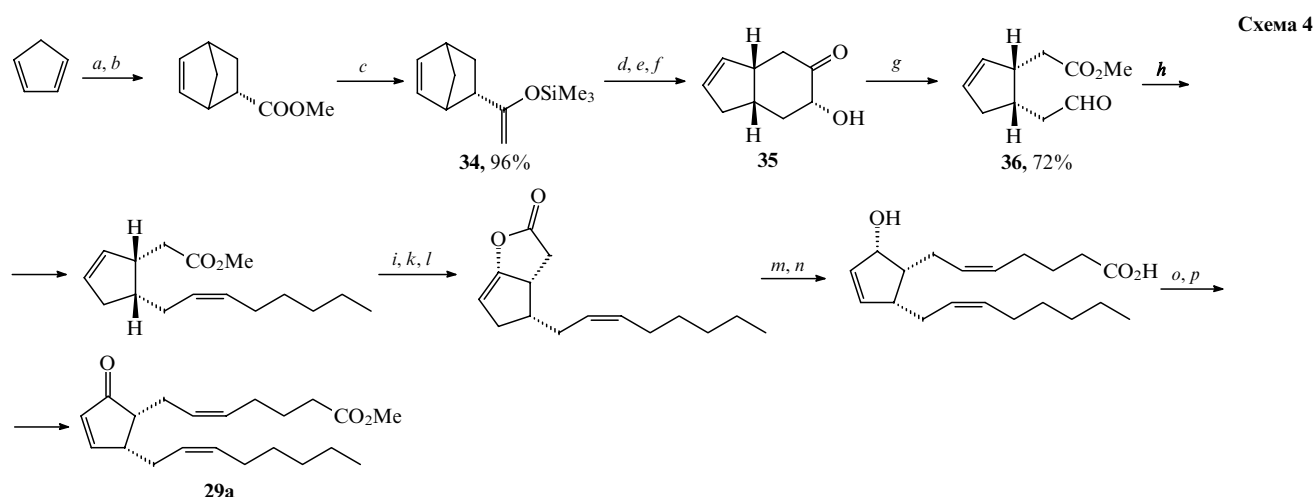
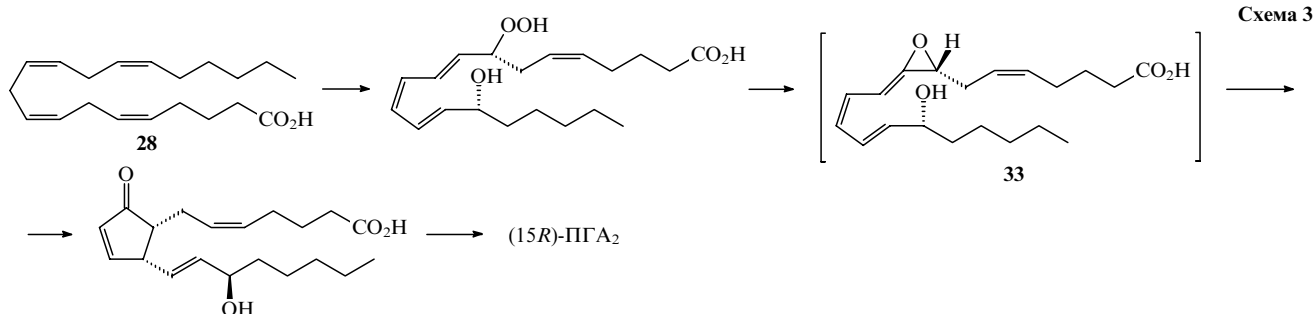
жасмоновой кислотам позволила предположить сходство путей их биосинтеза, протекающего, вероятно, по катионной схеме через 8-гидропероксиэйкозатетраеновую кислоту ((8*R*)-HPETE) **30**, алленоксид **31** и оксипентадиенилкатион **32**.^{40–42} Далее, в результате последовательного ферментативного гидроксирования атомов C(4), C(7) и C(11), исчерпывающего ацилирования и элиминирования AcO при атоме C(7), преклавулон А превращается в клавулоны (схема 2).

Образование преклавулона А при выдерживании кораллового гомогената с меченной тритием (8*R*)-HPETE подтверждает, что кислота **30** является промежуточным продуктом при биосинтезе PC-A из арахидоновой кислоты (радиохимический выход до 13%).⁴² По аналогичной цепочке превращений (схема 3) из кислоты **28** через алленоксид **33** может осуществляться и биосинтез ПГА₂ в кораллах вида *Plexaura homomalla*,⁴³ являющихся, как известно, наиболее богатым источником ПГ (до 2% от сухого остатка). Таким образом, с эволюционной точки зрения удивительной является возможность осуществления биосинтеза простаноидов у млекопитающих и в морских организмах различными путями.

Как уже отмечалось, осуществленный Кори биомиметический синтез PC-A,⁴⁰ подтверждает принципиальную возможность реализации «морского» пути биосинтеза простаноидов. Абсолютная конфигурация хиральных центров PC-A была установлена осуществлением энантиоселективного синтеза метилового эфира (–)–преклавулона А.⁴⁴ Перегруппировка Коупа триметилсилилового эфира енона **34** безусловно рациональный путь построения структуры *цис*-сочлененных тетрагидроинденов **35** и выхода к ключевому циклопентановому производному **36** с необходимой ориентацией и хемодифференциацией боковых заместителей. Последующие операции стандартны и хорошо известны из химии ПГ (схема 4).



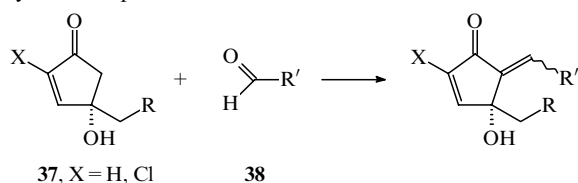
8-LO — 8-липоксигеназа



a) акрилат (*R*)-пенталактона, TiCl_4 ; *b)* 3 экв. MeLi , от -25 до 0°C , 1 ч; *c)* 2 экв. диизопропиламида лития (LDA), 2.3 экв. Me_3SiCl , THF, -78°C , 1.5 ч; *d)* 200°C , толуол, 4 ч; *e)* 1.1 экв. $m\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}$, 4 экв. NaHCO_3 , CH_2Cl_2 , -5°C , 1 ч; *f)* 5 экв. 48%-ного водного HF, 5 экв. NEt_3 ; *g)* $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, MeOH , -5°C , 1 ч; *h)* 1.6 экв. $\text{Ph}_3\text{PC}_6\text{H}_{13}\text{Br}$, 1.5 экв. гексаметилдисилазана натрия (HMDS-Na), THF, от -85 до 0°C ; *i)* 1 N LiOH , $\text{H}_2\text{O}-\text{MeOH}-\text{THF}$ (4:3:5), 23°C , 24 ч; *k)* 3 экв. I_2 , 5%-ный водный $\text{NaHCO}_3-\text{THF}$, 0°C , 2.5 ч; *l)* 2 экв. 1,5-дизабицикло[5.4.0]ундец-5-ена (DBU), диметокситан (DME), кипячение 12 ч; *m)* 2 экв. диизобутилалюминийгидрида (DIBAL), CH_2Cl_2 , -78°C , 40 мин; *n)* $\text{BrPPH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{H}$, HMDS-Na, THF, 25°C , 2 ч; *o)* CH_2N_2 , эфир; *p)* $[\text{O}]$, CH_2Cl_2 , 23°C , 1 ч.

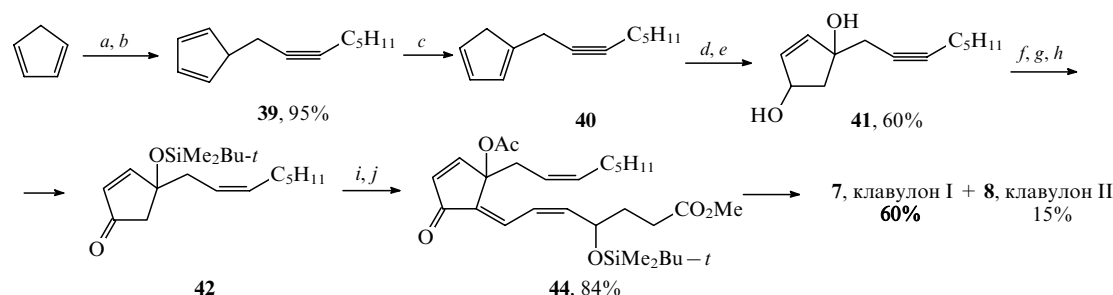
III. Химические синтезы морских простаноидов

Наиболее характерными в синтезе морских простаноидов являются этапы создания третично-спиртового цикlopentанового блока с нижней цепью и введения полиоксигенированной α -цепи с экзометиленовой связью посредством конденсации енолята кетона **37** с альдегидом **38** нужного строения.

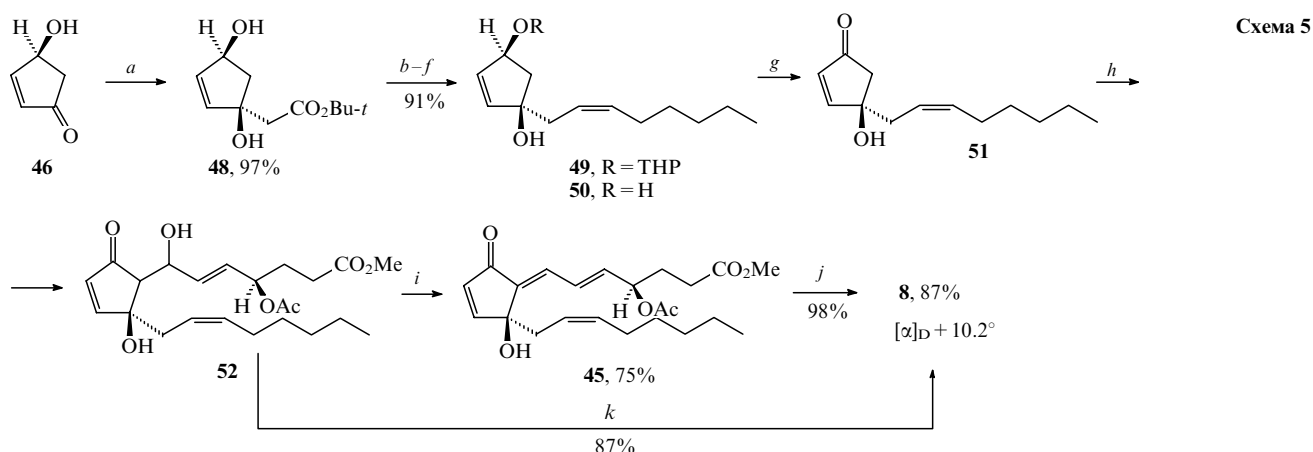


Кори с соавт.⁴⁵ впервые осуществили полный синтез рацемического клавулона I. Ниже приведена синтетическая схема, исходящая из цикlopentадиена.

Алкилированием цикlopentадиениллития 1-йодокт-2-ином с последующей 1,5-сигматропной изомеризацией соединения **39** в мягких условиях получили 2-алкилциклопентадиен **40**. Ключевая стадия — фотоокисление диена **40** и восстановление промежуточного эндопероксида действием NaBH_4 — привела к диолу **41**, превращенному стандартными приемами в синтон **42**. Второй важный этап — конденсация енолята кетона **42** с альдегидоэфиром **43** и селективная замена защитной *t*- BuMe_2Si -группы третичного гидроксила на Ac — привел к смеси диастереомеров **44** в соотношении 1:1, которую разделяли колоночной хроматографией на SiO_2 , причем спектр ЯМР ^1H подтвердил полное отсутствие (7,8*Z*)-изомера. Затем менее полярный изомер гладко трансформи-



a) BuLi , $\text{C}_5\text{H}_{12}-\text{THF}$; *b)* 1.1 экв. $\text{ICH}_2\text{C}\equiv\text{CC}_5\text{H}_{11}$, от -78 до 30°C , 3 ч; *c)* 23°C , 4 ч; *d)* 0°C , $h\nu$, MeOH , -40°C , 2 ч; *e)* NaBH_4 , MeOH ; *f)* пиридинийхлорхромат (PCC), CH_2Cl_2 , 23°C , 2 ч; *g)* H_2 , Pd/CaCO_3 , $\text{EtOAc}-\text{Py}$ (9:1); *h)* 2 экв. *t*- BuMe_2SiCl , 3.5 экв. 2,6-лутидина, CH_2Cl_2 , от 0 до 23°C , 2.5 ч; *i)* LDA, THF, -78°C , 5 мин; *j)* $\text{HOCH}=\text{CHCH}[\text{OSi}(\text{Me}_2)\text{Bu-}t]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ (**43**), от -78 до 10°C , 6 ч; *k)* 5 экв. *n*- Bu_4NF , 20 экв. Ac_2O , 3 экв. 4-диметиламинопиридина (4-DMAP), от 0 до 23°C , 30 мин; *l)* колоночная хроматография на SiO_2 , $\text{Et}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_6$ (6:4).



a) $\text{MeCO}_2\text{Bu}-t$, LDA, THF, -78°C ; b) дигидропиран (DHP), камфорсульфокислота, Et_2O , 0°C ; c) LiAlH_4 , Et_2O , 20°C ; d) $\text{DMSO}-(\text{COCl})_2$, CH_2Cl_2 , -78°C , Et_3N ; e) $\text{Ph}_3\text{PC}_6\text{H}_{13}\text{Br}$, $n\text{-BuLi}$, THF–HMPTA (гексаметилфосфортриамид), -40°C ; f) $\text{AcOH}-\text{H}_2\text{O}$ (4:1); g) PCC, молекулярные сита (3Å), CH_2Cl_2 , 20°C ; h) LDA, THF, -78°C , $\text{HOCH}=\text{CHCH}(\text{OAc})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ (47), -78°C ; i) MsCl , Et_3N , CH_2Cl_2 ; j) Ac_2O , Py , 30°C ; k) Ac_2O , Py , 50°C .

ровали в смесь клавулонов I и II, выделенных колоночной хроматографией на силикагеле с выходами 60 и 15% соответственно и идентичных по спектральным и хроматографическим характеристикам природным образцам.

Первый энантио- и стереоселективный синтез клавулona II и его 12-*O*-деацетилпроизводного 45 описан в работе 46. Стратегия синтеза аналогична приведенной выше и заключается в последовательном введении в структуру оптически активного цикlopentenона 46 α -цепи и хирального α,β -ненасыщенного альдегида 47, полученного из D-(+)-маннитола (схема 5).

Взаимодействием (4*S*)-гидроксициклопентенона 46 с литиевым енолятом *tert*-бутилацетата с высокой стереоселективностью получили *цис*-диол 48. Последующие стадии блокировки спиртовых групп, превращения сложноэфирной группы в альдегидную и реакция Виттига с высокими выходами привели к олефину 49. Окисление диола 50 реагентом Кори и конденсация литиевого енолята енона 51 с альдегидом 47 дали диастереомерную смесь спиртов 52, мезилаты

которых при обработке Et_3N превращаются в 12-*O*-деацетилклавулон 45. Стандартным ацетилированием последнего получают (+)-клавулон II, совпадающий по всем характеристикам с аутентичным образцом природного продукта.

В работе 47 предложен принципиально отличный путь синтеза синтона 51 из бисилилового эфира 53. Заслуживает внимания ключевая стадия данной схемы — взаимодействие дилитиевого производного 1,2-ендиола 54 с 1-бромомет-2-ином, приводящая с хорошим выходом к гидроксикетону 55. Далее, полученный парциальным гидрированием кетоспирт 56 переводят в енолилиловый эфир 57, который окисляют действием $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ в ацетонитриле в енон 58. Боргидридное восстановление последнего, мезилирование образующегося аллилового спирта 59 и последующий гидролиз мезилата 60 дают диастереомерную смесь аллиловых спиртов 61*a,b* в соотношении 1:1. Трансформация енона 58 в спирт, формально рассматриваемая как 1,3-перенос кислородной функции, возможна вследствие однонаправленности протекания стадий гидролиза и инверсии стерически загру-

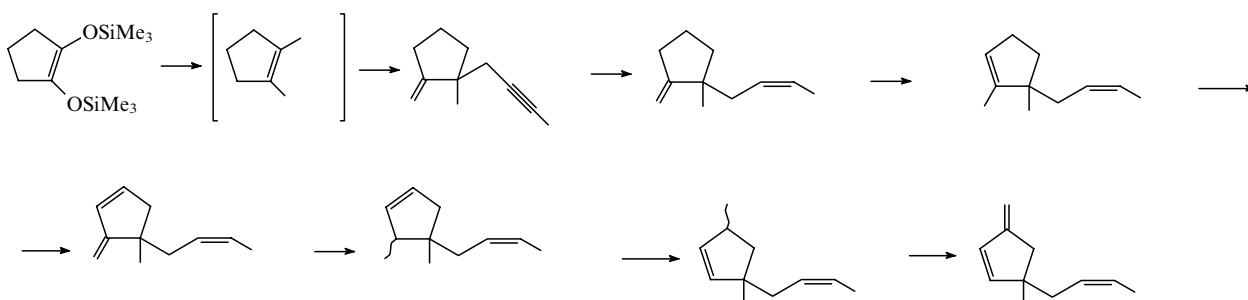
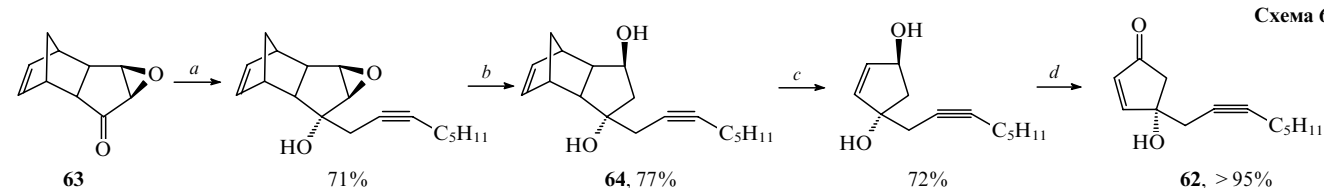
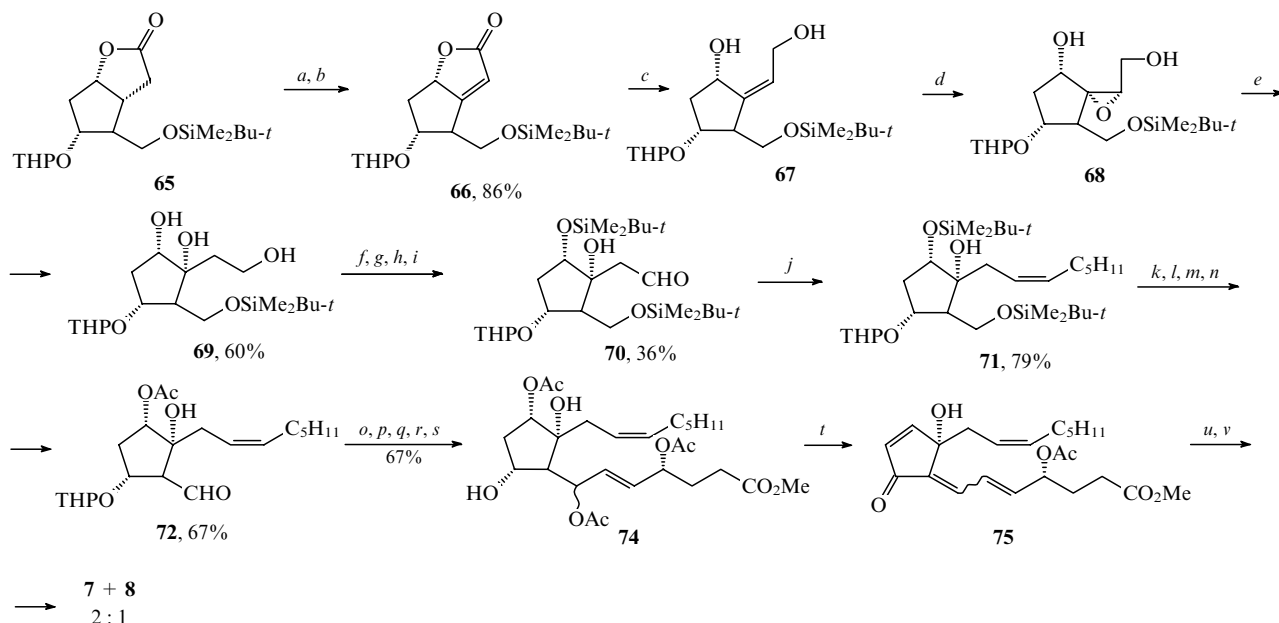


Схема 6

a) $\text{BrZnCH}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_2)_4\text{Me}$, THF; b) LiAlH_4 , THF, 25°C ; c) 550°C , 0.05 мм рт. ст.; d) PCC, CH_2Cl_2 , 25°C .



a) $\text{BrZnCH}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_2)_4\text{Me}$, THF; b) LiAlH_4 , THF, 25°C ; c) 550°C , 0.05 мм рт. ст.; d) PCC, CH_2Cl_2 , 25°C .



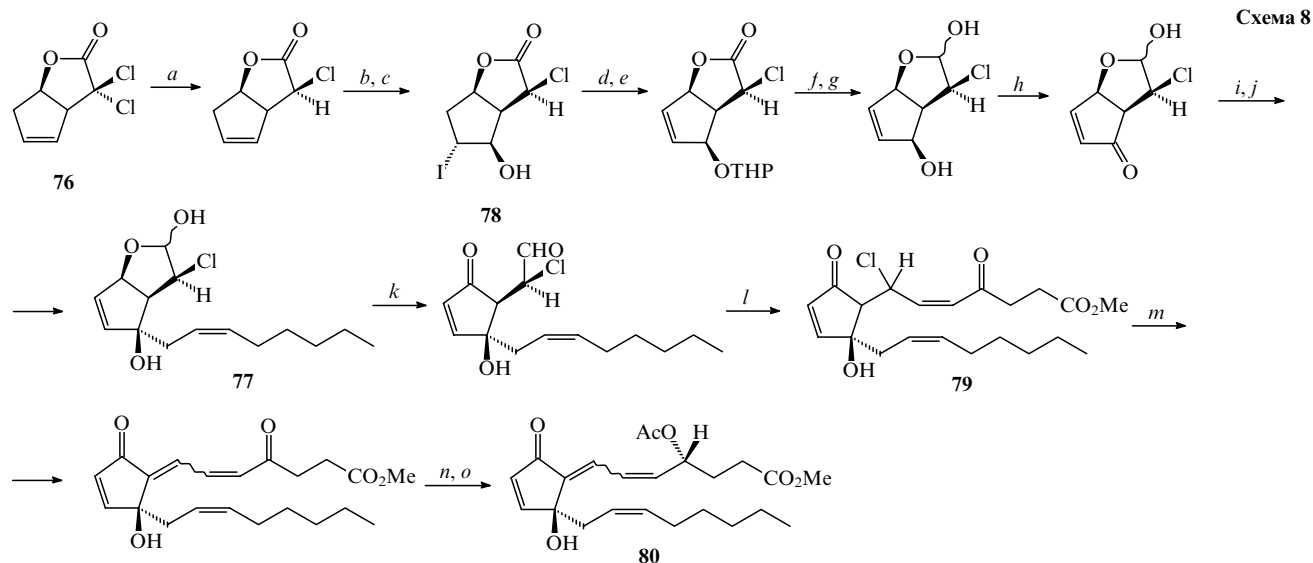
a) LDA, PhSeCl, THF, -78°C ; b) 10%-ный водный H_2O_2 , CH_2Cl_2 , 1 ч; c) DIBAL, толуол, 0°C , 30 мин; d) 2 экв. *i*-BuOOH, VO(acac) $_2$; e) 6 экв. Red-Al, THF, 0°C , 30 мин; f) PhCOCl, Py, CH_2Cl_2 , -20°C , 1 ч; g) *t*-BuMe $_2$ SiCl, Im (имидазол), DMF, 25°C , 18 ч; h) K_2CO_3 , MeOH, 40°C , 1 ч; i) $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{Py}$, CH_2Cl_2 , 0°C , 15 мин; j) $\text{PPh}_3 = \text{CHC}_5\text{H}_{11}$, THF – HMPTA (10 : 1), от -78 до 25°C ; k) Bu_4NF , THF, 0°C ; l) Ac_2O , Py, 25°C ; m) Bu_4NF , THF, 0°C ; n) $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{Py}$, CH_2Cl_2 , 0°C ; o) $\text{LiCH} = \text{CHCH}(\text{OLi})(\text{CH}_2)_3\text{OTHP}$ (73) (THP — тетрагидропиран-2-ил), THF, -78°C ; p) Ac_2O , Py, 25°C , 18 ч; q) $\text{AcOH} - \text{H}_2\text{O}$ (3 : 1), 80°C , 8 мин; r) реагент Джонса, -20°C , 30 мин; s) CH_2N_2 , эфир; t) фильтрование на SiO_2 ; u) Ac_2O , Py, 30°C 18 ч; v) ЖХВД.

женного аллильного мезилата **60**. Окисление по Коллинзу спирта **61** и последующий гидролиз защитных групп завершают синтез сенона **51**.

Описанный выше эквивалент синтона **51** — ацетиленовый енон **62** — получен на основе эпоксикетона **63**, который в свою очередь легко образуется из *эндо*-дициклопентадиена.⁴⁸ Ключевая стадия схемы — флэш-вакуумный пиролиз производного норборнена **64** (схема 6).

Особый интерес представляет эффективный стереоспецифичный синтез клавулонов на основе популярного в синтезе ПГ синтона — лактона Кори.⁴⁹ Полифункционализированный циклопентановый синтон **65** — весьма рациональное исходное соединение для построения структур

клавулонов. Основная проблема при работе с ним — это стереоселективное введение C(12)-гидроксигруппы. С этой целью лактон Кори через α,β -непредельный лактон **66** был превращен в аллиловый спирт **67** и затем в эпоксид **68** (схема 7). Последний при обработке бис(2-метоксиэтоксид)алюмогидридом натрия (Red-Al) с выходом 60% дал третичный спирт **69**. На основе триола **69** построение ω -цепи через альдегид **70** по реакции Виттига не представляет трудностей. Манипуляция с защитными группами в полученном блоке позволили прийти к соединению **71**, окисленному по Коллинзу в соответствующий альдегид **72**, который далее конденсировали с дилитиевым интермедиатом **73**. Проведя с промежуточным альдедом операции

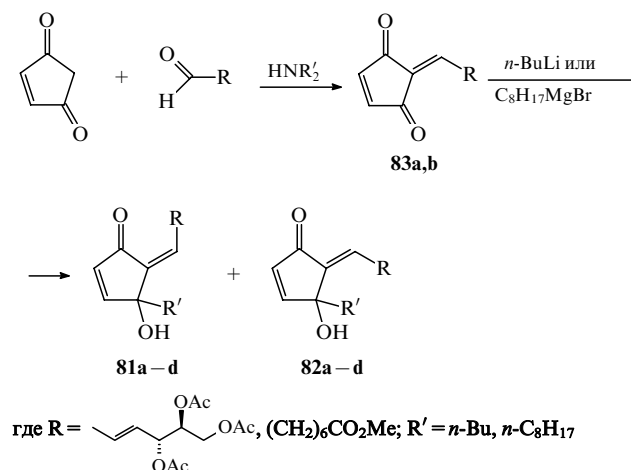


a) Zn, AcOH, $15 - 20^{\circ}\text{C}$, 0.5 ч; b) 5%-ный Na_2CO_3 , 25°C , 0.5 ч; c) 5 N AcOH, KI, 25°C , 3 ч; d) DHP, *p*-TsOH, CH_2Cl_2 , 1.5 ч; e) DBU, THF, 25°C , 15 ч; f) диизобутилфосфоргидрид (DIBPH), толуол, -70°C , 0.5 ч; g) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, MeOH, 0.5 ч; h) реагент Джонса, 25°C , 0.5 ч; i) $\text{Me}(\text{CH}_2)_4\text{C} \equiv \text{CCH}_2\text{Li}$, THF – Et_2O , от -78 до 15°C ; j) H_2 , Pd/BaSO $_4$, 25°C ; k) реагент Джонса, 60°C , 1 ч; l) $(\text{MeO})_2\text{POCH}_2\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Me}$, NaH, THF; m) OH^- ; n) $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$; o) Ac_2O .

ацилирования, гидролиза защитных групп, окисления по Джонсу и метилирования получили кетозфир **74**. При медленном фильтровании последнего через слой силикагеля происходит гладкое отщепление лабильных C(7)- и C(12)-ацетоксигрупп, приводящее к термодинамически выгодной сопряженной полиеновой структуре **75** в виде смеси изомеров. Ацилирование третичной спиртовой функции при атоме C(12) в соединении **75** дает смесь клавулонов I и II в соотношении 2:1, разделенных с помощью жидкостной хроматографии высокого давления (ЖХВД).

Исходным соединением в другой эффективной схеме стереоспецифического синтеза клавулонов является легкодоступный гемдихлорлактон **76**.^{50, 51} Ключевой синтон **77** с третичной спиртовой группой получен в результате десятистадийной последовательности реакций, включающей селективное дехлорирование лактона **76**, получение иодгидрина **78**, дегидроиодирование с образованием двойной связи, восстановление до лактола, окисление по Джонсу, введение ω -цепи и селективное гидрирование тройной связи (схема 8). Для формирования α -цепи лактол **77** перевели в соответствующий альдегид и ввели в конденсацию по Виттигу с диметил-2-оксо-4-метоксикарбонилбутилфосфонатом. В заключение полученный дикетон **79** дегидрохлорированием, селективным восстановлением кетогруппы в α -цепи и исчерпывающим ацилированием превратили в смесь клавулонов **80**.

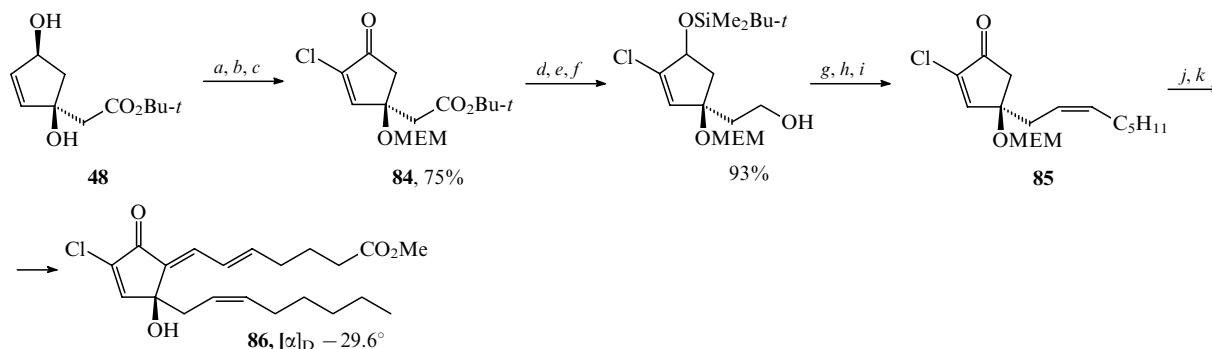
Принципиально отличающийся от описанных выше конвергентный подход к клавулоноподобным соединениям **81a–d** и **82a–d** предложен в работе.⁵² Схема базируется на первоначальном построении нового синтона циклопентен-1,3-диона с экзоциклической двойной связью в боковой цепи **83a,b** и последующем введении ω -цепи с одновременной генерацией третичной гидроксильной группы посредством конденсации указанного енона с соответствующими металлогидрическими реагентами.



Энантиоселективный синтез (–)-хлорвулона II был принят Ямада с соавт.²⁷ с целью установления абсолютной конфигурации хиральных центров этого природного соединения. В схеме синтеза в достаточной мере находит отражение стратегия, использованная теми же авторами при синтезе клавулонов.⁴⁶ Исходным соединением в данном случае является оптически активный диол **48**, полученный из (4*S*)-гидрокси-2-циклопентенона, который превращали в три стадии в α -хлорциклопентенон **84** и далее в ключевой интермедиат **85**. Последующие трансформации этого синтона привели к (–)-хлорвулону II (**86**) идентичному по всем спектральным характеристикам, за исключением знака угла вращения, образцу природного соединения (схема 9).

Пунагландины II и IV получены в основном по схемам, аналогичным описанным ранее для клавулонов и хлорвуло-

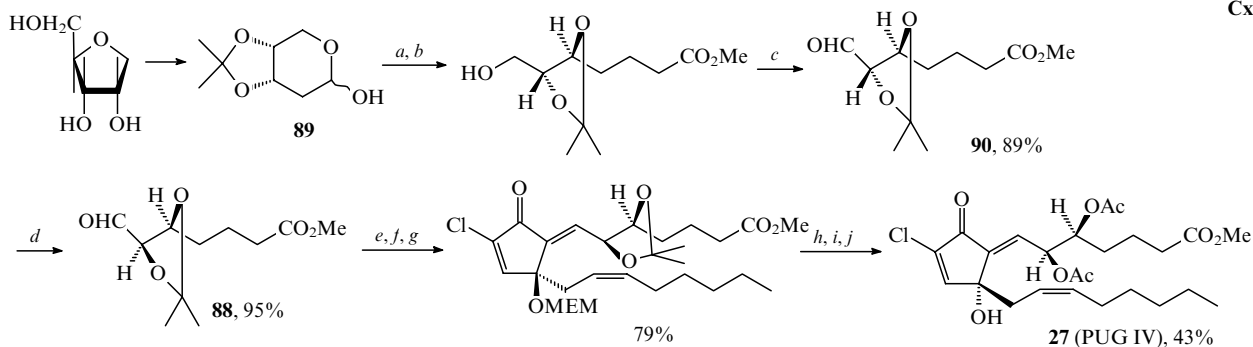
Схема 9



MEM = MeOC₂H₄OCH₂

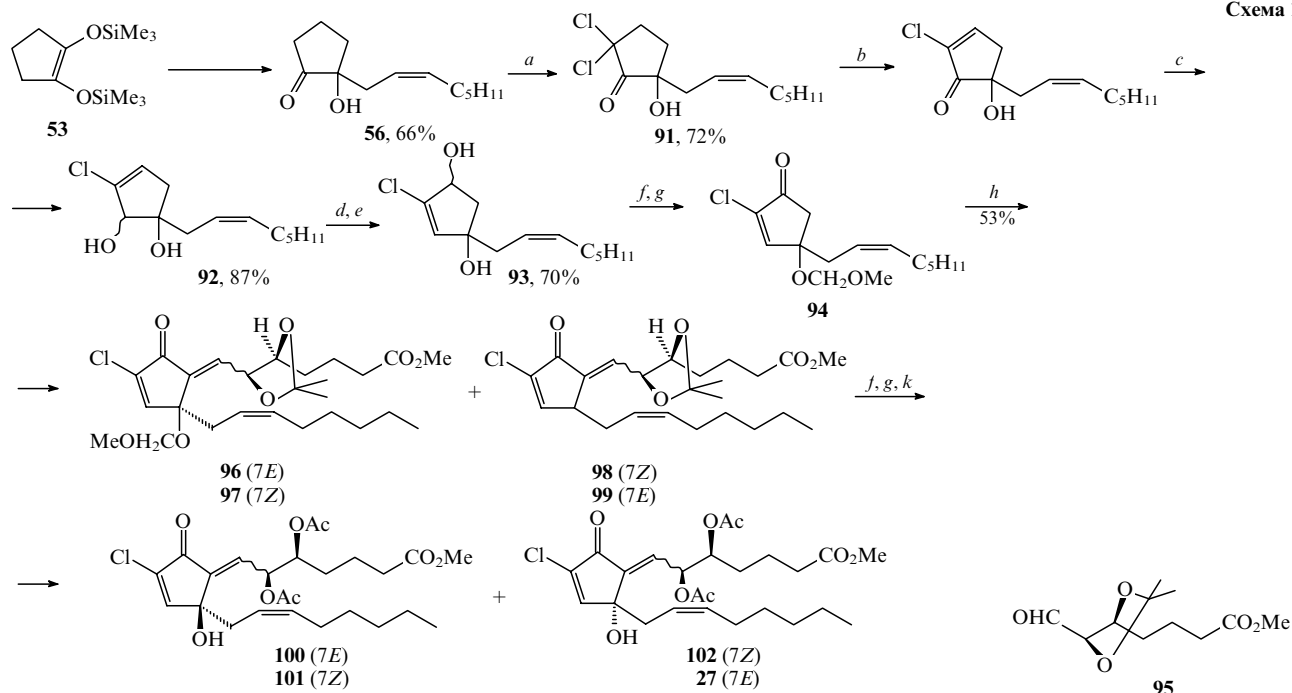
a) реагент Джонса, 0 °C; b) ClCH₂OMe, *i*-Pr₂NEt, (CH₂Cl)₂, 60 °C; c) Cl₂, Et₂O, 25 °C, Et₃N; d) NaBH₄, CeCl₃, MeOH, 25 °C; e) *t*-BuMe₂SiCl, Im, DMF, 25 °C; f) LiAlH₄, Et₂O, 0 °C; g) (COCl)₂, DMSO; h) Ph₃P=CHC₅H₁₁, THF–HMPTA, 42 °C; i) H⁺; j) 1 экв. LDA, OHCH(CH=CH)₂CH₂CO₂Me, THF; k) конц. HCl–AcOH (1 : 50).

Схема 10



a) 1.1 экв. Ph₃PCH=CHCH₂CO₂Me, DME, кипячение, 6 ч; b) H₂, 10%-ный Pd/C, EtOAc, 23 °C, 4 ч; c) 1.1 экв. (COCl)₂, 2 экв. DMSO, CH₂Cl₂, –78 °C, 10 мин, Et₃N; d) K₂CO₃–MeOH, 23 °C; e) 1.2 экв. LDA, **87**, THF, –78 °C, 10 мин; f) Ac₂O, Py, 4-DMAP, 60 °C, 40 мин; g) SiO₂; h) AcOH–H₂O (4 : 1), 60 °C, 1 ч; i) Ac₂O, Py, 70 °C, 40 мин; j) конц. HCl–AcOH (1 : 50), 40 °C, 15 мин.

Схема 11



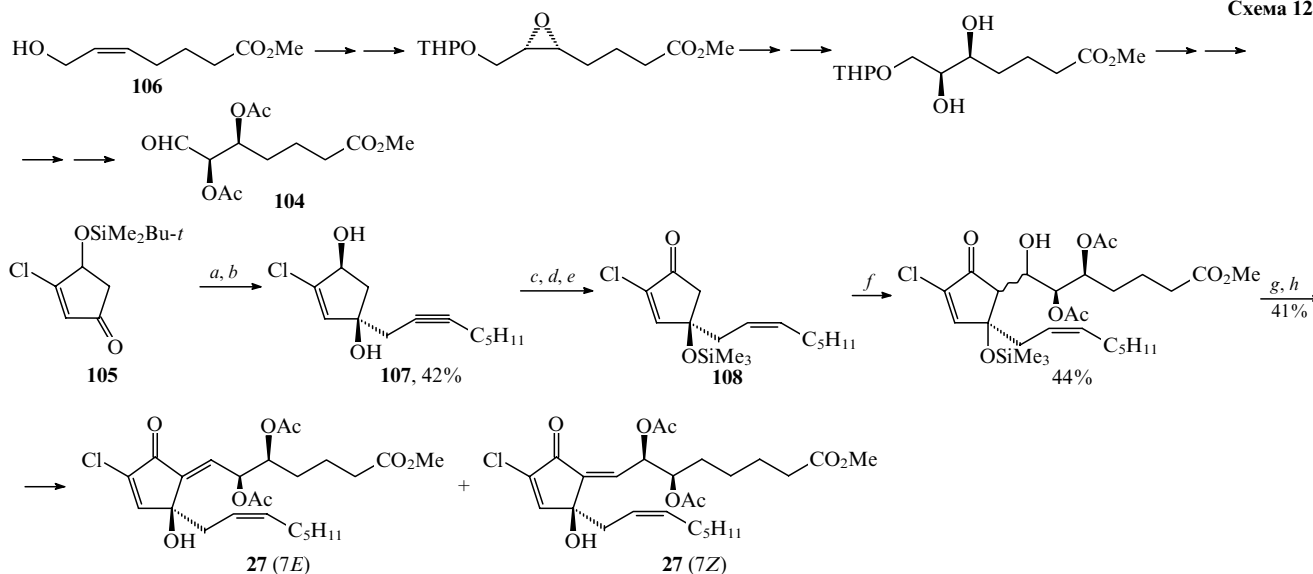
a) *N*-хлорсукцинимид (NCS), NaOAc, диоксан, 25°C; *b)* LiCl, DMF, 120°C; *c)* NaBH₄, CeCl₃; *d)* 1.3 экв. 4-DMAP, Py-CH₂Cl₂, 0°C, 50 мин; *e)* 80%-ный водный DMSO; *f)* дипиридинийхромат (PDC), DMF; *g)* MeOCH₂Cl, *i*-Pr₂NEt, (CH₂Cl)₂, 60 °C; *h)* LDA, 95; *i)* 80%-ная водная AcOH, 100 °C.

нов.^{27, 46} Так, согласно работе³⁵, литиевый енолят хирального цикlopентенона 87, конденсируют с хиральным альдегидом 88, синтезированным из 2-дезоксид-Д-рибозы через ацетонид 89 и *S*-альдегид 90, который легко изомеризуется в 88 под действием каталитических количеств K₂CO₃ в метаноле (схема 10). Ключевая реакция конденсации и дальнейшие стандартные превращения дали набор clavulонов с различной конфигурацией хиральных центров. Сравнением спектральных данных (ЯМР ¹H, ИК, УФ, КД), оптического вращения, хроматографических характеристик синтетических и природных образцов были уточнены структуры PUG III и IV, которые имеют конфигурацию (5*S*, 6*S*, 12*R*).

Другая схема получения PUG IV основана на использовании 1,2-бистриметилсилилциклопентена 53, примененного

ранее в синтезе clavulонов.⁵³ Интермедиат 91, полученный хлорированием синтона 56, после дегидрохлорирования восстанавливали в диол 92, который превращали во вторичный мезилат и подвергали сольволизу в среде 80%-ного водного ДМСО (схема 11). Сольволиз мезилата протекает с аллильной перегруппировкой и образуется спирт 93 (смесь эпимеров 1:1 по C(9)). Окисление сырой смеси дало производное цикlopentanона, которое превратили в соответствующий метоксиметил-блокированный кетон 94. Литиевый енолят последнего обрабатывали альдегидом 95, смесь полученных в равных количествах четырех диастереомеров 96–99, разделили колоночной хроматографией. Их абсолютная конфигурация была определена сравнением спектральных характеристик и оптического вращения с таковыми для

Схема 12



a) 1 экв. H₂C=C(C₅H₁₁)Sn(Bu-*n*)₃ 103, BuLi, THF, -78 °C; *b)* Bu₄NF; *c)* катализатор Линдлера, MeOH; *d)* Py·2CrO₃, DMF; *e)* MeSO₃SiMe₃, *i*-Pr₂NH, CH₂Cl₂; *f)* 104, LDA, THF, -78 °C; *g)* Ac₂O, 4-DMAP, CH₂Cl₂; *h)* AcOH-THF-H₂O (6:3:1).

известных образцов. Селективный гидролиз изопропилиденовой защитной группы каждого из полученных продуктов с последующим ацилированием и кислотным гидролизом дал соединения **27**, **100–102** с выходом 30–40%, причем вещество **27** оказалось идентичным природному PUG IV.

Аналогичной стратегией (введение в соответствующие цикlopентеноны ω -цепи, хлорирование цикlopentanового кольца и присоединение с помощью альдольной конденсации хирального альдегида — эквивалента α -цепи) воспользовались при синтезе 6-эпи-14,15-дигидро-PUG IV.⁵⁴

Группой Нойори³⁶ описан конвергентный синтез природных (7E)- и (7Z)-PUG IV, осуществленный последовательным введением предшественников ω -цепи — **103** и α -цепи — **104** в (4S)-циклопентенон **105**. Трибутилстанилаллен **103** получен S_N2 -реакцией 3-хлор-1-трибутилстанилпропина с трибутилфосфинпентилмедью при -78°C в растворе ТГФ. Хиральный альдегидозфир **104** синтезировали энантиоселективным эпексидированием по Шарплессу неперелогового спирта **106**. На заключительном этапе работы конденсацией станильного производного **103** с енолятом кетона **105** получили кристаллический диол **107**, строение которого было подтверждено с помощью PCA. Последовательность реакций селективного гидрирования, окисления и силилирования с хорошим выходом привела к синтону **98**, в котором α -цепь **104** формировали стандартными методами (схема 12).

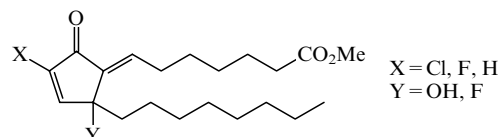
В общем из набора синтонов **103–105** и их энантиомеров были получены все возможные диастереомеры с различной конфигурацией C(5)-, C(6)-, C(12)-хиральных центров. Вовлечение в указанную последовательность превращений энантиомера **105** и соединений **103** и **104** привело к продукту, все характеристики которого (ЯМР, КД) совпали с данными для природного PUG IV, имеющего (5S,6S,12R)-конфигурацию. Таким образом, конфигурация C(12)-хирального центра пунагландинов совпадает с таковой у хлорвулонов и противоположна конфигурации C(12)-центра клавулонов.

IV. Аналоги морских простаноидов

Сразу же вслед за открытием данного класса простаноидов появились работы по синтезу и изучению биологической активности их модификатов. Так, группой японских ученых был получен ряд патентов^{55–58}, описывающих выделение из *Clavularia virides* клавулонов и родственных соединений, проявивших противовоспалительную и противоопухолевую активности.

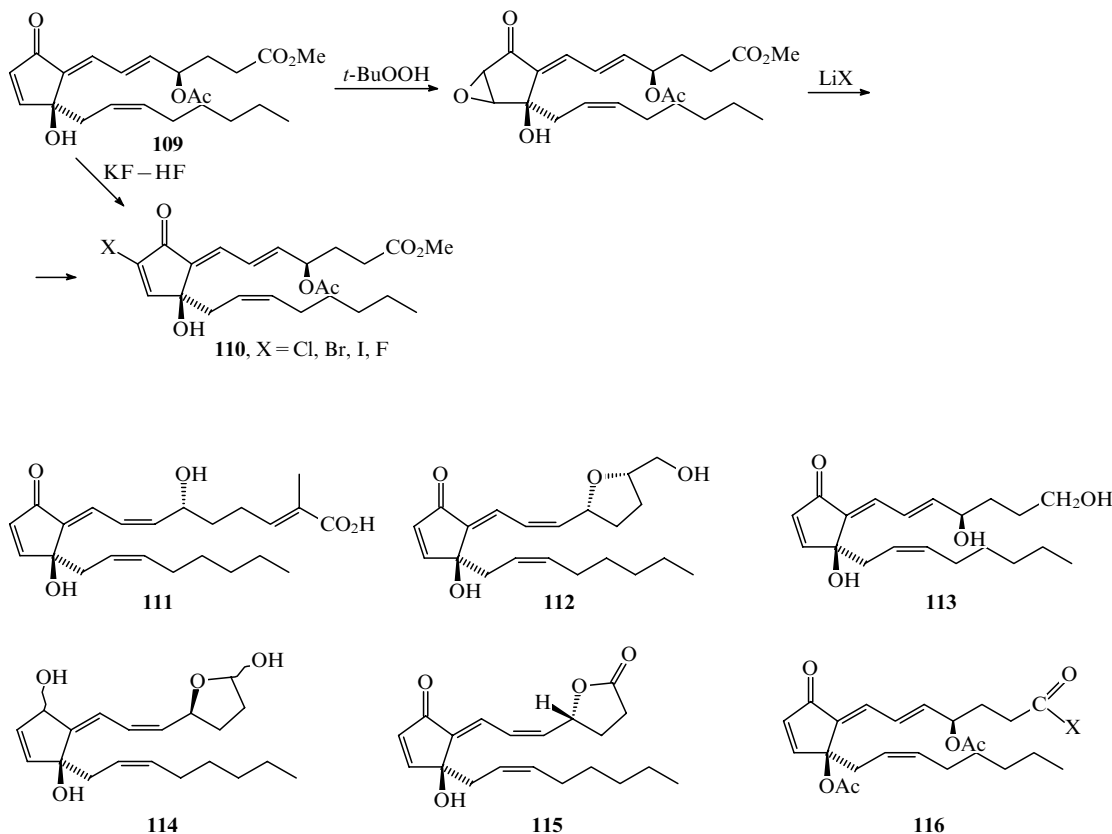
В патенте⁵⁹ описан синтез аналогов клавулонов с помощью реакции элиминирования сульфопроизводных 7-окси-ПГЕ₂, обладающих противораковыми и противовирусными свойствами ($\text{IC}_{50} = 0.4–1 \text{ мкг} \cdot \text{мл}^{-1}$). Те же авторы⁶⁰ использовали 7,8-дегидроаналоги ПГА для получения соответствующих 1-хлорпроизводных, которые можно рассматривать как модифицированные клавулоны. Синтезированные соединения обладали противоопухолевой, антибактериальной и антигерпесной активностями.

Производные пунагландинов запатентованы⁶¹ как эффективные противораковые и противовирусные соединения. В работе⁶² сделана попытка модифицировать цикlopentanовое кольцо ПГ введением в положения C(10) и C(12) сильных электроотрицательных заместителей — атомов F. К сожалению, сравнительных данных по биологической активности таких соединений не приведено.



Исходя из кросс-сопряженного триенона **109** получены 10-галогенпроизводные клавулонов **110**.⁶³

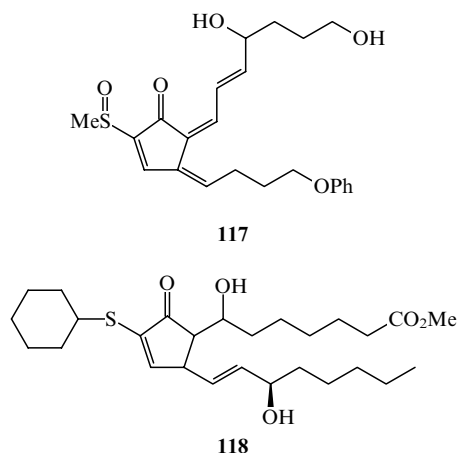
Осуществлены модификации природных клавулонов.^{64, 65} Так, из клавулоне II синтезированы α -гомологи типа **111**,



X = OH, OCH₂Ph, *t*-BuO, *i*-BuNH

γ -лактолы **112**, триолы **113**, **114**, лактон **115** и производные по карбоксильной группе **116**.⁶⁴

Значительное внимание уделено синтезу 10-тиоаналогов морских простаноидов.^{66,67} 10-Метилсульфинилпроизводное **117** в опытах *in vitro* против раковых клеток L 1210 показало величину IC_{50} , равную $0.1 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}$, а соединение **118** — $0.02\text{--}2.30 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}$ соответственно.



Ряд структурных модификаций был осуществлен с целью детального изучения взаимосвязи «структура — активность» данного ряда соединений,⁶⁸ что подробно рассмотрено в следующем разделе.

V. Биологические свойства морских простаноидов

Противоопухолевая активность простагландинов типов А и Е была обнаружена еще в 1972 г. Позднее авторы работы⁶² нашли, что рост раковых клеток ингибируют также PGD_2 и PGI_2 (9-дезоксид- Δ^9 - PGD_2), причем последние по активности в 3 раза превосходят ПГА и ПГЕ. Наиболее сильными противоопухолевыми агентами из известных ПГ являются Δ^7 -ПГА₁ и Δ^{12} -ПГ₂ и их производные. Было показано, что ответственность за проявление данного вида биологической активности несет циклопентановое кольцо, содержащее фрагмент α,β -ненасыщенного кетона. Таким образом, перспективная область исследования ПГ связана с

изучением простаноидов с алкилиденциклопентановым кольцом, обладающих специфической цитотоксической и противоопухолевой активностями. Открытые в 1982 г. клавулоны (ацетоксипроизводные Δ^7 -ПГА₂) и, затем, родственные пунагландины оказались наиболее яркими представителями этого класса ПГ. В тесте на оплодотворенных куриных яйцах ($30 \text{ мкг} \cdot \text{мл}^{-1}$) для клавулонов I–III выявлены противовоспалительные свойства.⁶⁹

Клавулон I показал отличную антипролиферативную активность по отношению к клеткам HL-60 ($ED_{50} = 0.4 \text{ мкмоль} \cdot \text{л}^{-1}$), он цитотоксичен⁷⁰ при концентрациях выше $1 \text{ мкмоль} \cdot \text{л}^{-1}$, ингибирует синтез ДНК.⁷¹ Клавулон II проявил хорошие цитотоксические свойства на клетках L-1210 ($IC_{50} = 0.6 \text{ мкмоль} \cdot \text{л}^{-1}$),⁷¹ показал противовирусную активность по отношению *Vesicular stomatitis virus* на мышцах ($IC_{50} = 1\text{--}1.5 \text{ мкмоль} \cdot \text{л}^{-1}$).⁷² В зависимости от дозы пунагландины ингибируют рост клеток L-1210 *in vitro* ($0.01\text{--}0.2 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}$), для которых $IC_{50} = 0.02 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}$ — меньше, чем для самых сильных из известных противораковых агентов винкристина и доксорубина.^{63,73,74} Для клавулонов $IC_{50} = 0.3 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}$, что близко к данным для Δ^7 -ПГА₁.

Опыты *in vitro* показали,⁷³ что введение мышам, инфицированным штаммом L-1210, в течение 5 дней PUG III и IV в дозе 5 мг на 1 кг в день приводит к увеличению времени жизни на 50.5 и 78.9% соответственно, клавулона II (10 мг на 1 кг в день) — на 50.8%; для Δ^7 -ПГА₁ аналогичные результаты достигаются при дозе 20 мг на 1 кг в день. В целом, относительная активность данных простаноидов *in vitro* и *in vivo* коррелируется. Оказалось также, что эти соединения ингибируют синтез макромолекул (лейцина, тимидина): PUG IV — на 90% в концентрации $5 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}$ (L-1210), клавулон II дает аналогичный результат при концентрации в 5 раз больше. Возможно, именно эти процессы приводят к ингибированию роста опухолей. Полученные факты также позволяют предположить, что одной из функций эйкозаноидов в жизнедеятельности морских организмов может быть регулирование роста кораллов или других организмов, растущих в непосредственной близости.

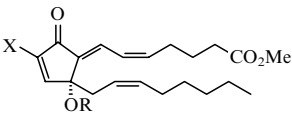
В работах Ямада с соавт.^{75,76} обобщены данные биопытаний и выяснены некоторые положения взаимосвязи «структура — активность» в ряду морских эйкозаноидов.

Определяющим фактором, необходимым для обладания соединением цитотоксической и противоопухолевой (клетки

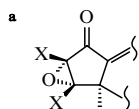
Таблица 1. Ингибирующее действие простаноидов клавулонового типа на рост клеток HL-60 (см. ⁷⁶)

Соединение	X ($\text{мкг} \cdot \text{мл}^{-1}$)	R ¹ ($\text{мкмоль} \cdot \text{л}^{-1}$)	R ²	IC ₅₀ , $\text{мкмоль} \cdot \text{л}^{-1}$	Цитотоксический эффект,
Клавулон II	H	MeCO	MeCO	0.40 (0.2)	> 1.0 (0.5)
4-O-Дезацетилклавулон II	H	MeCO	H	0.24 (0.1)	> 1.2 (0.5)
12-O-Дезацетилклавулон II (см. ³⁶)	H	H	MeCO	0.15 (0.06)	> 0.5 (0.2)
4,12-O-Дезацетилклавулон II	H	H	H	0.07 (0.025)	> 0.3 (0.1)
10-Хлор-12-O-дезацетилклавулон II	Cl	H	MeCO	0.03 (0.015)	> 0.3 (0.15)
10,11-Эпоксиклавулон II ^a	—	MeCO	MeCO	0.43 (0.2)	> 1.08 (0.5)
10,11-Дигидроклавулон II ^b	—	MeCO	MeCO	2.23 (1.0)	> 11.2 (5.0)
12-O-Метоксиметилклавулон II	H	MeOCH ₂	MeCO	2.00 (0.90)	> 4.5 (2.0)



Таблица 2. Ингибирующее действие протановидов хлорвулонного типа на рост клеток HL-60


Соединение	X	R	IC ₅₀ , мкмоль·л ⁻¹ , (мкг·мл ⁻¹)	Цитотоксический эффект, мкмоль·л ⁻¹ , (мкг·мл ⁻¹)
Хлорвулон I	Cl	H	0.03 (0.01)	> 0.3 (0.1)
Бромвулон I	Br	H	0.06 (0.025)	> 0.9 (0.4)
Иодвулон I	I	H	0.06 (0.03)	> 0.9 (0.4)
12-О-Ацетил-хлорвулон I	Cl	<i>t</i> -BuO	0.19 (0.08)	> 1.18 (0.5)
10,11-Эпоксид-хлорвулон I ^a	Cl	H	0.10 (0.04)	> 0.76 (0.3)



HL-60) активности, является наличие в структуре алкилиден-циклопентенового фрагмента. Сравнение данных табл. 1 для клавулоне II и его 10,11-дигидроаналога показывает, что для проявления цитотоксической активности необходимо присутствие двойной связи C(10)–C(11). Исключением из правила является эпосиклавулон, не обладающий кроссопроявленной циклопентеновой системой, но проявляющий высокую активность. Вероятно, в данном случае фрагмент эпосикетона является биологическим изостером еноновой системы (табл. 1).

Введение атома галогена в положение C(10) повышает биологическую активность (Cl = F > Br = I > H) (табл. 2).

Введение гидроксильной группы к атому C(12) повышает активность, причем стереохимия гидроксильной группы не оказывает заметного влияния на активность. 12-Гидроксигруппа значительно увеличивает антипролиферативную и цитотоксическую активности. Так, слабая антипролиферативная активность ПГА₂, Δ⁷-ПГА, ПГ₁, Δ¹²-ПГ₁ объясняется именно отсутствием группы C(12)–ОН. При ее замещении на ацетильную цитотоксический эффект снижается. Эпосидирование уменьшает активность по сравнению с хлорвулоном I, хотя она все же выше, чем у клавулоне II.

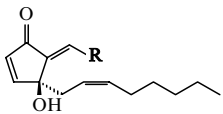
Введение групп, блокирующих β-окисление α-цепи, не вызывает значительного повышения активности. Как показано в табл. 3, введение циклического γ-лактона или гемиацетильной группы (d, e, f) не оказывает значительного влияния на процесс β-окисления. На основании приведенных данных можно отметить, что активность уменьшается с увеличением длины α-цепи (хлорвулон I > a > b > c). Вероятно, оптимальным является наличие восьми углеродов, поскольку укорочение цепи также приводит к снижению активности.

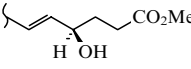
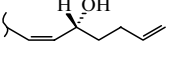
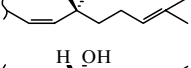
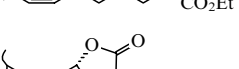
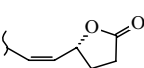
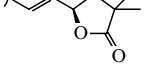
Присутствие диенового фрагмента (C(5, 6), C(7, 8)) приводит к повышению активности.

В целом, обнаруженные закономерности взаимосвязи «структура–активность» в ряду морских протановидов безусловно важны и необходимы в целенаправленной работе над созданием нового класса противораковых лекарственных препаратов.

Литература

1. R.Kurzrok, C.C.Lieb. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **28**, 268 (1930)
2. S.Bergstrom, R.Ruhage, B.Samuelsson, J.Sjovall. *Acta Chem. Scand.*, **16**, 501 (1962)
3. S.Bergstrom, B.Samuelsson. *J.Biol. Chem.*, **237**, PC 3005 (1962)
4. B.Samuelsson. *J. Biol. Chem.*, **238**, 3229 (1963)
5. M.Humbert, B.Samuelsson. *J. Biol. Chem.*, **241**, 257 (1966)
6. E.J.Christ, D.A.van Dorp. *Biochim. Biophys. Acta*, **270**, 537 (1972)
7. M.P.Murtaugh, D.L.Delinger. *Insect. Biochem.*, **12**, 599 (1982)
8. T.Nomura, H.Ogata. *Biochim. Biophys. Acta*, **431**, 127 (1976)
9. B.W.Nichols, R.S.Appleby. *Phytochemistry*, **8**, 1907 (1969)

Таблица 3. Ингибирующее действие клавулонов с модифицированной α-цепью


Соединение	R	IC ₅₀ , мкмоль·л ⁻¹ (мкг·мл ⁻¹)	Цитотоксический эффект, мкмоль·л ⁻¹ (мкг·мл ⁻¹)
4,12-Дезацетилклавулоне II		0.07 (0.025)	> 0.3 (0.1)
a		0.10 (0.033)	> 0.6 (0.2)
b		0.11 (0.04)	> 0.6 (0.2)
c		0.36 (0.15)	> 1.2 (0.5)
d		0.09 (0.03)	> 0.3 (0.1)
e		0.12 (0.04)	> 0.6 (0.2)
f		0.11 (0.04)	> 0.6 (0.2)

10. W.H.Gerwik. *Chem. Rev.*, **93**, 1808 (1993)
11. A.J.Weinheimer, R.L.Sparrings. *Tetrahedron Lett.*, 5185 (1969)
12. R.J.Light, R.Samuelsson. *Eur. J. Biochem.*, **28**, 232 (1972)
13. W.P.Schenieder, R.D.Hamilton, L.E.Rhuland. *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 2122 (1972)
14. R.J.Light. *Biochim. Biophys. Acta*, **296**, 461 (1973)
15. W.P.Schneider, R.D.Hamilton, L.E.Rhuland. *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 2122 (1972)
16. W.P.Schneider, R.A.Morge, B.E.Henson. *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 6062 (1977)
17. S.Carmely, V.Kashman, V.Loya, Y.Benayahu. *Tetrahedron Lett.*, **21**, 857 (1980)
18. R.P.Gregson, J.F.Marwood, R.J.Quinn. *Tetrahedron Lett.*, **20**, 4505 (1979)
19. L.Levine, T.Kobayashi. *Prostaglandins, Leukotriens Med.*, **12**, 357 (1983)
20. J.Cimino, A. Crispino, V.Di Marzo, A.Spinella, J.Sodano. *J. Org. Chem.*, **56**, 2907 (1991)
21. M.D.Higgs, L.Mulheirn. *Tetrahedron*, **37**, 4259 (1981)
22. E.J.Corey, B.De. *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 2735 (1984)
23. W.P.Schneider, G.L.Bundy, F.H.Lincoln, E.J.Daniels, J.E.Pike. *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 1222 (1977)
24. H.Kikuchi, Y.Tsukitani, H.Yguchi, Y.Yamada. *Tetrahedron Lett.*, **23**, 5171 (1982)
25. M.Kobayashi, T.Yasuzawa, M.Yoshihara, H.Akutsu, Y.Kyogoku, J.Kitagawa. *Tetrahedron Lett.*, **23**, 5331 (1982)
26. H.Kikuchi, Y.Tsukitani, K.Iguchi, Y.Yamada. *Tetrahedron Lett.*, **24**, 1549 (1983)
27. H.Nagaoka, K.Iguchi, T.Miyakoshi, N.Yamada, Y.Yamada. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 223 (1986)
28. K.Iguchi, Y.Yamada, H.Kikuchi, Y.Tsukitani. *Tetrahedron Lett.*, **24**, 4433 (1983)
29. I.Kitagawa, M.Kobayashi, T.Yasuzawa, B.W.Son, M.Yoshihara, Y.Kyogoku. *Tetrahedron*, **41**, 995 (1985)
30. K.Iguchi, S.Kaneta, K.Mori, Y.Yamada, A.Honda, Y.Mori. *Tetrahedron Lett.*, **26**, 5787 (1985)
31. K.Iguchi, S.Kaneta, K.Mori, Y.Yamada, A.Honda, Y.Mori. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 981 (1986)
32. D.J.Faulkner. *Nat. Prod. Rep.*, **4**, 539 (1987)
33. K.Iguchi, S.Kaneta, K.Mori, Y.Yamada. *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 4375 (1987)
34. B.J.Baker, R.K.Okuda, P.T.K.Yu, P.J.Scheuer. *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 2976 (1985)
35. H.Nagaoka, H.Miyaoka, T.Miyakoshi, Y.Yamada. *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 5019 (1986)
36. M.Suzuki, Y.Morita, A.Yanagisawa, R.Noyori, B.J.Baker, P.J.Scheuer. *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 5021 (1986)
37. S.Bergstrom. *Angew. Chem.*, **95**, 865 (1983)
38. E.J.Corey, G.Schmidt, K.Shimaji. *Tetrahedron Lett.*, **24**, 3169 (1983)
39. E.J.Corey, P.T.Lansbury, Jr., Y.Yamada. *Tetrahedron Lett.*, **26**, 4171 (1985)
40. E.J.Corey, K.Ritter, M.Yus, C.Najera. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 3547 (1987)
41. E.J.Corey, S.P.T.Matsuda. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4247 (1987)
42. E.J.Corey, M.d'Alarcao, S.P.T.Matsuda, P.T.Lansbury, Jr. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 289 (1987)
43. W.-C.Song, A.K.Brash. *Arch. Biochem. Biophys.*, **290**, 427 (1991)
44. E.J.Corey, Y.B.Xiang. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 995 (1988)
45. E.J.Corey, M.M.Mehrotra. *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 3384 (1984)
46. H.Nagaoka, T.Miyakoshi, Y.Yamada. *Tetrahedron Lett.*, **25**, 3621 (1984)
47. M.Shibasaki, Y.Ogawa. *Tetrahedron Lett.*, **26**, 3841 (1985)
48. A.J.H.Klunder, B.Zwanenburg, Z.Y.Liu. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 3131 (1991)
49. S.Hashimoto, Y.Arai, N.Hamanaka. *Tetrahedron Lett.*, **26**, 2679 (1985)
50. M.Takemoto, A.Koshida, K.Miyazima, K.Suzuki, K.Achiwa. *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 1106 (1991).
51. M.Takemoto, K.Miyazima, K.Suzuki, K.Achiwa. In *Abstracts of the 16th International Symposium on the Chemistry of Natural Products*. Japan, 1988. P.422
52. Г.А.Толстикова, М.С.Мифтахова, Н.А.Данилова, Я.Л.Вельдер, Л.В.Спирихин. *Журн. орг. химии*, **25**, 438 (1989)
53. H.Sasai, M.Shibasaki. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 333 (1987)
54. H.Nagaoka, T.Miyakoshi, J.Kasuga, Y.Yamada. *Tetrahedron Lett.*, **26**, 5053 (1985)
55. Пат. 104 631 Европа; *Chem. Abstr.*, **101**, 151 671z (1984)
56. Пат. 4 560 703 США; РЖХим., 13 О 220 П (1987)
57. Пат. 6 127 948 Япония; *Chem. Abstr.*, **105**, 133641t (1986)
58. Пат. 61 180 734 Япония; *Chem. Abstr.*, **106**, 49657r (1987)
59. Пат. 6 101 636 Япония; *Chem. Abstr.*, **105**, 60465b (1986)
60. Пат. 131 441 Европа; *Chem. Abstr.*, **103**, 215059g (1985)
61. Пат. 6 259 258 Япония; *Chem. Abstr.*, **107**, 39505w (1987)
62. M.Suzuki, M.Mori, R.Hirata, Y.Morita, R.Noyori. In *Abstracts of the 16th International Symposium on the Chemistry of Natural Products*. Japan, 1988. P.411
63. K.Iguchi, S.Kaneta, C.Tsune, Y.Yamada. *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 1173 (1989)
64. K.Iguchi, S.Kaneta, H.Nagaoka, Y.Yamada. *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 65 (1990)
65. Пат. 02 270 836 Япония; *Chem. Abstr.*, **114**, 163861t (1991)
66. Пат. 338 796 Европа; *Chem. Abstr.*, **113**, 114932n (1990)
67. РСТ 91 05 766; *Chem. Abstr.*, **115**, 255889g (1991)
68. K.Iguchi, S.Kaneta, H.Nagaoka, Y.Yamada. *Chem. Lett.* 157 (1989)
69. H.Kikuchi, Y.Tsukitani, K.Iguchi, Y.Yamada. *Tetrahedron Lett.*, **23**, 5171 (1982)
70. A.Honda, Y.Yamamoto, Y.Mori, Y.Yamada, H.Kikuchi. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **130**, 515 (1985)
71. M.Fukushima, T.Kato, Y.Yamada, I.Kitagawa, S.Kurozumi, P.Scheuer. *Proc. Am. Assoc. Cancer. Res.*, **26**, 980 (1985)
72. T.Bader, Y.Yamada, H.Ankel. *Antiviral Res.*, **16**, 341 (1991)
73. M.Fukushima, T.Kato. In *Advances in Prostaglandin, Thromboxane and Leukotriene Research. V.15*. Raven Press, New-York, 1985. P.415
74. M.Suzuki, Y.Morita, A.Yanagisawa, B.J.Baker, P.J.Scheuer, R.Noyori. *J. Org. Chem.*, **53**, 286 (1988)
75. A.Honda, Y.Mori, K.Iguchi, Y.Yamada. *Mol. Pharm.*, **32**, 530 (1987)
76. A.Honda, Y.Mori, K.Iguchi, Y.Yamada. *Prostaglandins*, **36**, 621 (1988)

MARINE PROSTANOIDS

M.S.Miftakhov, M.E.Adler, F.A.Akbutina, G.A.Tolstikov

*Institute of Organic Chemistry, Ufa Research Centre of Russia Academy of Sciences
69, Prosp. Oktyabrya, 450054 Ufa, Russian Federation, Fax +7(347)235-6066*

This review covers the problems of biosynthesis and total chemical synthesis of marine prostanoids and their analogues. The reaction procedures and structural assignments as well as biological properties of the products are considered.

Bibliography — 76 references.

Received 31st May 1993