

Природные алифатические непредельные кислоты, содержащие кислородные функции. Синтез и биологическая активность

А.Г.Толстиков, Г.А.Толстиков

*Институт катализа им. Г.К.Борескова Сибирского отделения Российской академии наук
630090 Новосибирск, просп. акад. Лаврентьева, 5, факс (383–2)35–5766*

Новосибирский Институт органической химии

Сибирского отделения Российской академии наук

630090 Новосибирск, просп. акад. Лаврентьева, 9, факс (383–2)35–4752

Обзор посвящен природным непредельным ациклическим кислотам с кислородсодержащими функциями. Рассмотрены соединения ацетогенинового и пропиогенинового типов, содержащие гидроксид-, оксо- и эпоксигруппы, а также фрагменты простых эфиров, гидрофурана и гидропирана. Приведены данные о биологической активности самих кислот, либо природных соединений, структурным элементом которых являются непредельные кислоты. Прослежена методология и стратегия синтеза непредельных гидроксид-, алкоксикислот как с неразветвленной цепью, так и содержащих гетероциклический фрагмент. Библиография — 172 ссылки.

Оглавление

I. Введение	474
II. Непредельные гидроксид- и эпоксикислоты с неразветвленной цепью и их производные	475
III. Ненасыщенные кислоты с разветвленной цепью	479
IV. Ненасыщенные ди- и трикарбоновые кислоты и их производные	482
V. Кислоты с кислородсодержащими гетероциклическими фрагментами	483
VI. Полный синтез природных непредельных кислот с кислородсодержащими функциями	485

I. Введение

Уникальная биологическая роль кислородсодержащих непредельных кислот общепризнана. В настоящий момент создано стройное учение о каскаде арахидоновой кислоты, позволившее не только понять механизм процессов окислительного метаболизма, но и стимулировать ряд важнейших открытий в биорганической химии и медицине. Все большее внимание уделяется гидроксиднепредельным кислотам — перспективным средствам самозащиты растений от грибковых болезней. Становится реальным создание в обозримые сроки принципиально новых фунгицидов, действующих в нанограммовых концентрациях. Большой интерес вызывают непредельные кислоты, обладающие способностью

регулировать биосинтез холестерина. Поразительное разнообразие биологической активности обнаружили непредельные кислоты и соединения, включающие их фрагменты, выделенные из морских организмов.

Таким образом, важность биологического скрининга, сколь бы скромными средствами он ни проводился, не вызывает сомнений. В настоящее время биотестирование становится все более детальным, что указывает на резкое возрастание интереса к природным кислотам со стороны лабораторий и фирм, занимающихся разработкой лекарственных препаратов и средств интенсификации сельскохозяйственного производства.

Тем не менее химия и биохимия кислородсодержащих непредельных кислот, обсуждаемых в данном обзоре, нуждается в проведении дальнейших расширенных исследований. Можно с уверенностью сказать, что этот тип природных соединений интересен как химикам-синтетикам, так и специалистам, разрабатывающим технологические методы синтеза природных соединений и их аналогов с заданной биологической активностью.

Подготавливая настоящий обзор, авторы вынуждены были выдержать определенные рамки и исключить из рассмотрения:

- лактоны гидроксиднепредельных кислот, заслуживающие специального обсуждения;
- макролидные антибиотики, регулярно освещаемые в обзорах и монографической литературе;
- соединения каскада арахидоновой кислоты за исключением некоторых метаболитов;
- полиэфирные токсины типа окадаевой кислоты.

А.Г.Толстиков. Доктор химических наук, ведущий научный сотрудник ГНЦ ИК СО РАН. Телефон (383–2)39–7350. Область научных интересов: тонкий органический синтез биологически активных соединений, феромонов, метаболитов распада арахидоновой кислоты, гликофинголипидов, алкалоидов. Химия α,β -непредельных сахаров. Энантиоселективный гомогенный металлокомплексный катализ.

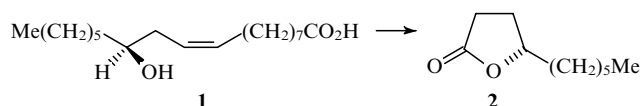
Г.А.Толстиков. Академик РАН, главный научный сотрудник ИОХ СО РАН. Область научных интересов: химия природных соединений, тонкий органический синтез биологически активных соединений, металлокомплексный катализ в органической химии, элементоорганическая химия.

Дата поступления 12 мая 1995 г.

Рассмотрены кислоты и их производные, в структуре которых прослеживается непрерывная углеродная цепь, допускающая образование кислородсодержащих гетероциклов типа гидрированных производных фурана и пирана. В некоторых случаях рассматривались метаболиты непредельных кислот, имеющие группировку простого эфира, разрывающую непрерывную углеродную цепь, а также галогенсодержащие кислоты. Особое внимание уделено биологической активности или физиологическим функциям обсуждаемых веществ.

II. Непредельные гидрокси- и эпоксикислоты с неразветвленной цепью и их производные

Многие непредельные моногидроксикислоты относятся к числу широко распространенных природных соединений. Так, мировое производство касторового масла, содержащего в качестве главной кислотной компоненты рицинолевую кислоту (**1**), в 1985 г. составляло 400 тыс. т.¹ Техническое значение касторового масла велико. Это и полимерные компаунды, и производство себаценовой и ундеценовой кислот, энантиала. Практическое значение получила микробная деградация рицинолевой кислоты в оптически активный деканолид **2**.



Описано выделение нескольких моногидроксимоноеновых кислот. Например, 3-гидрокси-(5*Z*)-додеценная кислота (**3**) получена из липидов растения *Serratia marcescens*.² (2*R*)-Гидрокси-(15*Z*)-тетракозеновая кислота входит в состав галактосфинголипида (**4**), выделенного из морских организмов.³ Из растений рода *Lesquerella* выделены лесквероловая кислота (**5**)⁴ и кислота **6**.⁵ В междоузлиях травы тимфефки, пораженной грибом *Epichloe typhii*, обнаружены кислоты **7** и **8**, причем замечена повышенная устойчивость пораженных растений к ряду патогенных грибов.⁶ Растение *Acanthopanax sessilifloria* содержит кислоты **9** и **10** с неустановленной конфигурацией асимметрического центра.⁷ Физио-

логически активная 12-гидрокси-(9*Z*)-додеценная кислота (**11**) выделена из гомогенатов листьев гороха.⁸ Описан синтез этой кислоты.⁹ Сфинголипид **12**, содержащий (2*R*)-гидрокси-(3*E*)-октадеценную кислоту, обладает антилейкемической активностью.¹⁰ В структуру антибиотика малингамида А, выделенного из морских водорослей *Lyngbya majuscula*, входит (7*R*)-гидрокси-(4*E*)-тетрадеценная кислота (**13**) (схема 1).¹¹

Важную роль в жизнедеятельности растений играют моногидроксидиеновые кислоты. Так, диморфеколовая кислота (**14**), выделенная из стеблей риса,¹² масел семян растений *Dimorphotheca* и *Ostespermum*¹³ и масла облепихи,¹⁴ относится к классу кислот, которые обеспечивают защиту от болезней риса, некоторые сорта риса, известным высокой урожайностью и устойчивостью к патогенным грибам. Эфиры кислоты **14** проявляют также инсектицидную активность.¹⁵ Осуществлен синтез четырех геометрических изомеров диморфеколовой кислоты.¹⁶ Из липидов растения *Lesquerella densipila* выделена денсиполовая кислота (**15**).¹⁷

Серьезное внимание в литературе уделяется кориоловой кислоте (**16**), обнаруженной в составе липидов облепихи,¹⁴ а также выделенной из наземной части риса в виде (13*S*)-изомера.¹⁸ Это соединение способно воздействовать на транспорт ионов Ca^{2+} в клеточной системе возбудителей болезней риса, с чем связано его участие в процессе самозащиты растения. Близкой фунгицидной активностью обладает (13*R*)-изомер **17**, а также геометрические изомеры **18** и **19**. Мощную противогрибковую активность проявили полученные синтетическим путем дегидрокориоловые кислоты **20** и **21**.¹⁸

В этой связи нельзя не отметить природные ениновые кислоты **22**¹⁹ и **23**,²⁰ обладающие антибиотическим и противогрибковым действием (схема 2).

Интересен факт обнаружения кориоловой кислоты в митохондриях сердечной ткани людей, страдавших средиземноморской лихорадкой. Отмечается роль (*R*)-кориоловой кислоты в контроле тромбоза, что связано с ее способностью блокировать транспорт Ca^{2+} (см.²¹). Синтез кориоловой кислоты описан в работах ^{22,23}.

Гидроксидиеновые кислоты (**24–27**) неустановленной конфигурации выделены из семян растения *Galeopsis bifida*.²⁴

Схема 1

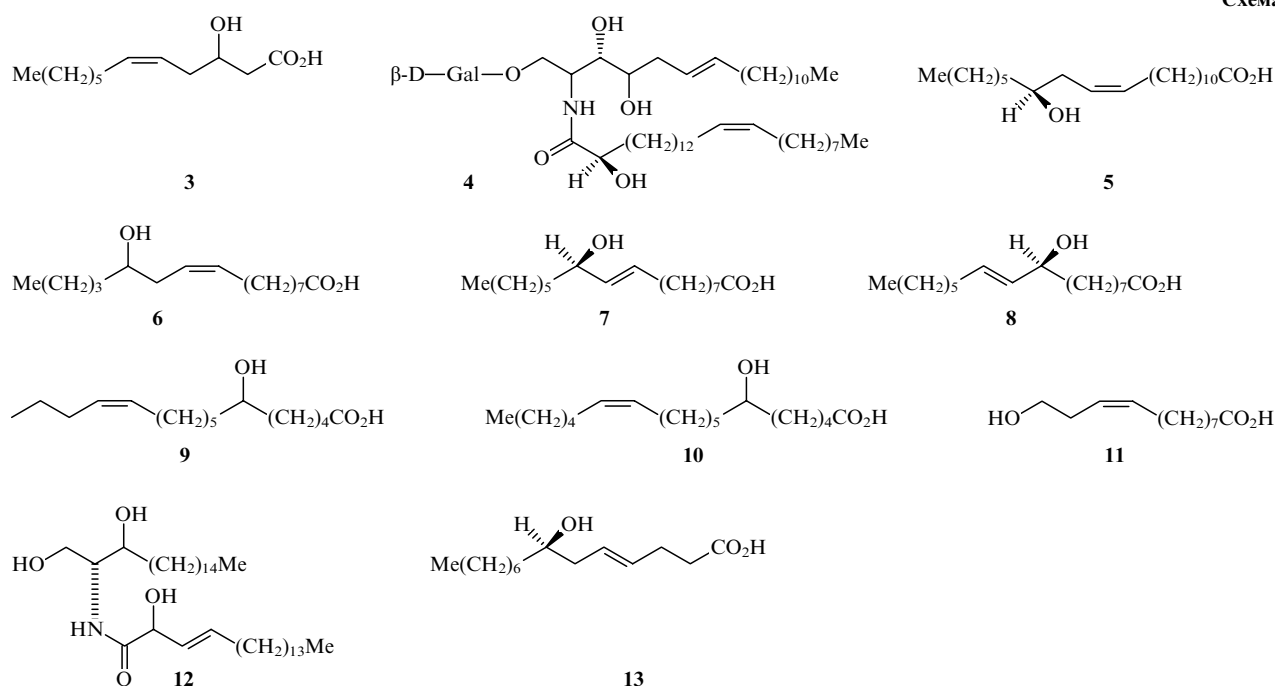
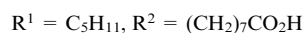
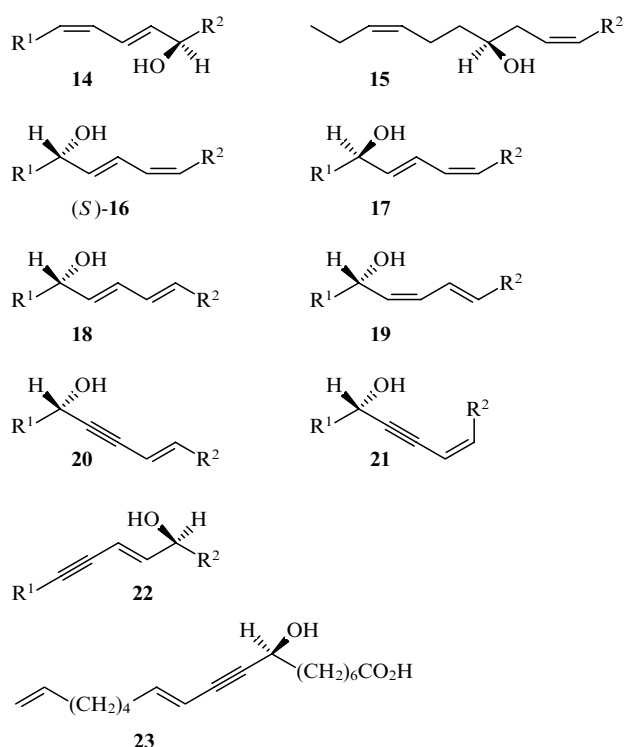
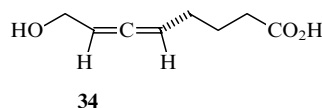
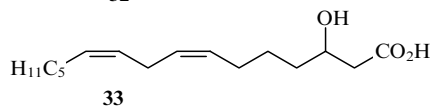
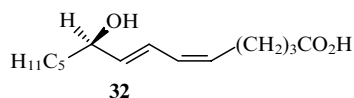
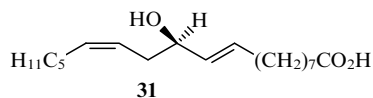
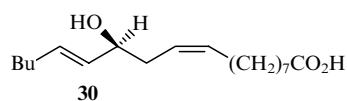
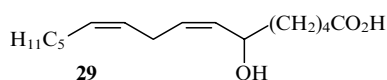
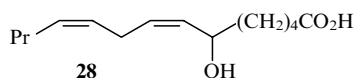
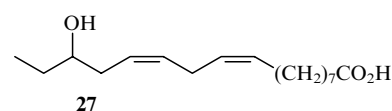
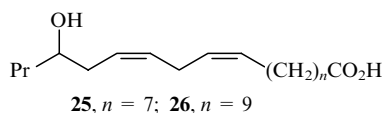
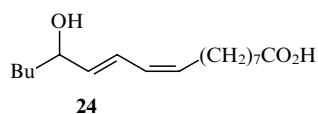


Схема 2

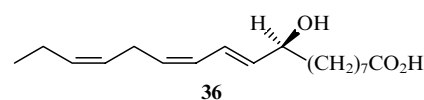
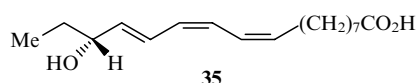


Неизвестна также конфигурация асимметрических центров кислот **28** и **29**, обнаруженных в растениях рода *Acantopanax*.⁷ Фунгистатическое действие гриба *Epichloe*, поражающего тимфеевку, связывают с присутствием кислот **30** и **31**, последняя получена синтетическим путем.²⁵

Масло семян растения *Securidaca longipedunculata* содержит (9*R*)-гидрокси-(5*Z*,7*E*)-тетрадекадиеновую кислоту (**32**).²⁶ Структурным фрагментом нуклеозидного антибиотика, продуцируемого *Streptomyces griseosporus*, является кислота (**33**).²⁷ Оптически активная алленовая кислота **34**, выделенная из растения *Sapium japonicum*, обладает мощным противогрибковым действием.²⁸



Высокая биологическая активность обнаружена у ряда моногидрокситри- и моногидроксиполиеновых кислот. Устойчивый к болезням рис сорта Фукуюки содержит *C*₁₈-триеновые кислоты **35** и **36**, проявившие сильное фунгистатическое действие.²⁹ Их структура подтверждена полным синтезом.³⁰



Кислота **37**, выделенная из эпителия пшеницы, оказалась сильным вазодилатором, стимулирующим приток протеина в глазную жидкость. Характерно, что ее энантиомер **38** полностью лишен активности, а (8*E*)-изомер **39** проявил всего 10% активности природной кислоты.³¹ Липиды черного коралла *Leiopathes* из Индийского океана содержат лейопатиковую кислоту (**40**) и кислоты **41** и **42**.³² Губка *Echinochalina mollis*, обитающая в Коралловом море, продуцирует три гидроксиполиеновые кислоты **43–45**.³³ Из морской звезды *Patiria miniata* выделен эйкозаноид **46**.³⁴ Биологически активные кислоты обнаружены в красных водорослях. Так, *Litotamnion coralliodes* и *Litotamnion calcareum* продуцируют кислоты **47** и **48**,³⁵ из водоросли *Laurensia hybrida* выделена пентаеновая кислота **49**, проявляющая антимикробное действие.³⁶ Высокое содержание кислоты **50**, ингибирующей агрегации тромбоцитов, обнаружено в водоросли *Murrayella pericladus*.^{36,37} Ихтиотоксичностью обладает кислота **51**, выделенная из липидов водоросли *Liagora farinosa* (схема 3).³⁸

Описано лишь несколько ненасыщенных дигидроксикислот, среди которых *mpeo*-12,13-дигидроксиполеиновая (**52**),³⁹ 6,7-дигидрокси-(2*Z*,4*E*)-октадиеновая и 8,9-дигидрокси-(2*E*,4*E*,6*E*)-декатриеновая кислоты.

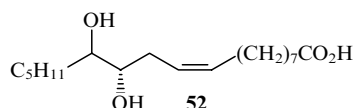
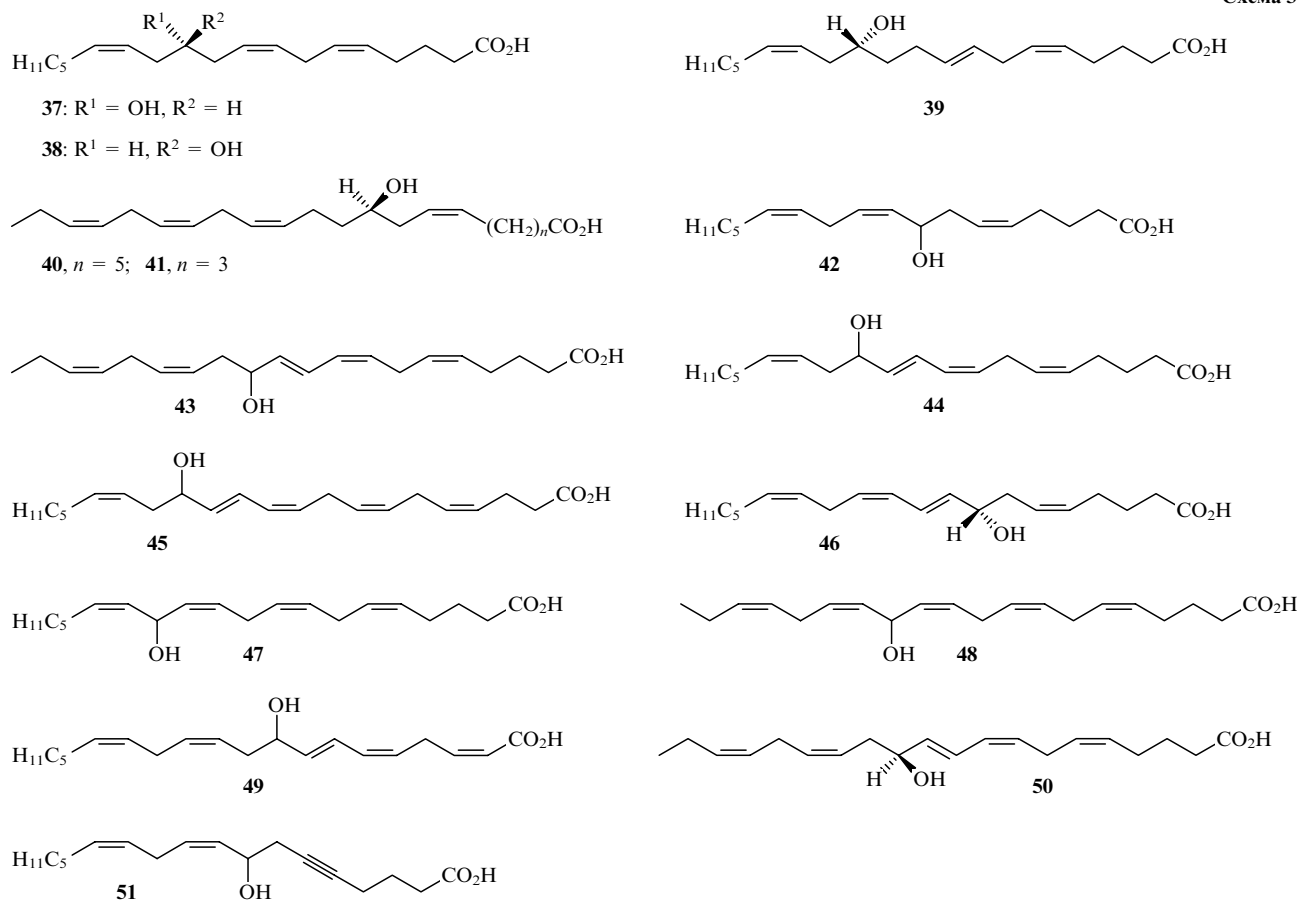
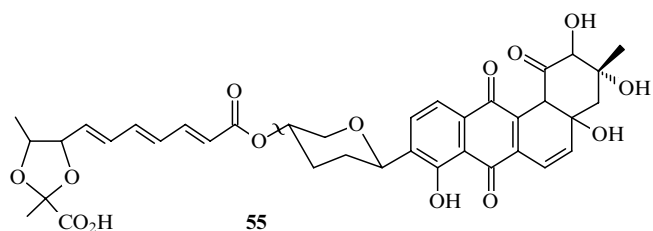
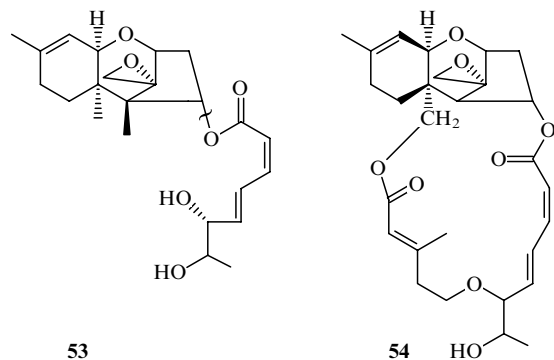


Схема 3

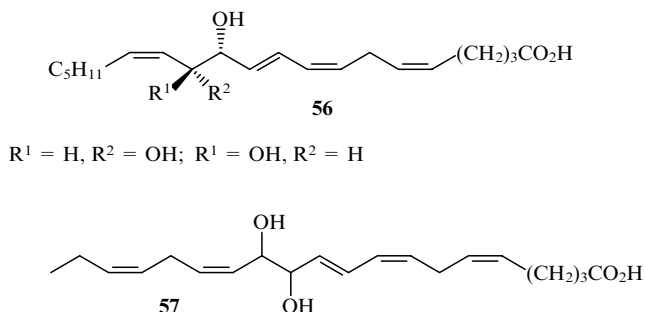


Дигидроксиоктадиеновые кислоты входят в состав токсинов трихотеценов, вырабатываемых грибами *Fusarium*, *Myrothecium*, *Trichoderma* и *Cylindrocarpon*. Трихотецены являются сильнодействующими ядами, ингибирующими такие жизненно важные процессы, как биосинтез протеинов и ДНК. Известны микотоксикозы типа рвотного фактора *Fusarium* и токсическая алейкия свиней и крупного рогатого скота, вызванные скармливанием фуража, пораженного патогенными грибами. Существуют два типа токсинов **53** и **54**, содержащих дигидроксиоктадиеновые кислоты. Антибиотик диоксамицин (**55**) включает элемент декатриеновой кислоты.⁴⁰

Обширная литература по трихотекановым токсинам обобщена в монографиях^{41–43}.



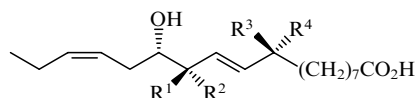
Дигидрокси-тетра- и пентаеновые кислоты **56** и **57** выделены из липидов красных водорослей *Farlowia mollis*.⁴⁴



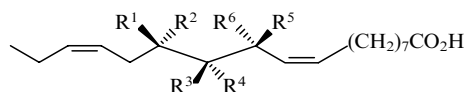
Группа тригидрокси-кислот **58–62** выделена из стеблей сортов риса, устойчивых к грибковым болезням.^{45,46} Показано, что замачивание рассады риса в водном растворе этих

кислот повышает устойчивость растения к грибковым болезням на весь период вегетации.⁴⁷ Перспективные для фармакологии тригидроксикислоты **63–66** содержатся в липидах лекарственного растения *Brionia alba*.^{48–50} Комплекс этих кислот повышает тонус гладкой мускулатуры подобно простагландинам, снижает уровень глюкозы в крови, нормализует липидный состав в печени и мозге экспериментальных животных, оказывает стимулирующее и тонизирующее действие. Эти кислоты образуются путем липоксигеназного окисления α -линоленовой кислоты.

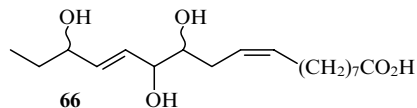
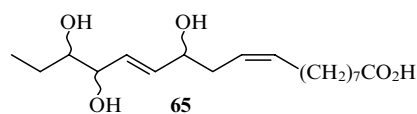
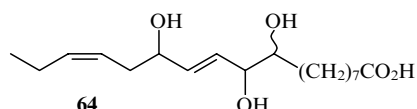
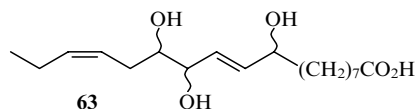
Морские водоросли *Lyngbya majusculus* содержат малиновую кислоту (**67**),⁵¹ а цианобактерии (сине-зеленые водоросли) продуцируют ее стереоизомер **68**.⁵²



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
58	OH	H	H	OH
59	OH	H	OH	H
67	H	OH	H	OH
68	H	OH	OH	H



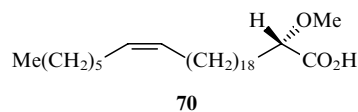
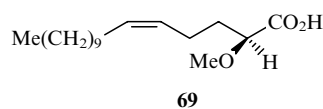
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
60	H	OH	OH	H	H	OH
61	OH	H	H	OH	OH	H
62	OH	H	H	OH	OH	H



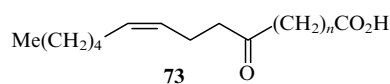
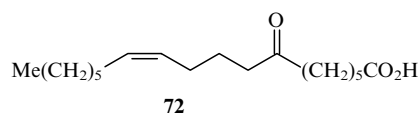
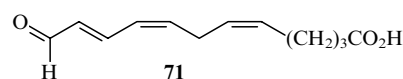
Синтез некоторых из этих кислот описан в работах ^{47, 51–55}.

Известны природные ненасыщенные кислоты, содержащие алкокси-, оксо- и эпокси группы. Структурным элементом малингаминов, полученных из водорослей *Lyngbya majuscula*, является (7*R*)-метокси-(4*E*)-тетрадеценная кислота.⁵⁶ Из морского зайца *Stylocheilus longicanela*, который питается этими водорослями, выделены нетоксичные стилохейамиды.⁵⁷

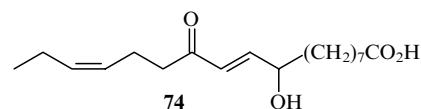
Малингамид G содержит (7*R*)-метокси-(4*E*)-тридеценную кислоту.⁵⁸ Из морских губок *Amphimedon compressa* получена (2*S*)-метокси-(5*Z*)-гексадеценная кислота (**69**), входящая, вероятно, в структуру сфинголипидов.⁵⁹ Липиды морских зеленых водорослей *Higginsia tethyoides* содержат редкую C₂₈-кислоту **70**.⁶⁰



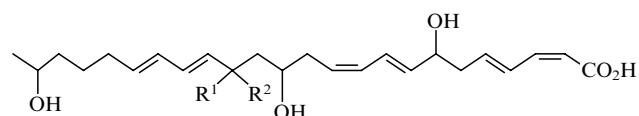
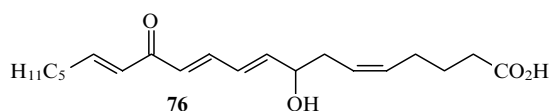
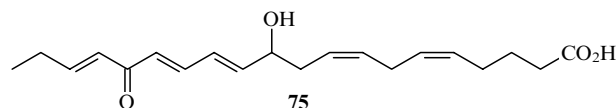
Альдегидокислота **71**, обладающая антимикробным действием, содержится в липидах красных водорослей *Laurensia hybrida*.³⁶ C₁₈-Кетокислота **72** обнаружена в масле семян *Gardenia lucida*.⁶¹ Более длинную цепь имеют кислоты **73**, выделенные из фракции липидов семян растения *Cuspidaria pterocarpa*.^{62, 63} Гидроксикетокислота **74** образуется в растении картофеля в результате липоксигеназного окисления линоленовой кислоты.⁶³



$n = 13, 15, 17$



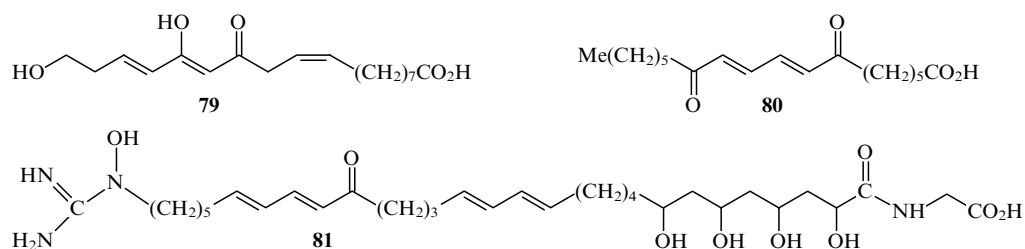
Красные водоросли *Ptilota filicina* продуцируют кетокислоту **75**, проявляющую антимикробную активность и способность ингибировать 5-липоксигеназу и Na⁺/K⁺-АТФазу.⁶⁴ Из водорослей *Lithotomnion corallioides* выделена кетокислота **76**.⁶⁵ Грамположительные бактерии глубоководных морских донных отложений продуцируют макролиды и открытоцепные кислоты, проявляющие анти-вирусную активность. Среди них удалось идентифицировать (без установления абсолютной конфигурации) макролактиновую (**77**) и изомакролактиновую (**78**) кислоты.⁶⁶



77: R¹ = OH, R² = H; **78:** R¹ + R² = O

Гриб *Cantharellus cibarius* (лисичка) — один из наиболее популярных съедобных грибов. Его устойчивость к паразитам, насекомым и улиткам связана с содержанием цибаровой кислоты (**79**).⁶⁷ Дикетокислота **80**, названная остопановой

Схема 4

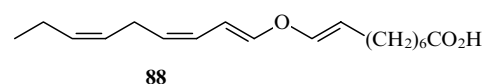
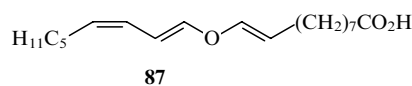
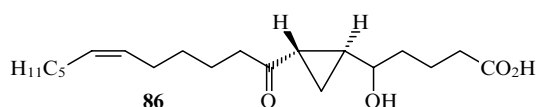
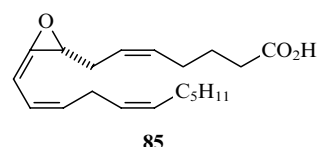
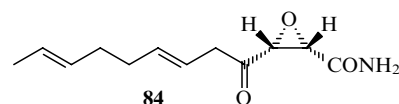
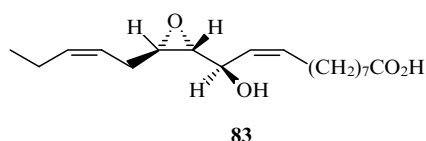
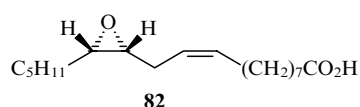


кислотой, выделена из стеблей и плодов растения *Ostodes paniculata*. Отмечается ее способность ингибировать развитие клеток лимфоцитной лейкемии.⁶⁸

Уникальное строение имеет антибиотик MG 398HF9A (**81**), выделенный из культуры *Pseudomonas azurea* и предложенный для лечения грибковых заболеваний (схема 4).⁶⁹

Верноловая кислота (**82**), содержащая в своей структуре эпоксигруппу, обнаружена в семенах растения *Euphorbia lagascea*.^{1, 21} Из риса выделена эпоксикислота **83**, строение которой подтверждено полным синтезом.⁷⁰ Это вещество наряду с кориоловой и верноловой кислотами относят к факторам, обеспечивающим самозащиту риса от патогенных грибов. Гриб *Cephalosporium caerulens* продуцирует церуленин (**84**), обладающий способностью ингибировать биосинтез стероидов и липидов. Его ингибирующий индекс относительно синтетазы жирных кислот очень высок (IC_{50} 1 мкг·мл⁻¹).⁷¹ Согласно работе¹³, масло облепихи содержит более двух десятков эпоксикислот, которые были идентифицированы методом хромато-масс-спектрометрии. Главным компонентом среди них является 15,16-эпокси-9,12-октадекадиеновая кислота неуставленной стереохимии.

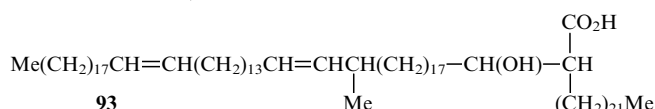
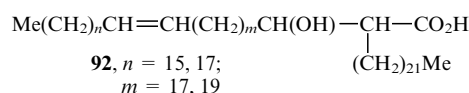
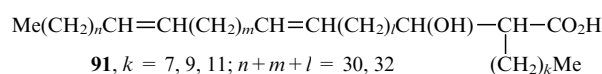
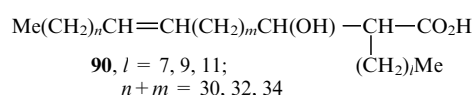
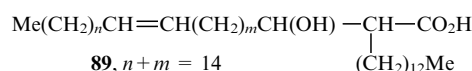
При инкубировании (8*R*)-гидропероксиэйкозатетраеновой кислоты с гомогенатом коралла *Plexaura pomomalea* образуется алленовый эпоксид **85**, являющийся интермедиатом в ходе биосинтеза циклопропанового эйкозаноида **86**, выделенного из коралла.⁷²



Редкую структуру имеют колнеликовая (**87**) и колнелениковая (**88**) кислоты, выделенные из картофеля.^{73–75} Считается, что эти кислоты образуются в результате энзиматической перегруппировки гидропероксидов, возникающих при липоксигеназном окислении линолевой и линоленовой кислот. Примечательна сильная ингибирующая активность указанных соединений в отношении липоксигеназы картофеля.

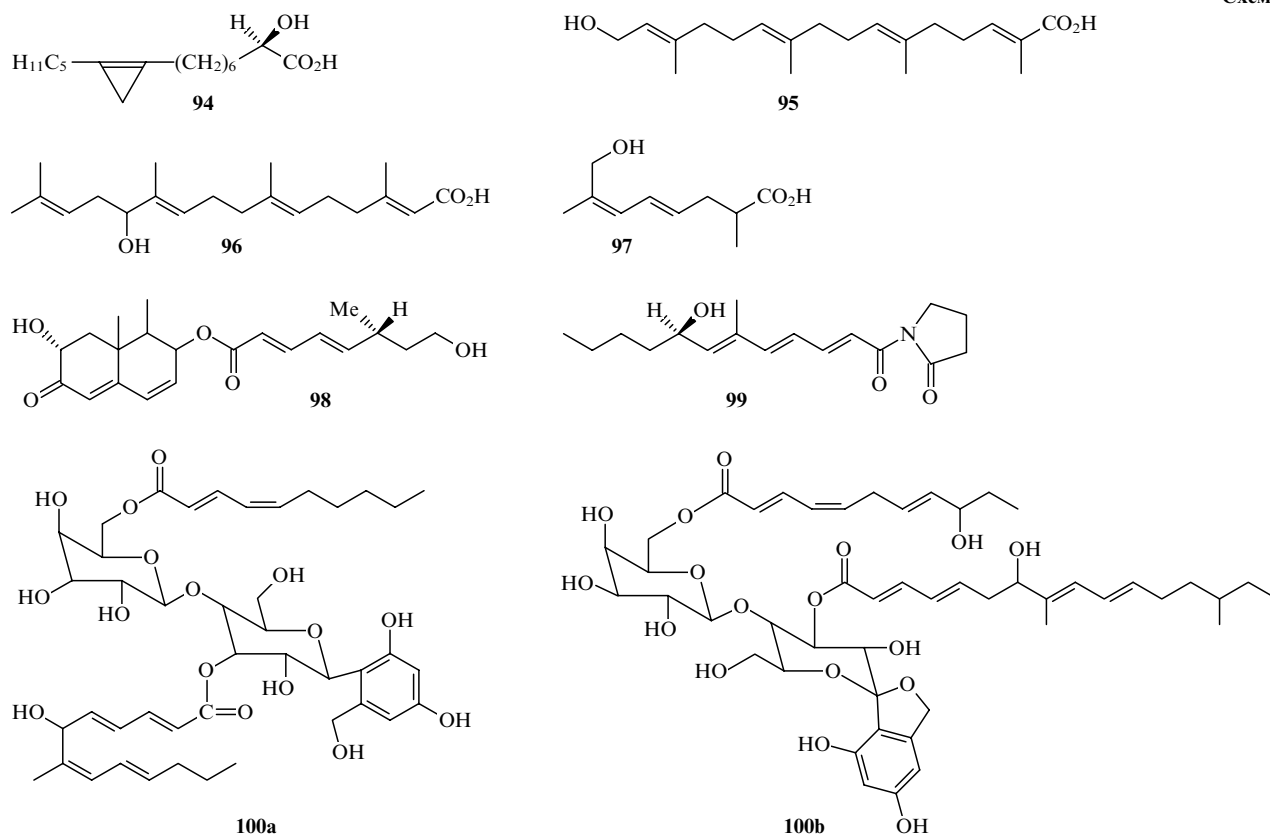
III. Ненасыщенные кислоты с разветвленной цепью

Несколько α -разветвленных моно- и диеновых кислот выделено из липидов, продуцируемых микобактериями и актиномицетами. К ним относятся кориномиколоновые **89**,⁷⁶ нокарденные **90**,⁷⁷ нокардиеновые **91**, α' -смегмамиколовая (**92**) и α -смегмамиколовая **93** кислоты.⁷⁸



Гидроксистеркуловая кислота (**94**) содержится в корнях растения *Hibiscus rosa*.^{79, 80} Гриб *Nocardia* продуцирует кислоту **95**, обладающую противоязвенной активностью.⁸¹ Зеленые водоросли *Bifurcaria bifercata* содержат изопреноидную кислоту **96**.⁸² Из плодов *Cydonia oblonga* выделена кислота **97**.⁸³ Ряд гидроксикислот, содержащих метильные заместители, являются структурными фрагментами в молекулах природных соединений. Так, дендрифеллин (**98**), выделенный из морской губки *Dendriphiella salina*, содержит фрагмент (6*R*)-метил-8-гидрокси-(2*E*,4*E*)-октадиеновой кислоты,⁸⁴ а сильный ингибитор синтетазы жирных кислот

Схема 5



вариотин (**99**) — амид 6-метилдодекатриеновой кислоты.⁷¹ Грибы *Papularia sphaerosperma* продуцируют гликолипиды хантикандин (**100a**) и папулакандины (например, папулакандин В (**100b**)), обладающие мощной фунгицидной актив-

ностью.^{85–87} Фунгициды родственной структуры выделены из культуры грибов *Pialophora cyclaminis*⁸⁸ и *Dictyochaeta simplex* (схема 5).⁸⁹

Схема 6

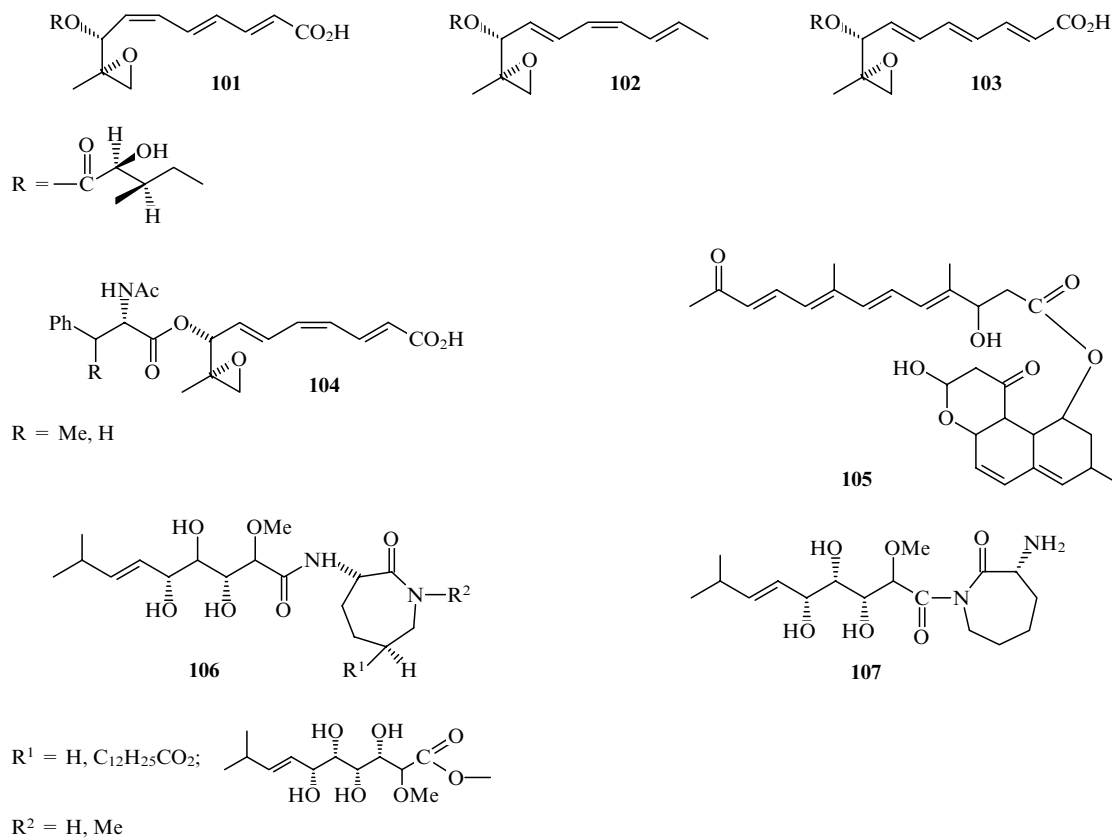
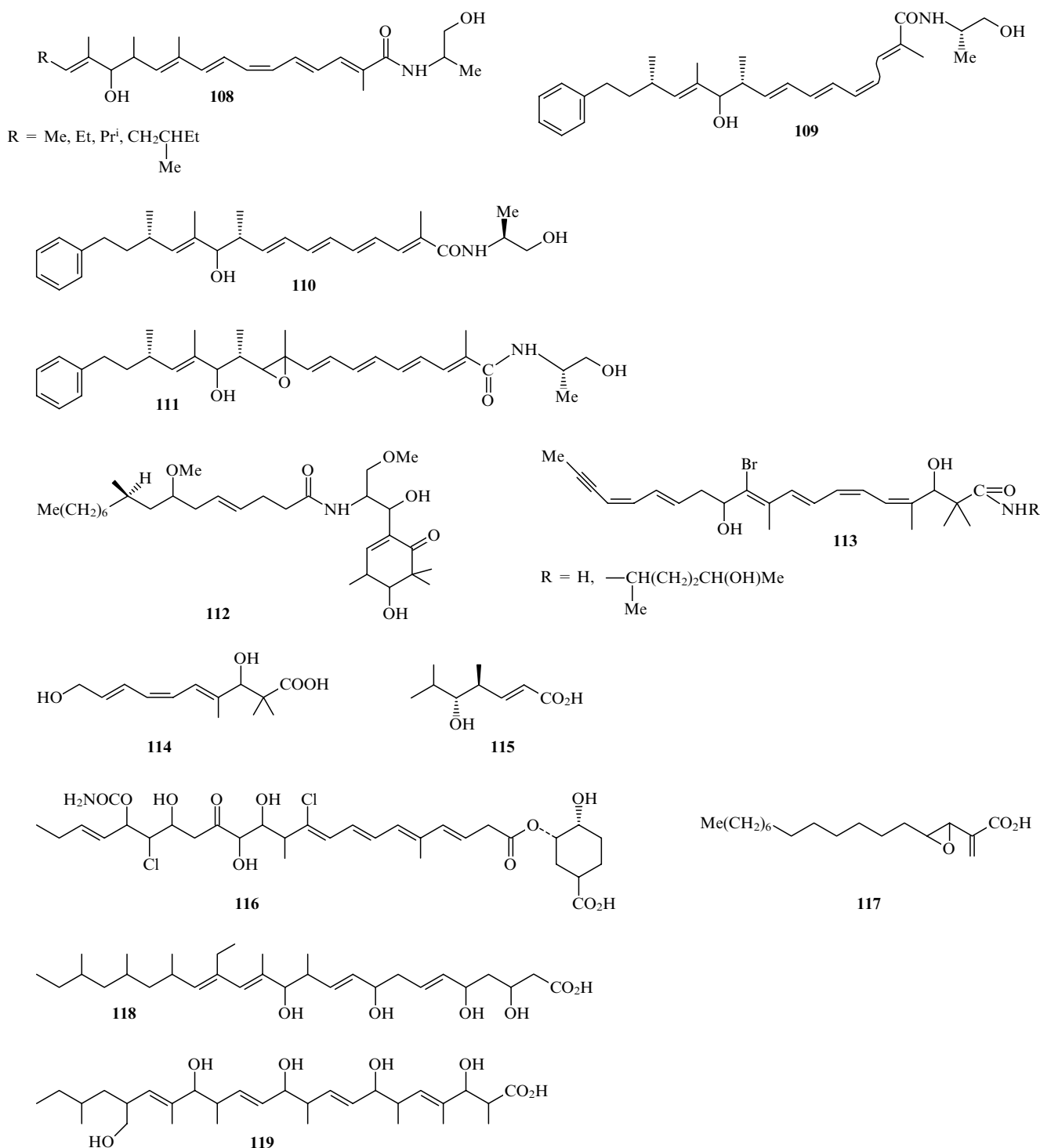


Схема 7



Патогенный гриб *Alternaria kikuchiana*, вызывающий болезнь черных пятен клубники, продуцирует токсины AF-II а, b и c (**101–103**), АК-I и АК-II (**104**),^{90, 91} структура которых подтверждена полным синтезом.^{92, 93} Эфир кетотетраеновой кислоты **105**, выделенный из культуры *Aspergillus versicolor*, запатентован в качестве средства для снижения содержания холестерина в крови.⁹⁴ Морские губки вида *Choristid*⁹⁵ и *Jaspidae*⁹⁶ содержат антибиотики бенгамиды А–F (**106**) и изобенгамид (**107**), обладающие высокой активностью против паразитов *Nippostrongyls brasiliensis*, стрептококков и грибов (схема 6).^{97, 98}

Описано выделение амидов полиеновых кислот более сложной структуры. Так, *Mucococcus xanthes* продуцирует

антибиотики миксаламиды **108**, показавшие высокую активность против грамположительных бактерий и дрожжей.⁹⁹ Гриб *Mucococcus stipitatus* служит источником феноламинов **109** и **110**, запатентованных как основа лекарственных средств для лечения грибковых и паразитарных болезней.^{100–103} Феноламид С (**111**) отмечен как мощный ингибитор репродукции вируса иммунодефицита человека. Малинг-амид Е, выделенный из водорослей, является амидом 7-метокси-9-метил-(4E)-гексадеценовой кислоты (**112**).¹⁰⁴ Морские губки *Clathria* содержат клатринамиды **113**, способные ингибировать деление клеток в опытах на икре морской звезды.¹⁰⁵ В молекуле противоопухолевого антибиотика AJL, продуцируемого *Sireptomycetes*, присутствует кислота

125–127.^{116, 117} Алкалоиды крестовника *Senecio*, обладающие ценной биологической активностью, содержат дикарбоновые кислоты, среди которых наиболее часто встречается интергерриниевая кислота (**128**), а также кислоты **129** и **130**.^{118, 119} В медицине в качестве холинолитика используется платифиллин (**131**).

Пептиды кетотетракарбоновой кислоты виридиофунгины А, С (**132**), продуцируемые *Trichoderma viride*, обладают мощным противогрибковым действием относительно *Candida*, *Aspergillus* и *Cryptococcus*. Сообщается также об их способности ингибировать скваленсинтазу (схема 8).¹²⁰

V. Кислоты с кислородсодержащими гетероциклическими фрагментами

Образование тетрагидрофурановых или тетрагидропирановых циклов — явление достаточно типичное для линейных полигидроксисоединений. Не составляют исключения и полигидроксинепредельные кислоты. Если молекулы включают кетогруппы, то при надлежащем расположении гидроксильных групп образуются гетероциклические системы с двумя атомами кислорода, являющиеся внутренними кеталами.

Среди кислот, содержащих тетрагидрофурановый фрагмент, отметим антибиотик иономицин (**133**), обладающий свойствами ионофора, селективного к ионам кальция.¹²¹ Из семенной жидкости барана выделены циклоэйкозаноиды **134** и **135**, являющиеся метаболитами арахидоновой кислоты.^{122, 123}

Практическое значение имеют псевдомоновая кислота (**136**) и близкие ей по структуре кислоты, содержащие тетрагидропирановый фрагмент **137**.^{124–126}

Антибиотик цинкофорин (**138**), продуцируемый *Streptomyces griseus*, селективно связывает ионы Mg^{2+} и Zn^{2+} , чем объясняется его способность ускорять рост и развитие жвачных животных.^{127, 128} Некоторые штаммы *Streptomyces* вырабатывают антибиотик гербоксидиен (**139**), обладающий сильным противомикробным действием.¹²⁹ Продуктом ферментатического превращения арахидоновой кислоты в организме человека является 9,11,15-тригидрокси-8,12-окса-(5Z,13E)-эйкозодиеновая кислота с неустановленной конфигурацией асимметрических центров (**140**) (схема 9).¹³⁰ Осушествлен синтез ее (8R,9R,11S,12R)-диастереоизомера.¹³¹

Ценной биологической активностью обладают кислоты рассматриваемого ряда, содержащие два гетероциклических фрагмента. Например, амбрутицин¹³² (**141**, R = OH) и его аминокислотные производные¹³³ активны в отношении многих патогенных грибов. Сильное цитостатическое действие проявляет свинколид D (**142**), выделенный из морской губки *Theonella*.¹³⁴ Водоросли *Polycavernosa tsudai* содержат антибиотик поликавернозид А (**143**).¹³⁵ Гликозидную природу имеет гидрангенозид А (**144**), обнаруженный в растении *Hydrangea macrophylla*.¹³⁶ Ряд штаммов *Streptomyces* продуцируют антибиотики L 681.217 (**145**)¹³⁷ и SB 22.484 (**146**) (схема 10).¹³⁸

Весьма разнообразные структуры имеют ди- и трикарбоновые кислоты обсуждаемого типа. В состав ряда трихотеченов входят дикарбоновые кислоты с тетрагидропирановым фрагментом,¹³⁹ например, кислоты **147–150** содержатся соответственно в сатратоксине Н, роритоксине А, митоксине В и вертиспорине. Эпоксикислоты **151–155** входят в структуру молекулы миратоксина, сатратоксина F, роритоксина D, С и митоксина С (схема 11).

Ряд кислот относится к кетальному типу. Например, из некоторых штаммов *Streptomyces* выделены мощные антибиотики реверсомицины F, С, D (**156**) и В (**157**).¹⁴⁰ Высокую

Схема 9

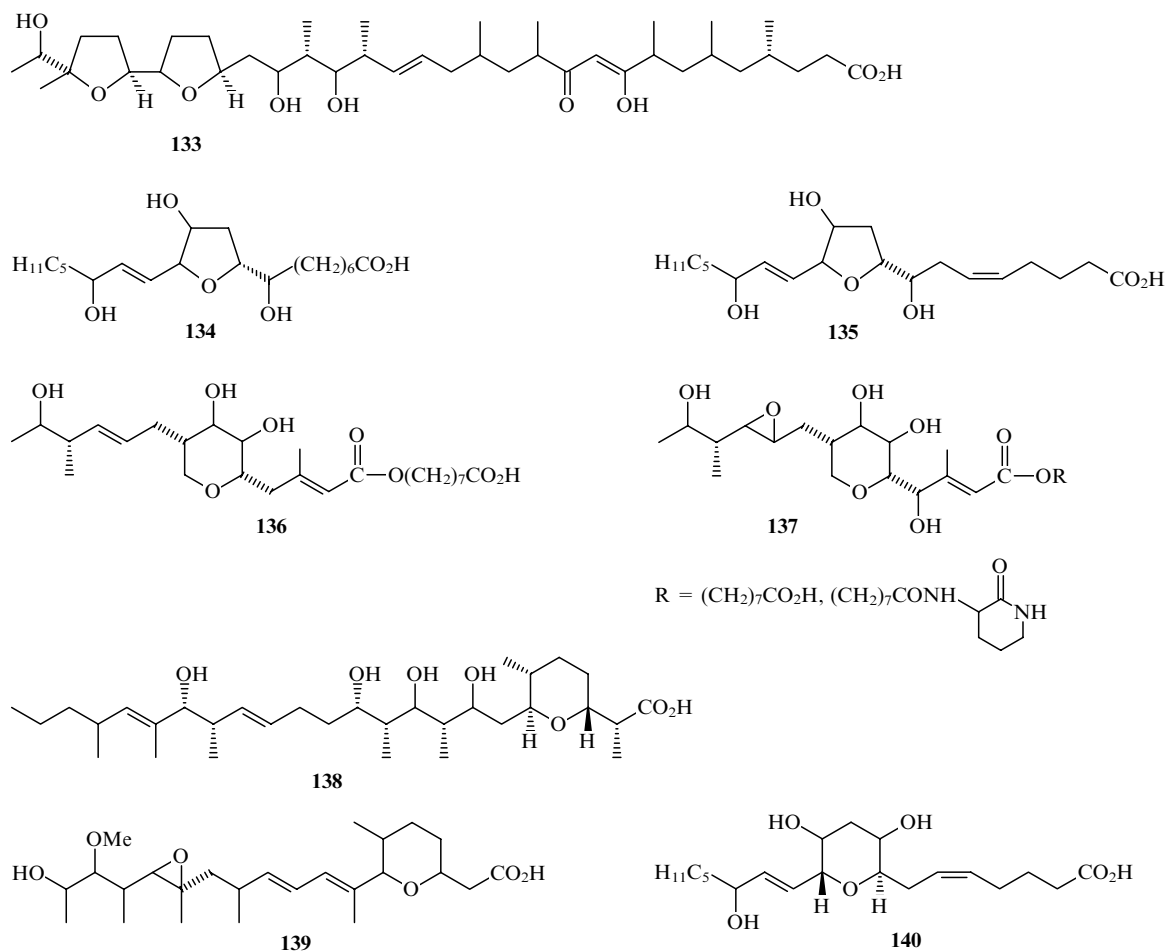
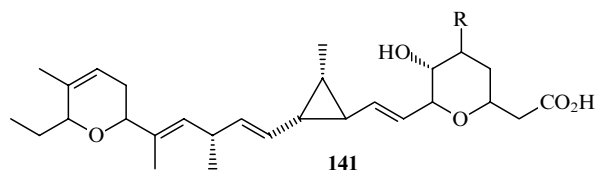
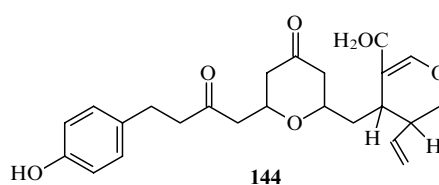
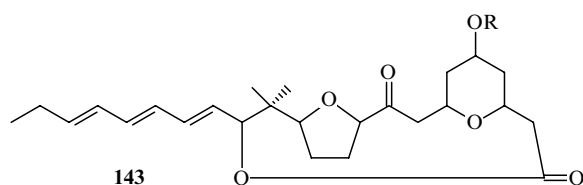
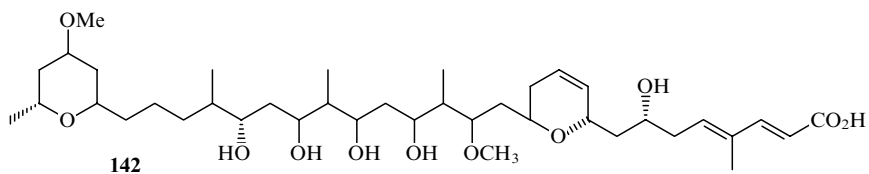


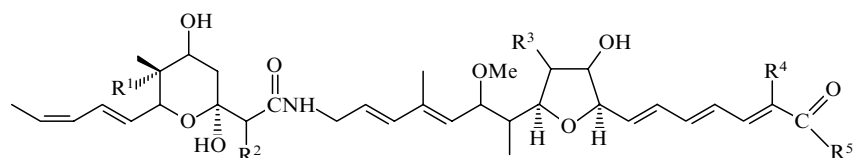
Схема 10



R = OH, NH₂, NHMe, NMe₂, ONMe₂, NMe₃⁺



R = трисахарид



145 R¹ R² R³ R⁴ R⁵

145 OH Et H H H

146 H Me OH Me H

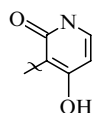
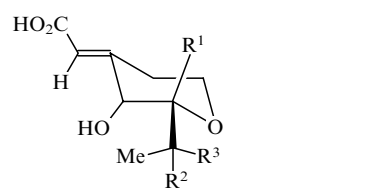
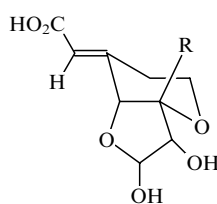


Схема 11



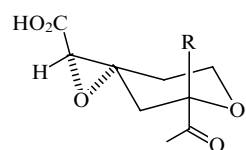
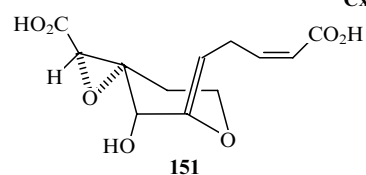
147: R¹ = $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{H}$; R² + R³ = O

149: R¹ = (CH₂)₂-CH=CH-CO₂H; R² = H, R³ = H



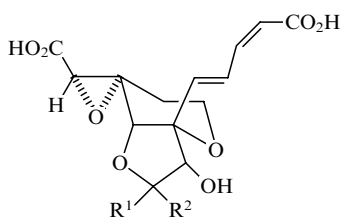
148: R = $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{H}$

150: R = (CH₂)₈-CH=CH-CO₂H



152: R = $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{H}$

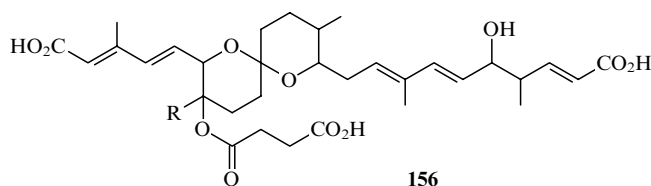
155: R = (CH₂)₂-CH=CH-CO₂H



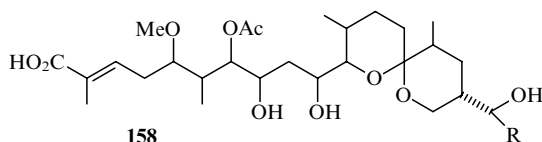
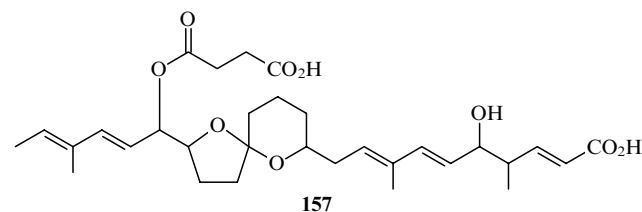
153: R¹ = H, R² = OH

154: R¹ + R² = O

противомикробную активность имеют ионофорные антибиотики дидемнокетали А, В (**158**).¹⁴¹

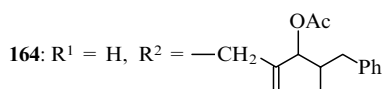
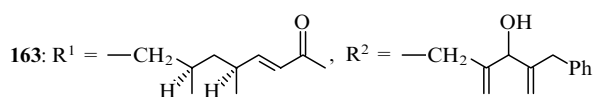
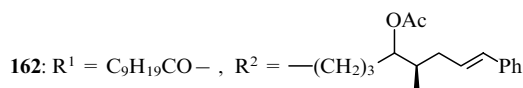
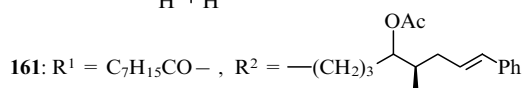
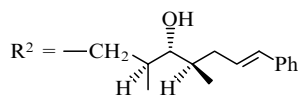
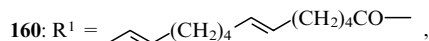
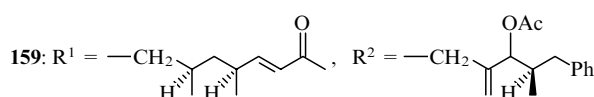
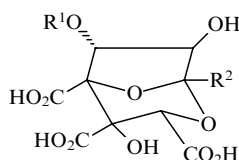


R = Bu, C₅H₁₁, (CH₂)₂CHMe₂



R = COMe, —CH₂—C(CH₃)=CH—CH₂—CH₂—CO₂H

В последнее время особое внимание привлекают трикарбоновые кислоты кетального типа, способные эффективно снижать уровень холестерина. Эти чрезвычайно активные



ингибиторы фарнезилтрансферазы, продуцируемые культурами *Sporomielia intermedia*, *Leptodontium elatius*,¹⁴² а также грибами вида *Phoma*,^{143, 144} получили название зарагозовых кислот А, В, С, D₁, D₂ и сквалестатинов S₁, S₂, H₁. Установлена идентичность зарагозовой кислоты А и сквалестатина S₁. Эти метаболиты представляют исключительно высокую ценность для кардиологии. Сообщается, что они имеют целый ряд преимуществ перед такими широко применяемыми в клинике гиполипидемическими средствами, как мевалоиды типа ловастатина.^{145, 146} Корректными для зарагозовых кислот А, В, D₁ и D₂ считаются структуры **159–162**, а для сквалестатинов S₂ и H₂ — структуры **163** и **164**.^{147–150}

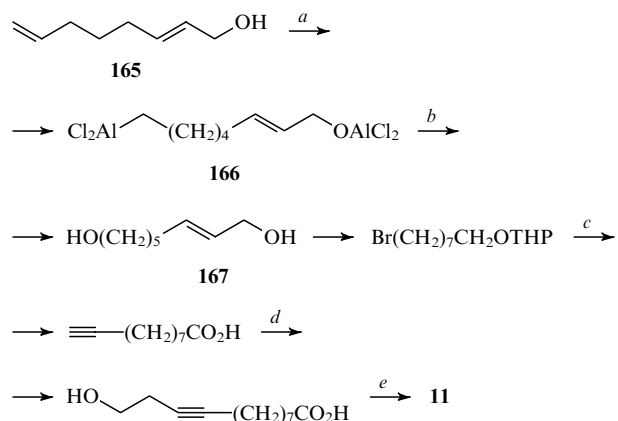
VI. Полный синтез природных непредельных кислот с кислородсодержащими функциями

Полному синтезу природных кислот обсуждаемого типа уделяется серьезное внимание. Его значение все чаще выходит за рамки лабораторных исследований, предпринятых с целью подтверждения строения или разработки методологии. Многие схемы синтеза выглядят вполне технологично, чтобы получать целевые продукты в количествах, имеющих практическое значение.

Исчерпывающее обсуждение работ в области полного синтеза непредельных кислот с кислородсодержащими функциями не входит в нашу задачу. Представлялось целесообразным проследить стратегию и методологию синтеза, в связи с чем наше внимание привлекли не только энантиоспецифические подходы, но и синтезы ахиральных соединений.

В синтезе метаболита 12-гидроксидеценной кислоты (**11**)⁹ примечательна первая стадия, на которой используется новый метод гидроалюминирования с помощью AlHCl₂ (см.¹⁵¹). Гидроалюминирование 2,7-октадиенола (**165**) с последующим окислением алюминийорганического соединения **166** кислородом дает 2-октен-1,8-диол **167**, дальнейшие превращения которого представлены на схеме 12.

Схема 12



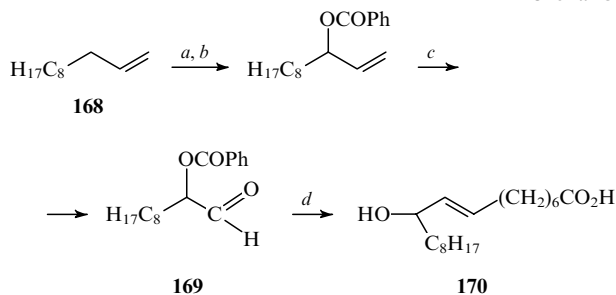
THP — тетрагидропиран-2-ил

a) AlHCl₂; b) O₂, H₃⁺O; c) HC≡CNa, H₃⁺O, H₂CrO₄

d) LiN(Prⁱ)₂, CH₂—CH₂—O; e) H₂, Pd—BaSO₄

Рацемическая 10-гидроксидеценная кислота (**170**), выделенная из стеблей риса и обеспечивающая самозащиту растения от грибковых болезней, была синтезирована из ундецена (**168**).¹⁵² Аллильное окисление, бензоилирование и периодатное расщепление двойной связи приводит к 2-бензоилоксидеканалу (**169**), который после олефинирования по Виттигу и гидролиза превращается в целевой продукт (схема 13).

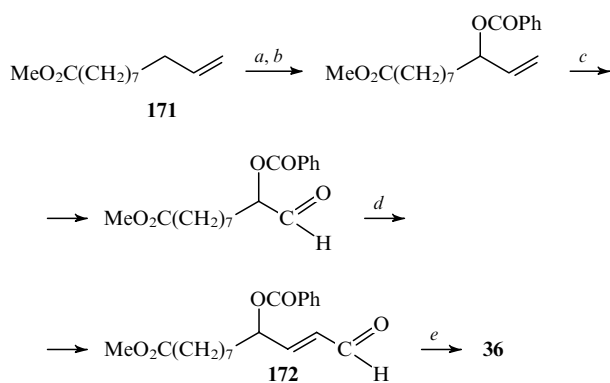
Схема 13



- a) $\text{Bu}^4\text{O}_2\text{H} - \text{SeO}_2$; b) $\text{PhCOCl} - \text{Py}$; c) OsO_4 , NaIO_4 ;
d) $\text{HO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_6\text{CH}=\text{PPh}_3$

Получение C_{12} -синтона **172**, использованного в синтезе оптически неактивной 9-гидрокси-(10*E*,12*Z*,15*Z*)-октадекатриеновой кислоты (**36**), основано на аллильном окислении метилового эфира 10-ундеценовой кислоты (**171**) (схема 14).¹⁵²

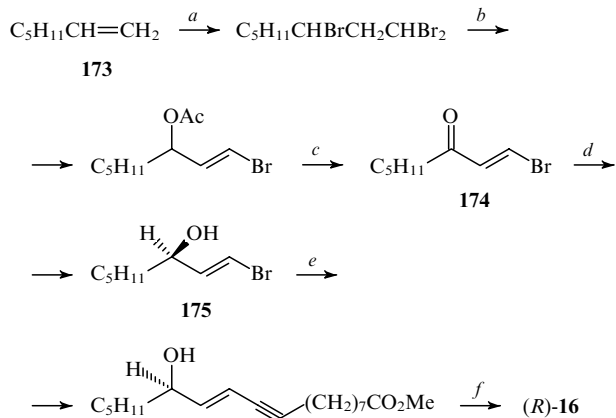
Схема 14



- a) $\text{Bu}^4\text{O}_2\text{H} - \text{SeO}_2$; b) $\text{PhCOCl} - \text{Py}$; c) O_3 ; d) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHC}(=\text{O})\text{H}$;
e) $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{PPh}_3\text{Br}$, Bu^4OK

В синтезах биологически активных C_{18} -кислот используются самые разнообразные подходы, начиная от применения методов металлокомплексного катализа и кончая энантиоспецифическими методами, предусматривающими применение хиральных исходных соединений.

Схема 15

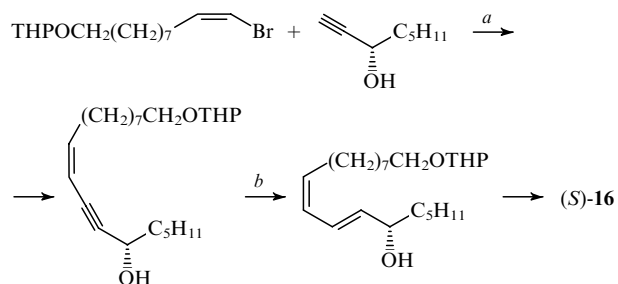


- a) CHBr_3 ; b) AcOK , 18-краун-6;
c) NaOH , PCC (хлорохромат пиридина); d) пекарские дрожжи;
e) $\text{HC}\equiv\text{C}(\text{CH}_2)_7\text{CO}_2\text{Me}$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, CuI ; f) H_2 , $\text{Pd} - \text{CaCO}_3$

Катализируемое фосфиновыми комплексами палладия сочетание винилгалогенидов с ацетиленовыми соединениями применено в синтезе (13*R*)-кориоловой кислоты (**16**). Один из ключевых синтонов 1-бромокт-1-ен-(3*R*)-ол (**175**) был получен из 1-гептена (**173**) по схеме 15, включающей стадию асимметрического восстановления 1-бромоктен-3-она (**174**) в присутствии пекарских дрожжей.¹⁵³

Этот подход в несколько измененном виде был использован в синтезе *S*-энантиомера кориоловой кислоты (**16**) (схема 16).¹⁵⁴

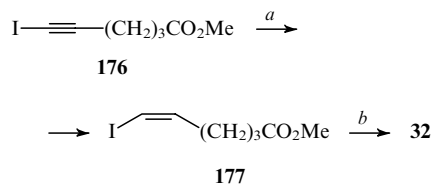
Схема 16



- a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, CuI ; b) LiAlH_4

Интересные приемы использованы в синтезе (9*R*)-гидрокситетрадека-(5*Z*,7*E*)-диеновой кислоты (**32**).¹⁵⁵ Обращают на себя внимание стадии стереоспецифического восстановления метилового эфира 6-иод-5-гептиновой кислоты (**176**) действием дикалийазодикарбоксилата, а также катализируемое $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ окислительное сочетание 6-иодгексеновой кислоты (**177**) с окт-1-ен-(3*R*)-олом (**178**) (схема 17).

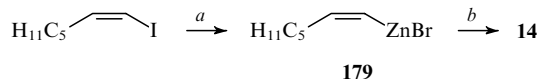
Схема 17



- a) $\text{KO}_2\text{CN}=\text{NCO}_2\text{K}$, BuNH_2 ;
b) $\text{C}_5\text{H}_{11}-\text{CH}(\text{OTHP})-\text{C}\equiv\text{CH}$ (**178**); 5 $\text{Pd}(\text{OAc})_2 - \text{AgOAc}$

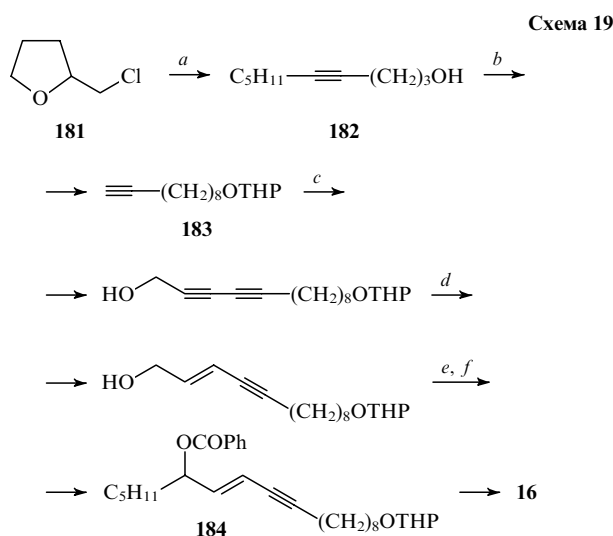
В синтезе диморфеколовой кислоты (**14**) образование углерод-углеродной связи на ключевой стадии осуществляется реакцией кросс-сочетания *Z*-цинквинильного интермедиата **179** с винильным иодидом **180** при катализе $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (схема 18).¹⁵⁶

Схема 18



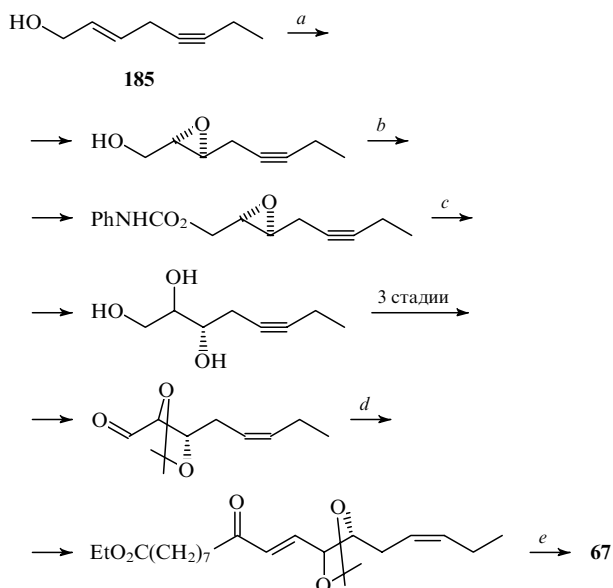
- a) Bu^4Li , ZnBr_2 ; b) $\text{I}-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7\text{CO}_2\text{Me}$ (**180**), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$

В схеме синтеза кориоловой кислоты (**16**), разработанной индийскими авторами,¹⁵⁷ интересным методом является получение ацетиленового предшественника **184**. Тетрагидрофурилхлорид (**181**) под действием амида лития и бромпентана превращается в 4-децинол (**182**), который изомеризуется в 9-децинол **183** в присутствии амида натрия и 1,3-диаминопропана. Дальнейший путь синтеза представлен на схеме 19.



a) LiNH_2 , $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{Br}$; b) NaNH_2 , $(\text{CH}_2)_3(\text{NH}_2)_2$; DHP (дигидропиран);
c) $\text{BrC}\equiv\text{CCH}_2\text{OH}$, CuCl , NH_2OH , Pr^iNH_2 ; d) LiAlH_4 ;
e) MnO_2 ; f) $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{MgBr}$, PhCOCl – Py

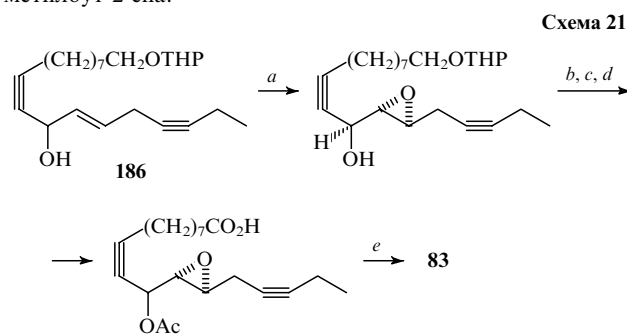
Для получения оптически активных гидрокси- и эпоксинепредельных кислот успешно используется метод асимметрического эпоксидирования Шарплесса. Например, в энантиоселективном синтезе малинговой кислоты (**67**) первой стадией является эпоксидирование исходного (2*E*)-октен-5-инола-1 (**185**) (схема 20).¹⁵⁸



a) $\text{Bu}^t\text{O}_2\text{H}$, $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$, (+)DIPT (диизопропилтарtrat); b) PhNCO ;
c) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, NaOH ; d) $\text{EtO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_7\text{COCH}=\text{PPh}_3$;
e) NaBH_4 , NaOH

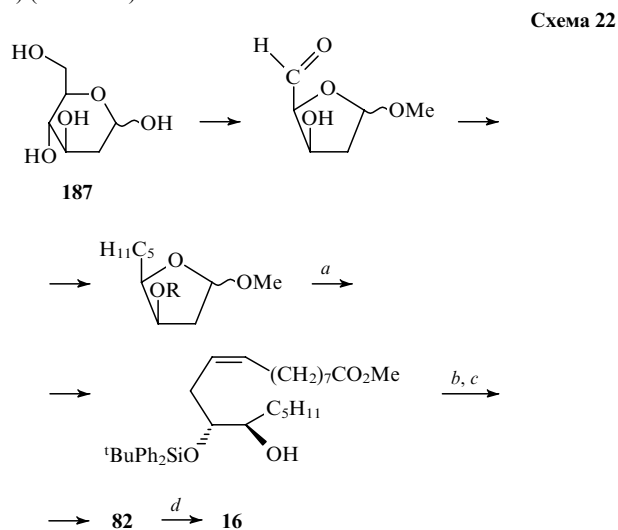
Асимметрическое эпексидирование соединения **186**, содержащего аллильный спиртовый фрагмент, использовано в синтезе (11*R*)-гидрокси-(12*S*,13*S*)-эпокси-(9*Z*,15*Z*)-октадекадиеновой кислоты (**83**), обладающей противогриб-

ковой активностью.¹⁵⁹ В схеме 21 обращает на себя внимание двухстадийное окисление первичной спиртовой группы в карбоксильную, предусматривающее сначала применение пиридинхлорхромата, а затем NaClO_2 в присутствии 2-метилбут-2-ена.



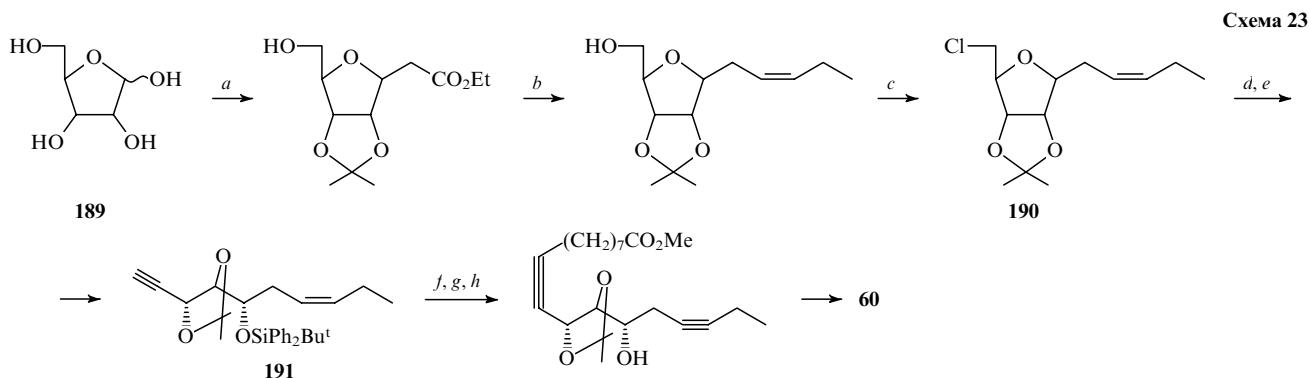
a) Bu^tO₂H, Ti(OPrⁱ)₄, (+)DIPT; b) Ac₂O, Py, H₃⁺O;
c) PCC; d) NaClO₂, NaHPO₄, Me₂C=CHMe;
e) H₂, Pd—CaCO₃

В последние годы в энантиоспецифических синтесах низкомолекулярных биорегуляторов, в том числе гидроксинапредельных кислот, в качестве базовых хиральных соединений широко используются моносахариды. Так, схема синтеза верноловой (**82**) и кориоловой (**16**) кислот основана на трансформациях 2-дезоксид-глюкозы (**187**). Интересным моментом в этой цепочке превращений является аллильная изомеризация эпоксигруппы в кислоте **82** под действием метилмагнийциклогексилпропил амида (**188**) (схема 22).¹⁶⁰



a) $\text{HO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_8\text{PPh}_3\text{Br}$, $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$, CH_2N_2 ; b) $\text{TsCl}-\text{Py}$;
c) Bu_4NF ; d) $\text{C}_6\text{H}_{11}(\text{Pr}^i)\text{NMgMe}$ (**188**)

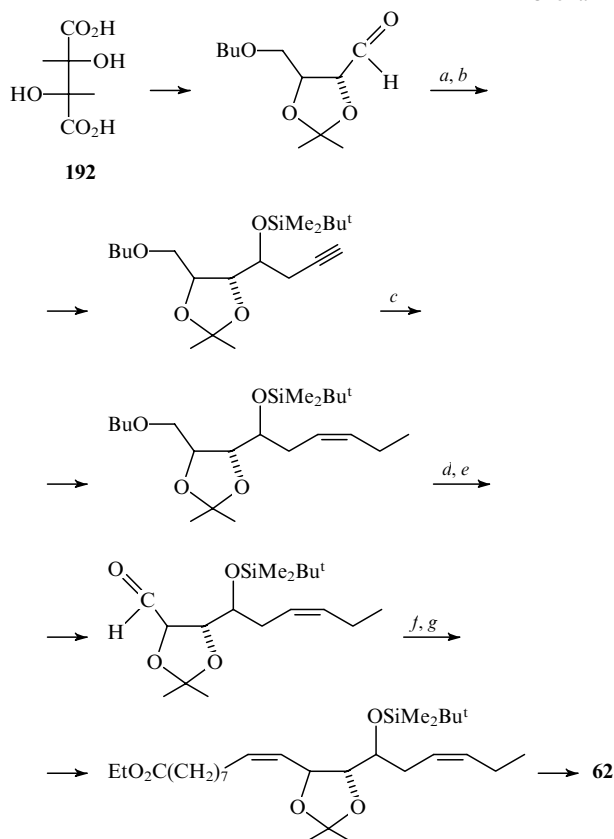
Синтез (11*S*,12*S*,13*R*)-тригидрокси-(9*Z*,15*Z*)-октадиеновой кислоты (**60**) осуществлен на основе D-рибозы^[61] (**189**). В этом ряду превращений нельзя не обратить внимание на превращение хлорпроизводного **190** в ацетиленовое соединение **191** (схема 23).



a) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$; b) Bu_2AlH , $\text{C}_2\text{H}_5\text{CH}=\text{PPh}_3$; c) $\text{CCl}_4-\text{PPh}_3$; d) LiNH_2 ;
e) $\text{Bu}^t\text{Ph}_2\text{SiCl}$; f) $\text{Br}(\text{CH}_2)_7\text{CO}_2\text{Li}$, BuLi ; g) CH_2N_2 ; h) $\text{C}_5\text{H}_5\text{N} \cdot \text{HF}$

В синтезе (11*S*,12*R*,13*R*)-тригидрокси-(9*Z*,15*Z*)-октадекадиеновой кислоты (**62**) в качестве исходного соединения использована L-(+)-винная кислота (**192**) (схема 24).¹⁶²

Схема 24

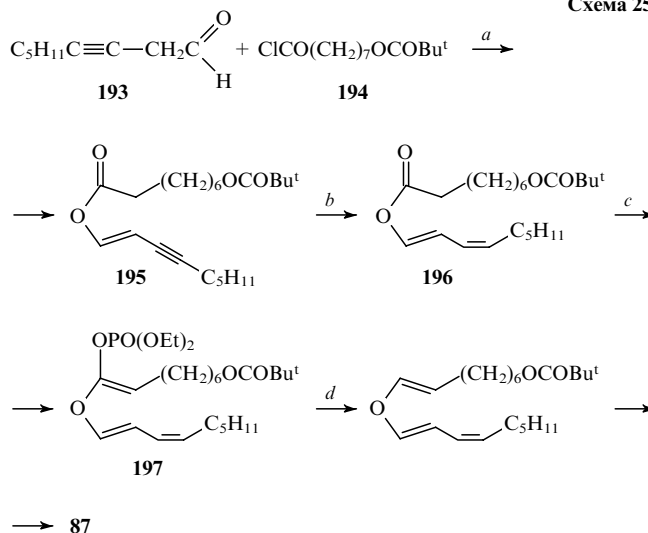


a) $\text{CH}\equiv\text{CCH}_2\text{Br}$, Zn ; b) $\text{Bu}^t\text{Me}_2\text{SiCl}$;
c) BuLi , $\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$, Pd , $\text{Pb}-\text{CaCO}_3$; d) $\text{Li}-\text{NH}_3$; e) $(\text{COCl})_2$, DMSO ;
f) $\text{EtO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{PPh}_3$; g) Bu_4NF

Интересен синтез колнеликовой кислоты (**87**), содержащей в своей структуре довольно редкий фрагмент — дивиниловый эфир.¹⁶³ Ключевой стадией синтеза этого соединения является ацилирование 3-нонин-1-аля (**193**) хлорангидридом 8-пивалоилоксиктановой кислоты (**194**) в присутствии бис(триметилсилил)амида натрия с образованием энинового эфира **195**. Для формирования фрагмента дивинило-

вого эфира потребовались фосфорилирование диенового эфира **196** при участии диизопрпиламида лития (LDA) и гидрогенолиз фосфата **197**, осуществленный действием триэтилалюминия в присутствии $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (схема 25).

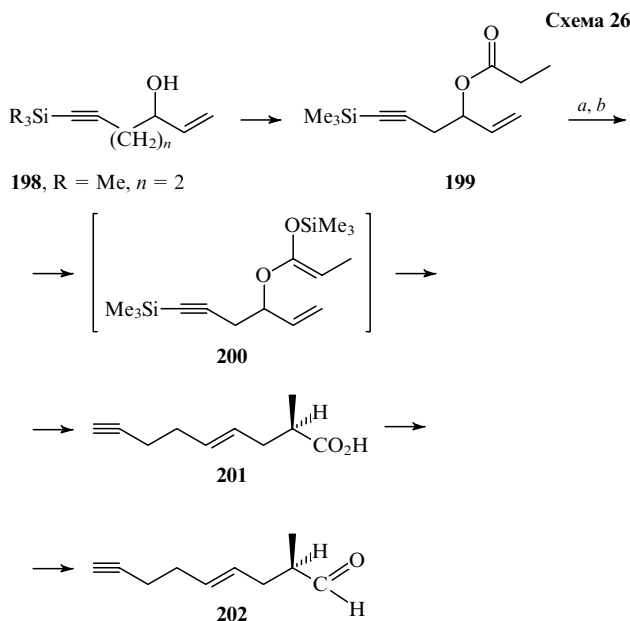
Схема 25



a) $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NNa}$; b) H_2 , $\text{Pd}-\text{CaCO}_3$; c) LDA , $(\text{EtO})_2\text{POBr}$;
d) Et_3Al , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$

К синтезам повышенной сложности относится синтез бонгкрековой кислоты (**122**).¹⁶⁴ Исходным соединением для получения бонгкрековой кислоты послужили гидроксисиланы **198**, использованные при подготовке отдельных блоков (соединения **202** и **206**) молекулы (схемы 26, 27). Так, при синтезе синтона **201** гидроксисилан **198** ($n=2$) превращали в пропионат **199**, который после силилирования подвергали перегруппировке Кляйзена–Айрленда. Из полученной в результате перегруппировки 2-метил-4-нонен-8-иновой кислоты (**201**) в виде рацемической смеси методом ВЭЖХ на колонке с хиральным сорбентом был выделен необходимый (*S*)-энантиомер. Последний в несколько стадий превратили в ключевой синтон **202**.

Параллельная схема превращения гидроксисилана силана **198** ($n=1$) предусматривает его асимметрическое эпоксицирование с образованием оптически активного эпоксида **203**. В трансформациях последнего необходимо отметить стадию получения цианацетиленов **205** из α -цианкетона



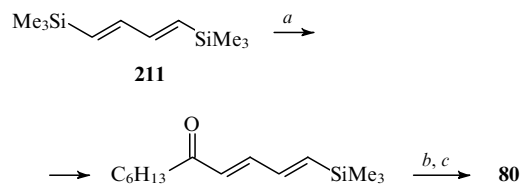
a) Me₃SiCl, LDA; *b)* HF

204 путем элиминирования трифторметансульфокислоты под действием NaNH . Дальнейшие превращения, приводящие к блоку **206**, показаны на схеме 27.

Завершающий этап синтеза кислоты **122** включал реакцию дилитиевого производного метилового эфира 3-метил-глутаконовой кислоты **207** с альдегидом **202**. После чего следовали стадии гидроборирования ацетилена **208** диизоамилбораном, приготовление купратного реагента **209** и его стереоселективное сочетание с бромидом **206**. Гидрирование тройной связи в предшественнике **210** и щелочной гидролиз привели к бонгкрековой кислоте (**122**), идентичной по своим характеристикам образцу природного токсина (схема 28).

Высокая реакционная способность винилсиланов использована в синтезе остопановой кислоты (80).¹⁶⁵ Взаимодействие 1,4-бистриметилсилилбутadiена (211) сначала с

гептаноилхлоридом, а затем с хлорангидридом пимелиновой кислоты позволило получить целевую дикетокربоновую кислоту.



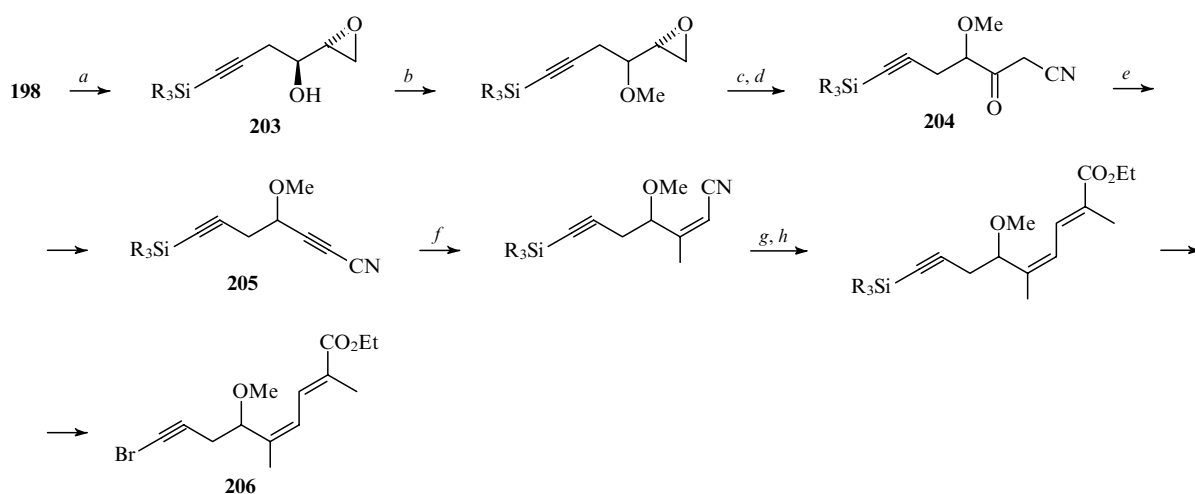
a) $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{COCl}$, AlCl_3 ; b) $\text{ClOC}(\text{CH}_2)_5\text{COCl}$; c) NaOH

Синтез непредельных кислот, содержащих гетероциклический фрагмент, относится к числу достаточно сложных для реализации. С этим связано появление значительного числа публикаций, посвященных проблемам поэтапного синтеза подобных структур. Например, синтез C_{22} -фрагмента иономицина (**133**) осуществлен на основе (*S*)-яблочной кислоты (**212**) через соединения **215** (схема 29).¹⁶⁶

В этой последовательности превращений особенно интересны стадии образования производного тетрагидрофурана **213** и раскрытия гетероцикла в продукте **214** под действием диметилбромборана.

В энантиоселективном синтезе метаболита арахидоновой кислоты (**140**) в качестве базового соединения послужил триацетил-D-глюкаль.¹³¹ Его реакция с триметиаллилсиланом, протекающая с перегруппировкой Ферье, приводит к диолу **216**, дальнейшие превращения которого показаны на схеме 30.

В недавно опубликованной схеме синтеза зарагозово́й кислоты **A** (**159**) (скалестатина S_1) целесообразно уделить внимание получению ключевого синтона **228**.^{167, 168} Начинается синтез с катализированного комплексом палладия сочетания винилстаннына **217** с иодидом **218**. Далее следует хиральное гидроксилирование по Шарплессу диенового эфира **219** действием комплекса $K_3Fe(CN)_6 - K_2OsO_2(OH)_4$ в присутствии бидентатного лиганда $(DHQD)_2PHAL$ (**220**), ответственного за стереодифференцирующее действие (схема 31).¹⁶⁹

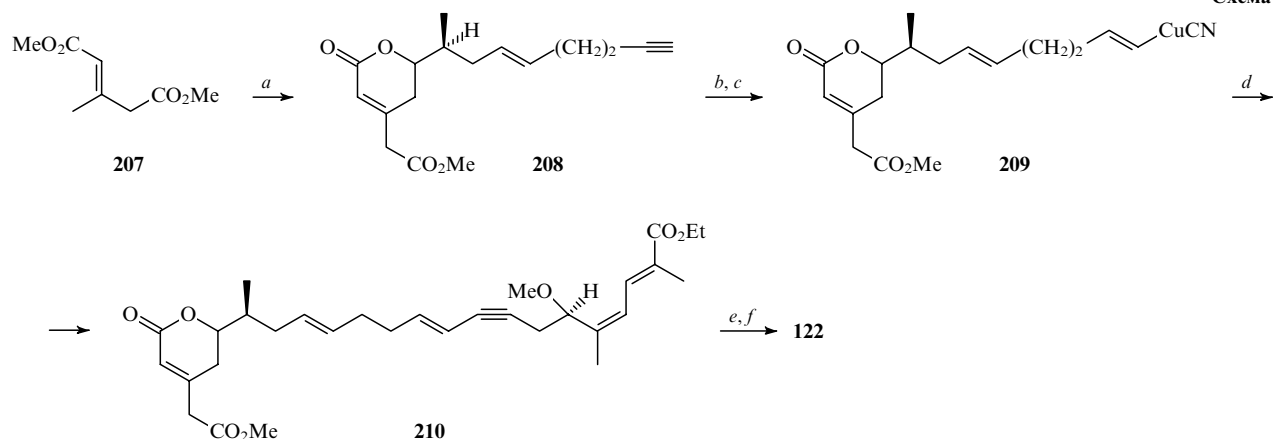

$$R = \text{Pr}^i, n = 1$$

a) Bu^tO₂H, Ti(OPrⁱ)₄, (+)DIPT; b) NaH, MeI; c) NaCN;

d) PCC; *e*) (CF₃SO₂)₂O, NaH; *f*) Me₂CuLi; *g*) (Bu^t)₂AlH

$$h) \text{Ph}_3\text{P}=\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{CO}_2\text{Et} \\ \diagdown \text{Me} \end{array}$$

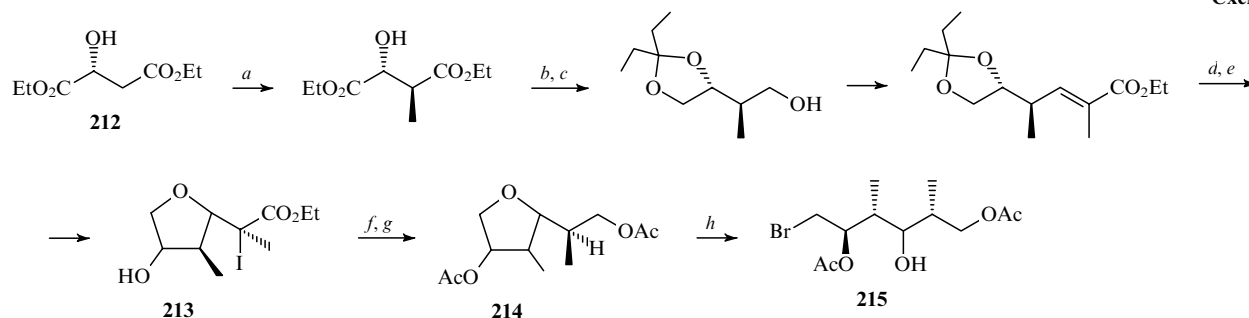
Схема 28



a) LDA, **202**; *b)* (Me₂CHCHMe)₂BH; *c)* CuCN; *d)* **206**;

e) Pd, Pb—CaCO₃; *f)* KOH, MeOH

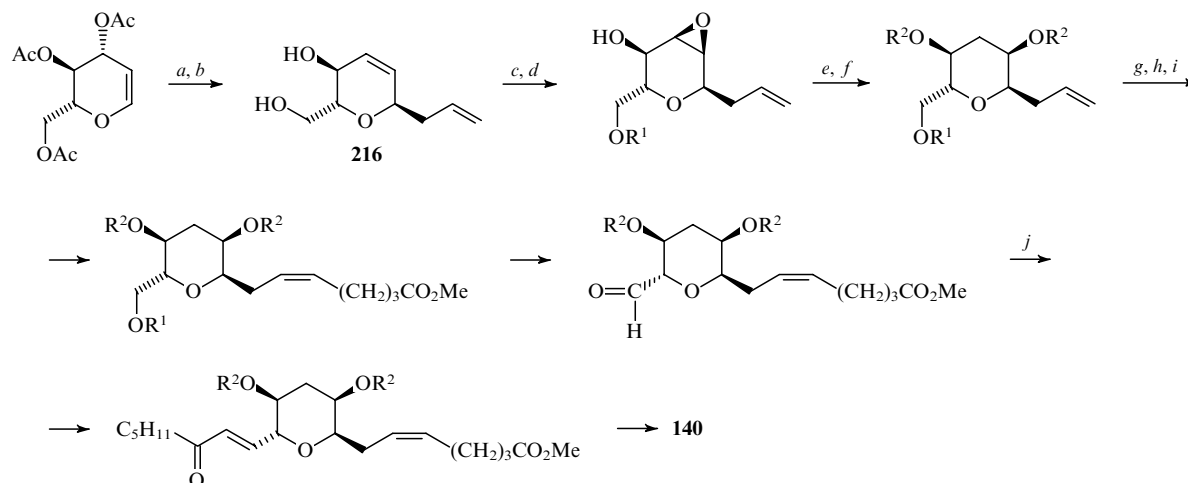
Схема 29



a) MeI, LDA; *b)* BH₃·Me₂S; *c)* Et₂C(OMe)₂; *d)* H₃⁺O;

e) I₂, NaHCO₃; *f)* Ac₂O—Py; *g)* Bu₃SnH; *h)* Me₂BBr, Et₃N

Схема 30



R¹ = Bu^tMe₂Si; R² = MeO(CH₂)₂OCH₂

a) Me₃SiCH₂CH=CH₂, BF₃·Et₂O; *b)* KOH, MeOH; *c)* *m*-ClC₆H₄CO₃H; *d)* Bu^tMe₂SiCl; *e)* LiAlH₄;

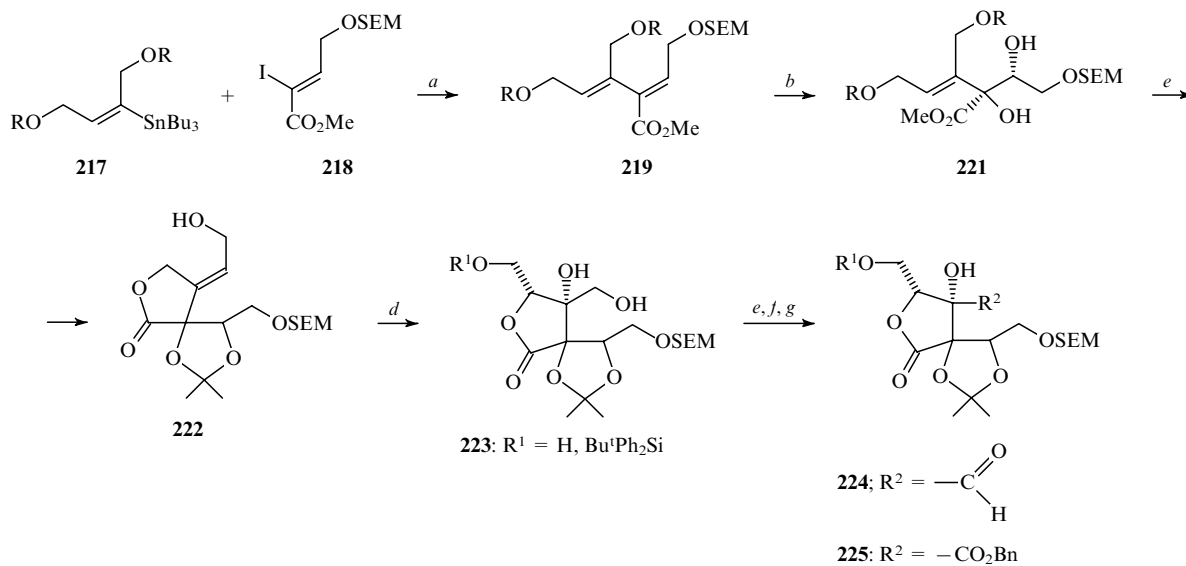
f) MeOCH₂CH₂OCH₂Cl; *g)* O₃; *h)* Ph₃P=CH(CH₂)₃CO₂Na; *i)* CH₂N₂; *j)* (MeO)₂POCH₂COC₅H₁₁, K₂CO₃

Полученный при этом оптически активный эфир кислоты **221** лактонизируется под действием 2,3-дихлоро-5,6-дициано-1,4-бензохинона (DDQ), давая лактон **222**, который затем превращают в диол **223**. Последний после ряда процедур, связанных с дифференцированной защитой гидроксильных групп, подвергают окислению реагентом

Десса—Мартина.¹⁷⁰ Полученный при этом альдегид **224** окисляют NaClO₂ в соответствующую кислоту, бензилированную с помощью *N,N'*-дициклогексил-*O*-бензилизо мочевины (DCBI) в эфир **225** (схема 31).

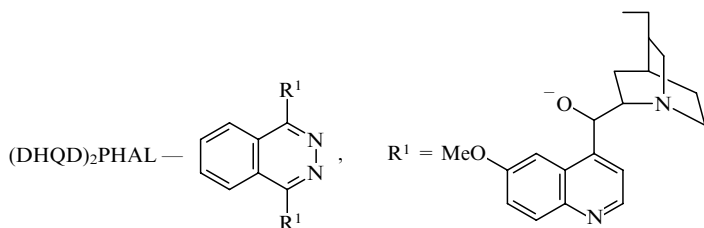
Синтезированный таким образом бензиловый эфир **225** после удаления силильной защитной группы в три стадии

Схема 31



R = COC₆H₄OMe; SEM = Me₃Si(CH₂)OCH₂

a) PdCl₂(MeCN)₂; b) (DHQD)₂PHAL (220), K₃Fe(CN)₆, K₂OsO₂(OH)₄; c) DDQ;



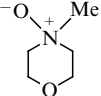
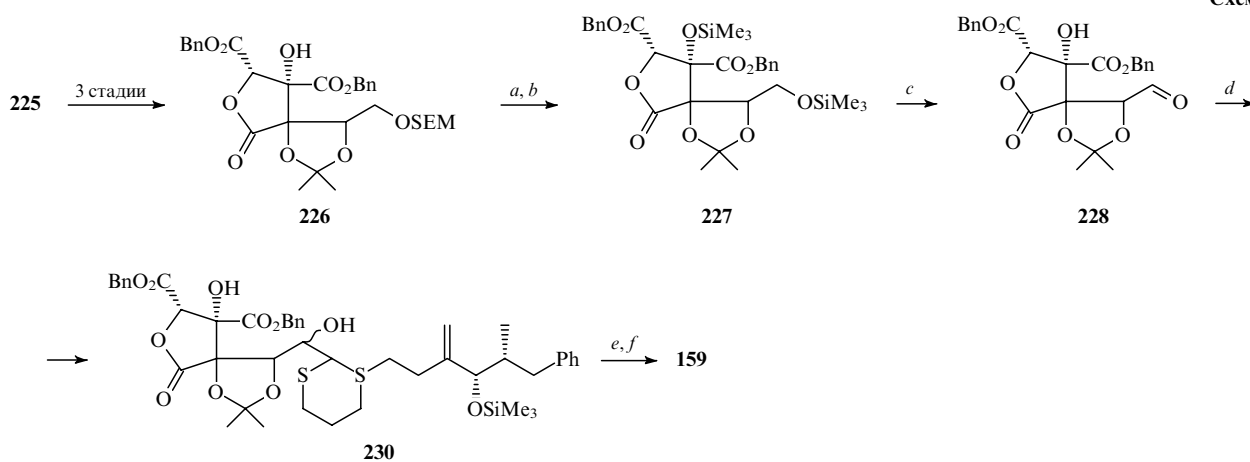
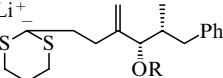
d) OsO₄, ; e) реагент Десса – Мартина; f) NaClO₂, NaHPO₄, Me₂C=CHCH₃; g) DCBI

Схема 32



a) CF₃CO₂H; b) CF₃C(O)N(Me)SiMe₃, Py, Tos; c) реагент Десса – Мартина, K₃Fe(CN)₆, K₂OsO₂(OH)₄;

d)  (229); e) Hg(ClO₄)₂, HCl; f) HCl, MeOH

Литература

1. H. Baumann, M. Bühler, H. Fochem, F. Hirsinger, J. Falbe. *Angew. Chem.*, **100**, 46 (1988)
2. D. Bishop. *J. Lipid Res.*, **4**, 81 (1963)
3. P. Ishida, H. Shirahama, T. Matzumoto. *Chem. Lett.*, 9 (1993)
4. C. R. Smiht, T. L. Wilson, T. K. Miwa, H. Zobel, R. Lohmar, J. A. Wolff. *J. Org. Chem.*, **26**, 2903 (1961)
5. R. Biuder, A. Lee. *J. Org. Chem.*, **31**, 1477 (1966)
6. H. Koshina, S. Togija, T. Ioshihara, S. Sakamura. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 73 (1987)
7. Д. Т. Асильбекова, С. Д. Гусакова, А. И. Глушенкова. *Химия природ. соединений*, 616 (1991)
8. А. Н. Гречкин, О. С. Королев, Р. А. Курамшин, И. А. Тарчевский. *Докл. АН СССР*, **297**, 1257 (1987)
9. А. В. Кучин, А. Г. Толстикова, Е. В. Горебев, В. Н. Одинокоев, А. Н. Гречкин, Г. А. Толстикова. *Докл. АН СССР*, **308**, 384 (1989)
10. J. Joshida, M. Nakagama, H. Seki, T. Hino. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 343 (1992)
11. C. Fryhle, P. Willard, C. Rybak. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 2327 (1992)
12. S. Tsuboi, Han Wu, S. Malda, S. Ono, A. Kuroda. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **60**, 1103 (1987)
13. C. Smith, T. Wilson. *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 1417 (1960)
14. Т. Г. Немырко, Я. В. Рашкес, А. И. Глушенкова. В кн. *Новое в биологической химии и фармакологии облепихи*. СО АН СССР, Новосибирск, 1991. С. 85
15. A. Verneughi. *Can. J. Botan.*, **64**, 973 (1986)
16. J.-M. Duffarlt, J. Einhorn, A. Alexakis. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 3701 (1991)
17. C. Smith, T. Wilson. *J. Org. Chem.*, **27**, 3112 (1962)
18. J. Kobayashi, S. Okamoto, T. Shimazari, J. Ochiai, F. Sato. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 3959 (1987)
19. W. Karrer. In *Konstitution und Vorkaumen der Organischen Pflaurenstoffe. V.2. Ergänzungsbanch*, Vien. P.1037
20. R. Rowell, C. Smith. *J. Org. Chem.*, **31**, 528 (1966)
21. C. Chan, P. Cox, S. Roberts. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 971 (1988)
22. G. Moustakis, O. Weerasinghe, J. Falk. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 303 (1986)
23. A. Rama Rao, S. Reddy, R. Reddy. *J. Org. Chem.*, **51**, 4158 (1986)
24. С. Д. Гусакова, Д. Т. Есильбекова. *Химия природ. соединений*, 744 (1991)
25. A. Rama Rao, V. Varaprasad, E. Reddy. *Synth. Commun.*, **21**, 1143 (1991)
26. T. Jefferly. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 1133 (1993)
27. M. Ubukata, K. Kimura, K. Isono, J. McCloskey. *J. Org. Chem.*, **57**, 6392 (1992)
28. J. Huguet, M. del Carmen Reges. *Tetrahedron Lett.*, **31**, 4279 (1990)
29. T. Kato, J. Jamaguchi, T. Hitano, N. Harada. *Chem. Lett.*, 409 (1984)
30. A. Rama Rao, R. Reddy. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 2279 (1986)
31. D. Shiw, D. Jadagiri, J. Falk, J. Masferrer, M. Schwartzman. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 3923 (1989)
32. A. Guerriero, M. D'Ambrosio, F. Pietra. *Helv. Chim. Acta*, **71**, 1094 (1988)
33. A. Guerriero, M. D'Ambrosio, F. Pietra, O. Ribes. *J. Nat. Prod.*, **53**, 57 (1990)
34. M. D'Auria, L. Minale, K. Riccio. *Experientia*, **44**, 719 (1988)
35. A. Guerriero, M. D'Amrosio, F. Pietra. *Helv. Chim. Acta*, **73**, 2183 (1990)
36. M. Higgs, J. Mulheirn. *Tetrahedron*, **37**, 4259 (1981)
37. M. Bernart, W. Gerwick. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 2015 (1988)
38. V. Paul, W. Fenical. *Tetrahedron Lett.*, **21**, 3327 (1980)
39. F. Gunstone. *J. Chem. Soc.*, 1611 (1954)
40. R. Sawa, N. Matsuda, T. Uchida, T. Jkeda. *J. Antibiot.*, **44**, 396 (1991)
41. S. Kadis, A. Ciegler, S. Ajl. In *Microbiol Toxins. V.7*. Academic Press, New York, 1971. P. 207
42. J. Ueno. *Trichotenes — Chemical, Biological, and Toxicological Aspects. V.4*. Halsted-Kodausha Sci., 1983
43. W. Herz. In *Fortschritte Chem. Org. Naturstoffe. V.47*. Springer-Verlag, Wien; New York, 1953. P.153
44. M. Solem, Z. Jiang, W. Gerwick. *Lipids*, **24**, 256 (1989)
45. T. Kato, J. Jamaguchi, T. Hirakawa, N. Hoshino. *Agr. Biol. Chem.*, **55**, 1349 (1991)
46. T. Kato, J. Jamaguchi, M. Abe, T. Uyehara, T. Namai, M. Kodama, J. Shiobara. *Tetrahedron Lett.*, **26**, 2357 (1985)
47. B. Cosse-Kobo, P. Mosset, R. Gree. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 4235 (1989)
48. A. Panossian, G. Avetissian, S. Batrakov, S. Varbanian, E. Gabrielian. *Planta Medica*, **47**, 17 (1983)
49. А. Г. Паносян. *Буорг. химия*, **11**, 126 (1985)
50. A. Panossian. *Prostaglandins*, **33**, 363 (1987)
51. G. Sharma, S. Rao. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 2305 (1992)
52. J. Cardellina, H. Dahetos, F. Marneri. *Phytochemistry*, **17**, 2091 (1978)
53. J. Jadav, M. Chander. *Tetrahedron Lett.*, **31**, 4349 (1990)
54. P. Quinton, T. Le Gall. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 4909 (1991)
55. H. Suemune, T. Harabe, K. Sakai. *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 3632 (1988)
56. P. Schener. In *Marine Natural Products. V.4*. Academic Press, New York, 1981. P.40
57. P. Schener. In *Marine Natural Products. V.1*. Academic Press, New York, 1978. P.85
58. A. Prand, R. Valls, L. Piovetti, B. Banaigs. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 5437 (1993)
59. N. Carballerio, V. Negrou. *J. Nat. Prod.*, **55**, 333 (1992)
60. E. Aganoglu, J. Kornbobst, A. Abou-Bichara, C. Djerassi. *Tetrahedron Lett.*, **24**, 1111 (1983)
61. Ch. Mahmood, J. Daulatabad, M. Mohaddin. *Phytochemistry*, **30**, 2399 (1991)
62. C. Smith. *Lipids*, **1**, 268 (1966)
63. L. Crombie, D. Morgan. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 558 (1988)
64. A. Lopez, W. Gerwick. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 1505 (1988)
65. A. Guerriero, M. D'Ambrosio, F. Pietra. *Helv. Chim. Acta*, **73**, 2183 (1990)
66. K. Gustafson, M. Roman, W. Fenical. *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 7519 (1989)
67. Z. Pang, O. Sterner. *J. Org. Chem.*, **56**, 1233 (1991)
68. M. Hamburger, S. Handa, G. Cordell. *J. Nat. Prod.*, **50**, 281 (1987)
69. Пат. 63159390 Япония; *РЖХим.*, **37**, 170120П (1989)
70. T. Kato, J. Jamaguchi, S. Ohnuma, M. Kodama. *Chem. Lett.*, 577 (1986)
71. J. Nagao, T. Miyasaka, K. Seno, E. Fujita, D. Shibata, E. Doi. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2439 (1984)
72. S. Baertschi, A. Brash, T. Harris. *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 5003 (1989)
73. E. Corey, S. Wright. *J. Org. Chem.*, **55**, 1680 (1990)
74. E. Corey, R. Nagata, S. Wright. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4917 (1987)
75. C. McIntyre, F. Scott, T. Simpson, L. Trimble. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 502 (1986)
76. A. Etemudi, J. Gasche. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **47**, 631 (1965)
77. A. Etemudi. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci., Sec.D*, **263**, 835 (1966)
78. A. Etemudi, E. Lederer. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 868 (1964)
79. M. Nakanishi, T. Hase. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **64**, 3084 (1991)
80. M. Nakanishi, T. Hase. *Chem. Lett.*, 47 (1991)
81. Пат. 4386227 США; *РЖХим.*, **9**, 3033П (1984)
82. L. Semmak, A. Zerzout, P. Valls. *Phytochemistry*, **27**, 2347 (1988)
83. R. Näf, A. Velluz. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 4487 (1991)
84. A. Guerriero, M. D'Ambrosio, V. Guomo, F. Pietra. *Helv. Chim. Acta*, **71**, 57 (1988)
85. D. Traxler, H. Fritz, W. Richter. *Helv. Chim. Acta*, **60**, 578 (1977)
86. G. Rihs, D. Traxler. *Helv. Chim. Acta*, **64**, 1533 (1981)
87. F. Van Middlesworth, M. Omstead, D. Schmatz, K. Bartizal, R. A. Fromtling, G. Bills, K. H. Nollstadt, S. Honeycutt, M. M. Zweriuk. *J. Antibiot.*, **44**, 45 (1991)
88. H. Chiba, R. Kanebo, H. Agematu, R. Okamoto. *J. Antibiot.*, **46**, 356 (1993)
89. F. Van Middlesworth, C. Dufresne, J. Smith, K. Wilson. *Tetrahedron*, **47**, 7563 (1991)
90. L. Crombie, M. Horsham, S. Jarrett. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 4299 (1989)
91. S. Nakatsuka, K. Ueda, T. Goto, M. Jamamoto, S. Nishimura, K. Kohmoto. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 2753 (1986)
92. H. Jrie, T. Kitagawa, M. Miyashita, Zhang Jang. *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 2445 (1991)
93. H. Jrie, K. Matsumoto, T. Kitagawa. *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 1451 (1990)
94. Пат. 5182298 США; *РЖХим.*, **36**, 90139П (1994)
95. M. Adamczeski, E. Quinoa, P. Crews. *J. Org. Chem.*, **55**, 240 (1990)

96. M.Adamczeski, E.Quinoa, P.Crews. *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 647 (1989)
97. N.Chida, T.Tobe, Sh.Okada. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1064 (1992)
98. J.Marshall, G.Luke. *J. Org. Chem.*, **58**, 6229 (1993)
99. R.Jansen, G.Reifenstane, K.Gerth, H.Reichenbach, G.Hofle. *Liebigs Ann. Chem.*, 1081 (1983)
100. W.Trowitsch-Kinnst, E.Forsche, H.Reichenbach, V.Wray, E.Jurkiewicz, G.Hunsmann, G.Hofle. *Liebigs Ann. Chem.*, 659 (1992)
101. J.Kim, F.Furinata, Sh.Jamanaka. *J. Antibiot.*, **44**, 553 (1991)
102. Пат. 4041686 ФРГ; *РЖХИМ.*, **4**, 7028П (1993)
103. Пат. 4041688 ФРГ; *РЖХИМ.*, **38**, 100144П (1993)
104. A.Wright, J.Coll, J.Price. *J. Nat. Prod.*, **53**, 845 (1990)
105. Sh.Ohta, H.Okada, H.Kobayashi, J.Oclarit, S.Ikegami. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 5935 (1993)
106. Пат. 58-150595 Япония; *РЖХИМ.*, **30**, 230216П (1994)
107. A.Gangloff, B.Akemmark, P.Hequist. *J. Org. Chem.*, **57**, 4797 (1992)
108. T.Watanabe, T.Suzuki, K.Uzaki. *J. Antibiot.*, **44**, 1457 (1991)
109. L.Banfi, W.Carbi, G.Poli, D.Potenza, C.Scolastico. *J. Org. Chem.*, **52**, 5452 (1987)
110. M.Devys, J.-P.Ferezoy, R.Topgi, M.Barbier, J.-E.Bousqret, A.Kollman. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2133 (1984)
111. D.O'Hagan, S.Rogers, G.Diffiu, R.Edwards. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 5585 (1993)
112. H.Seto, T.Sasaki, H.Jonehara. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4083 (1977)
113. D.Aldridge, D.Giles, W.Turner. *J. Chem.Soc., C*, 3888 (1971)
114. S.Chatterjee, E.Vijayakumar, K.Roy, R.Rupp, B.Ganguli. *J. Org. Chem.*, **53**, 4883 (1988)
115. G.Bill, R.Chen, R.Rasmussen, J.McAlpine. *J. Antibiot.*, **46**, 39 (1993)
116. B.Jarvis, S.N.Cömezöglü, M.Rao, B.Pena, F.E.Boettner, T.M.Williams, G.Forsyth, B.Epling. *J. Org. Chem.*, **52**, 45 (1987)
117. B.Jarvis, S.Comezogu, H.Anmon, S.Kupchan. *J. Nat. Prod.*, **50**, 815 (1987)
118. С.Ю.Юнусов. *Алкалоиды*. ФАН, Ташкент, 1981. С.354
119. A.Mattocks. *Chemistry and Toxicology of Pyrrolizidine Alkaloids*. Academic Press, London, 1986
120. J. Harris, J. Turner, M. Meinz, M.Nallin-Omstead, G.Helms, G.Bills, D.Zink, K.Wilson. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 5235 (1993)
121. C.Cphino, L.Weiler. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 731 (1987)
122. C.Pace-Asciac, L.Wolfe. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1235 (1980)
123. G.Just, D.Crosilla. *Can. J. Chem.*, **58**, 2349 (1980)
124. E.Chain, G.Mellows. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 294 (1977)
125. G.Keck, A.Tafesh. *J. Org. Chem.*, **54**, 5845 (1989)
126. D.Stierle, A.Stierle. *Experientia*, **48**, 1165 (1992)
127. M.Balestra, M.Wittman, J.Kallmerben. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 6905 (1988)
128. S.Danishesky, C.Selnick, M.DeNinno, R.Zelle. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 1572 (1987)
129. B.Isaak, S.Ager, R.Elliot, R.Stonard. *J. Org. Chem.*, **57**, 7220 (1992)
130. C.Pace-Asciac. *Biochemistry*, **10**, 3664 (1971)
131. А.Г.Толстиков, О.Ф.Прокопенко, Л.В.Спирихин, Г.А.Толстиков. *Биоорг. химия*, **19**, 262 (1993)
132. G.Just, P.Povin. *Can. J. Chem.*, **58**, 2173 (1980)
133. G.Hofle, H.Steinmetz, K.Gerth, H.Reichenbach. *Liebigs Ann. Chem.*, 941 (1991)
134. S.Tsukamoto, M.Ishibashi, T.Sasaki, J.Kobayashi. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3185 (1991)
135. M.Jofsu-Jamashita, R.Haddock, T.Jasumoto. *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 1147 (1993)
136. H.Jnonye, J.Takada, K.Uesato, K.Uobe, T.Uashimoto. *Tetrahedron Lett.*, **21**, 1059 (1980)
137. A.Kempf, K.Wilson, O.Hensens, R.Monahan. *J. Antibiot.*, **39**, 1361 (1986)
138. E.Selva, G.Beretta, R.Pallanza. *J. Antibiot.*, **43**, 1349 (1990)
139. J. Grove. *Nat. Prod. Rep.*, **10**, 429 (1993)
140. H.Koshino, H.Takahashi, H.Osaka, K.Isono. *J. Antibiot.*, **45**, 1420 (1992)
141. B.Potts, D.Faulkner. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 6321 (1991)
142. O.Hensens, C.Dufresne, J.Liesch, D.Zink, R.Reamer, F.Van Middlesworth. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 349 (1993)
143. M.Dawson, J.Farthing, P.Marshall, M. O'Neil, R.Tait, H.Wildman, M.Hages. *J. Antibiot.*, **45**, 639 (1992)
144. P.Sidebothom, R.Hikhcock, S.Lane, N.Watson. *J. Antibiot.*, **45**, 648 (1992)
145. S.Grundy. *New England J. Med.*, **319**, 24 (1988)
146. A.Baxter, B.Fitzgerald, M.Sapra, C.Wright. *J. Biol. Chem.*, **267**, 11705 (1992)
147. M.Lester, G.Giblin, G.English, P.Procopin, B.Ross, N.Watson. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 4357 (1993)
148. A.Robichand, G.Berger, D.Evans. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 8403 (1993)
149. Chuen Chan, G.Guglis, P.Procopin, B.Ross, N.Watson, A.Srikantha. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 6143 (1993)
150. C.Dufresne, K.Wilson, S.Singh, D.Zink. *J. Nat. Prod.*, **56**, 1923 (1993)
151. Е.Б.Горобец, А.В.Кучин, Г.А.Толстиков. *Металлоорг. химия*, **4**, 198 (1991)
152. A.Rama Rao, E.Reddy, A.Purandare. *Tetrahedron*, **43**, 4385 (1987)
153. U.Balerao, L.Dasaradhi, C.Muralikrishna, N.Fadnavis. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 2359 (1993)
154. J.Kobayashi, S.Okamoto, T.Shimazaki, Y.Ochiai, F.Sato. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 3959 (1987)
155. T.Jeffrey. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 1133 (1993)
156. J.M.Duffault, J.Einhorn, A.Alexakis. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 3701 (1991)
157. A.Rama Rao, E.Reddy, J.Jadav. *Tetrahedron*, **42**, 4523 (1986)
158. M.Gurjar, E.Reddy. *Tetrahedron Lett.*, **31**, 1783 (1990)
159. J.Jadav, P.Radhakrishna. *Tetrahedron*, **46**, 5825 (1990)
160. Ch.Moustakis, D.Weerasinghe, J.Falk. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 303 (1986)
161. J.Jadav, M.Chander. *Tetrahedron Lett.*, **31**, 4349 (1990)
162. Wen-Lian Wu, Ju-Lin Wu. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 3887 (1992)
163. E.Corey, S.Wright. *J. Org. Chem.*, **55**, 1670 (1990)
164. E.Corey, A.Tramontano. *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 462 (1984)
165. F.Naso. *J. Org. Chem.*, **56**, 6245 (1991)
166. J.Guindon, C.Yoakim, V.Gorys, W.Wogilvie, D.Delorme, J.Renaud, G.Robinson, J.-F.Lavallée, A.Slassi, G.Jung, J.Rancourt, K.Durkin, G.Liotta. *J. Org. Chem.*, **59**, 1166 (1994)
167. K.Nicolaou, E.Jue, J.Naniwa, Zhen Jang. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **33/21**, 2184 (1994)
168. K.Nicolaou, A.Nadin, J.Lereche, E.Jue. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **33/21**, 2190 (1994)
169. R.Johnson, K.Sharpless. In *Catalytic Asymmetric Synthesis*. (Ed. A.Ojima). VCH, New York, 1993. P.227
170. D.Dess, J.Martin. *J. Org. Chem.*, **48**, 4156 (1983)
171. Г.А.Толстиков, М.С.Мифтаков, М.Э.Адлер. *Журн. орг. химии*, **24**, 224 (1988)
172. S.Danishesky, H.Selnick, M.De Ninno, R.Zelle. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 1572 (1987)

NATURAL ALIPHATIC OXYGENATED UNSATURATED ACIDS. SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY**A.G.Tolstikov, G.A.Tolstikov***G.K.Borshkov Institute of Catalysis, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences**5, Prosp. Akad. Lavrent'eva, 630090 Novosibirsk, Russian Federation, Fax +7(383-2)35-5766**Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences**9, Prosp. Akad. Lavrent'eva, 630090 Novosibirsk, Russian Federation, Fax +7(383-2)35-4752*

The review considers the data about natural unsaturated acyclic acids of the oxygenated functions. The compounds of acetogeninic and propiogeninic types containing hydroxy, oxo, epoxy groups and the fragments of ether, hydrofuran and hydropyran are discussed. The review includes information about the biologically active unsaturated acids and natural compounds containing these acids as structural elements. The methodology and strategy for synthesis of some natural unsaturated acids containing hydroxy, alkoxy functions and heterocyclic fragment are considered.

Bibliography — 172 references.

Received 12th May 1995