

Природные полисульфиды

Г.А.Толстикова, Э.Э.Шульц, А.Г.Толстикова

Новосибирский институт органической химии Сибирского отделения Российской академии наук
630090 Новосибирск, просп. акад. Лаврентьева, 9, факс (383–2)35–4752

Институт катализа им. Г.К.Борескова Сибирского отделения Российской академии наук
630090 Новосибирск, просп. акад. Лаврентьева, 5, факс (383–2)35–5756

Рассмотрены структуры природных полисульфидов, выделенных из животных и растительных объектов. Приведены данные о биологической активности соединений, содержащих ди-, три-, тетра- и пентасульфидные группировки. Обсуждены схемы полного синтеза указанных соединений и их структурных аналогов.
Библиография — 156 ссылок.

Оглавление

I. Введение	901
II. Природные ди- и полисульфиды, их превращения и биологическая активность	901
III. Синтез природных ди- и полисульфидов и их аналогов	909
IV. Заключение	914

I. Введение

Природные сераорганические соединения весьма разнообразны по структуре и многочисленны. Настоящий обзор посвящен сравнительно мало обсуждаемой в литературе группе природных органических соединений серы — ди-, три- и полисульфидам, выделенным из растительных и животных объектов, а также из продуктов жизнедеятельности микроорганизмов. Вопросы, связанные с химией пептидов, содержащих дисульфидный фрагмент, мы опускаем, поскольку они достаточно полно освещены в литературе (см., например,¹).

Химия простых диалкилполисульфидов растительного происхождения обсуждается в ряде обзоров,^{2–4} что дает нам возможность ограничиться констатацией факта обнару-

жения того или иного вещества в природных объектах и обсудить лишь вопросы, связанные с их биологической активностью.

Главным предметом обзора являются низкомолекулярные ди-, три-, тетра- и пентасульфиды более сложного строения. Они составляют пока не очень многочисленную группу природных соединений, однако их структуры и свойства настолько примечательны, что заслуживают, на наш взгляд, обсуждения.

Одной из задач обзора является привлечение внимания специалистов, работающих в области биологически активных соединений, к проблемам моделирования природных серосодержащих структур и разработке схем полного синтеза наиболее перспективных веществ названного класса.

II. Природные ди- и полисульфиды, их превращения и биологическая активность

1. Алифатические ди- и полисульфиды

Алифатические дисульфиды простого строения входят в состав эфирных масел некоторых растений и являются причиной их неприятного запаха.^{5,6} Например, эфирное масло, получаемое перегонкой с паром корней ферулы илийской *Ferula illiensis* Krash. содержит 62% *E*- и *Z*-изомерных вторбутилпропенилдисульфидов и небольшое количество вторбутилметил- и дивторбутилдисульфидов.^{7,8} Указанный вторбутилпропенилдисульфид был выделен также из эфирного масла *Ferula asa foetida*.⁶ Смола этого зонтичного растения содержит также метилтиопроизводные аллилсульфидов — $\text{Bu}^{\text{c}}\text{SSCH}=\text{CHCH}_2\text{SMe}$ и $\text{Pr}^{\text{n}}\text{SCH}_2\text{CH}=\text{CHSSMe}$.

Индийское дерево *Azadirachta indica*, известное своим мощным инсектицидным действием, помимо уникальных антифидантов терпеноидного ряда типа азадирахтина, продуцирует летучие полисульфиды. В частности, описано выделение диизопропилди-, -три- и -тетрасульфидов, а также аллилпропилди-, -три- и -тетрасульфидов.⁹ Сообщается, что дипропилдисульфид обладает сильным ларвицидным дей-

Г.А.Толстикова Академик, главный научный сотрудник НИОХ СО РАН. Телефон (383–2)35–1646.

Область научных интересов: химия природных соединений, тонкий органический синтез биологически активных соединений, металлокомплексный катализ в органической химии; элементоорганическая химия.

Э.Э.Шульц Доктор химических наук, ведущий научный сотрудник НИОХ СО РАН. Телефон (383–2)35–1655.

Область научных интересов: синтетический и механистический аспекты регио- и стереоконтролируемого аннелирования полифункциональных 2- и 4-диеновых систем, включая реакции циклоприсоединения и другие перicyклические реакции; разработка стереоселективных подходов к синтезу природных полициклических соединений и их аналогов.

А.Г.Толстикова Доктор химических наук, ведущий научный сотрудник ГНЦ ИК СО РАН. Телефон (383–2)39–7350.

Область научных интересов: тонкий органический синтез биологически активных соединений; энантиоселективный гомогенный металлокомплексный катализ.

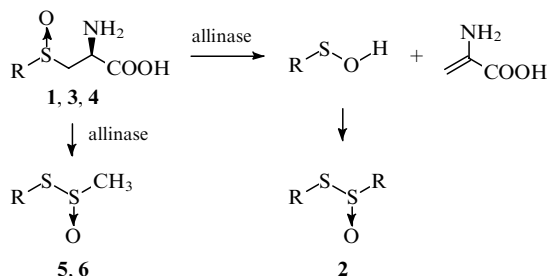
Дата поступления 15 августа 1996 г.

ствием и подавляет размножение комара *Aedes aegypti* и табачного червя *Heliotis virescens*.

Целебные свойства чеснока и лука известны с незапамятных времен. Современная медицина рассматривает лечение препаратами чеснока и лука как весьма перспективное направление терапии атеросклероза, коронарного тромбоза, астмы и микробных инфекций.^{10–12} Изучение структуры действующих веществ чеснока и лука было начато в прошлом веке. Так, при перегонке чеснока с паром были выделены диаллилди-, -три- и -тетрасульфиды.¹³ Эти соединения образуются при термическом и гидролитическом воздействии на нативные вещества. К числу последних относится аллиин — (+)-*S*-аллил-L-цистеин-*S*-оксид (**1**) — впервые выделенный из спиртового экстракта чеснока *Allium sativum* и обладающий мощным бактерицидным действием.¹⁴ Интактные головки чеснока содержат до 0.24% аллиина, который под действием фермента аллииназы превращается в *S*-аллил-2-пропениосульфид (аллицин, **2**).¹⁵ Это превращение проходит через стадию образования 2-пропенсульфеновой кислоты, претерпевающей далее самоконденсацию в аллицин. Аллицин является главным компонентом, определяющим специфический запах чеснока.

На долю аллиина приходится 83% от суммы аминокислот чеснока, на долю *S*-метилцистеин-*S*-оксида (**3**) — 13%, а на аминокислоту **4** — 2%.¹⁶ Ферментативное расщепление аминокислоты **3** под действием аллииназы приводит к *S*-метилметантиосульфидату (**5**). Подобному расщеплению с образованием *S*-аллилметантиосульфидата (**6**) подвергается и *S*-аллилцистеин-*S*-оксид (**1**).¹⁷

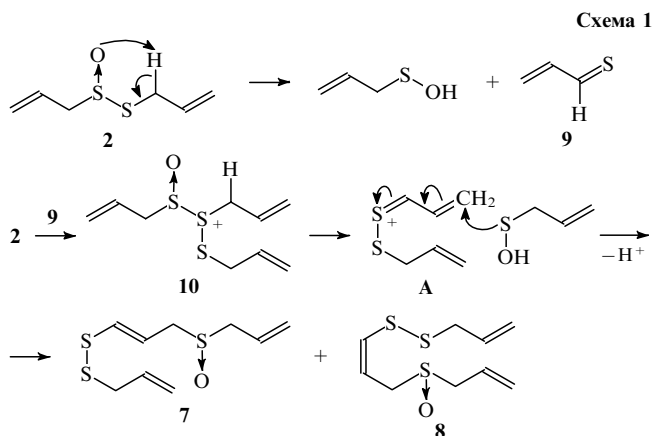
Высокая реакционная способность аллицина и возможность протекания биохимических процессов расщепления аллиина приводит к образованию большого числа ди- и трисульфидов, а также их моносульфоксидов с различными заместителями. В частности, весьма сложная смесь дисульфидов и тиосульфидов была получена при действии аллииназы на смесь аминокислот **1**, **3** и **4**.



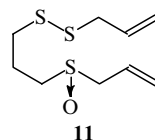
R = CH₂CH=CH₂ (**1**, **2**, **6**); Me (**3**, **5**); Prⁿ (**4**).

Многие продукты перегонки с водяным паром различных видов чеснока идентичны. Сообщается, например, что эфирное масло южноамериканского чеснока *Adenocalumma alliaceum* на 62% состоит из диаллилди- и диаллилтрисульфидов.¹⁸

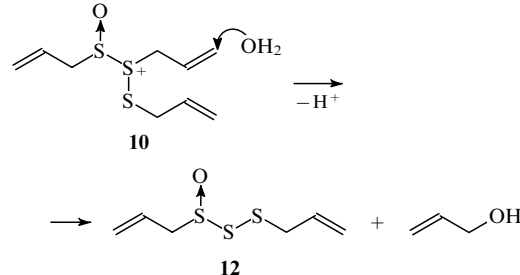
Установлено, что антитромботическая активность экстрактов возрастает при их нагревании и концентрировании (IC₅₀ возрастает от 0.3 до 50 мкг·мл⁻¹). Способность экстрактов чеснока предупреждать коронарный тромбоз и развитие атеросклероза, а также увеличивать продолжительность свертывания крови в настоящее время связывают с содержанием в экстрактах *E*- (**7**) и *Z*-ахоенов (**8**) — 4,5,9-триададека-1,6,11-триен-9-оксидов.¹⁹ Полагают, что ахоены образуются из аллицина в соответствии со схемой 1. β-Элиминирование аллицина дает тиоакролеин (**9**) и 2-пропенсульфеновую кислоту. *S*-Аллилтиолирование аллицина приводит к сульфонию **10**, который претерпевает β-элиминирование до сульфонию **10**. Последующее γ-присоединение 2-пропенсульфеновой кислоты к катиону **A**



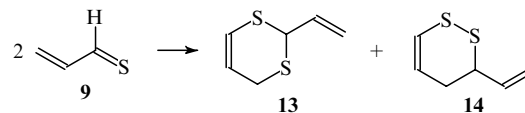
приводит к образованию ахоенов **7** и **8**. При кипячении аллицина в водном метаноле также образуется смесь ахоенов **7** и **8** (выход 17%) в соотношении 4:1. Одним из продуктов превращения аллицина является дигидроахен (**11**).²⁰



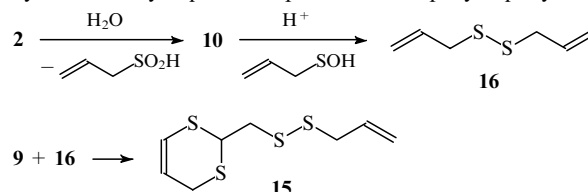
Другое направление превращения интермедиата **10** предусматривает присоединение молекулы воды по аллильной двойной связи, приводящее в конечном итоге к 4,5,6-триадекса-1,8-диен-4-оксиду (**12**) и аллиловому спирту.



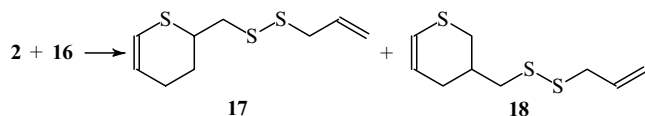
С превращениями промежуточно образующегося тиоакролеина (**9**) по схеме [4+2]-циклоприсоединения связано образование минорных компонентов экстрактов — 2-винил-4*H*-1,3-дитиина (**13**), 3-винил-3,4-дигидро-1,2-дитиина (**14**) и 2-(2,3-дитиа-5-гексенил)-4*H*-1,3-дитиина (**15**). Характерно, что указанные дитиацикланы были идентифицированы в числе соединений, выделенных из экстрактов и дистиллятов чеснока.²¹



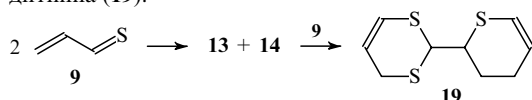
Результаты, полученные при изучении химических превращений компонентов чеснока, обсуждены в работах^{22, 23}. Вакуумный пиролиз диаллилдисульфида (**16**), который образуется из аллицина **2** через интермедиат **10**, дает дитиины **13** и **14** в соотношении 4.4:1. Димеризация тиоакролеина **9** в присутствии дисульфида **16** приводит к тетрасульфиду **15**.



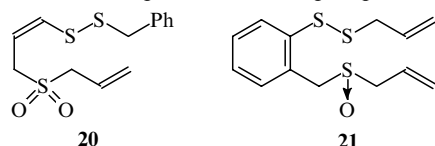
Термическая реакция аллицина **2** с дисульфидом **16** проходит с образованием тиоаналогов дигидропиранильных производных дисульфидов — соединений **17**, **18**. Механизм этой реакции пока не ясен.²⁴



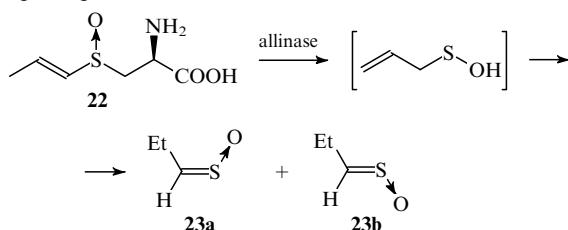
Интересны реакции тиаоакролеина. Помимо упомянутой выше циклодимеризации с образованием дисульфидов **13** и **14** (димеризация при 170 К дает смесь указанных дитионов в соотношении 9:1, выход 25%) наблюдается образование тримера тиаоакролеина — 2-(3,4-дигидротиапиран-2-ил)-4H-1,3-дитиина (**19**).²⁵



Наличие высокой антитромботической активности ахоенов **7** и **8**, а также дитионов **13** и **14** стимулировало исследование в области синтеза их аналогов. Было показано, в частности, что дисульфиды **20**, **21** проявляют в два раза более высокое антитромботическое действие, чем Z-ахоен (**8**).²⁰ Эти данные открывают интересные перспективы разработки ценных терапевтических препаратов.

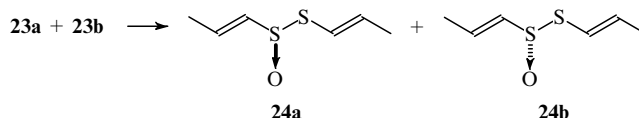


Не менее интересны сераорганические соединения луков рода *Allium*. В ранних работах^{26,27} сообщается об идентификации в составе лука *Allium cepa* этилпропил-, этилизопропил-, бутилпропил-, бутилизопропил- и диаллилди-сультфидов, диаллилтрисультфид, метилпропил-, аллилметил- и аллилпропилтетрасультфидов, диметил- и метилпропилпентасультфидов. Дикie сорта лука рода *Allium* содержат дипропилдисульфид и аллилметилтрисульфид.^{28,29} Эфирное масло лука *Allium cepa* содержит не менее 100 веществ, среди которых надежно идентифицированы 39 сераорганических соединений.³⁰ Основными являются метилпропил-, дипропил-, Z- и E-аллилпропилдисульфиды, дипропил-, Z- и E-аллилметил-, Z- и E-аллилпропилтрисульфиды, метилпропил-, дипропил-, Z- и E-аллилпропилтетрасультфиды, диметил- и метилпропилпентасультфиды. Общее соотношение алкильных остатков — аллильных, метильных и n-пропильных — составляет 85:13:2. Диаллилдисульфиды составляют 30–50% от общей смеси.²⁹ Кроме указанных полисультфидов в продуктах перегонки с паром обнаружены также циклические и ациклические винильные тиосультфинаты. Предшественником сераорганических компонентов является (+)-S-[(E)-пропенил]-L-цистеин-S-оксид (**22**) — аминокислота, изомерная аллиину. Ее ферментативное расщепление приводит к стереоизомерным пропанталь-S-оксидам (**23a,b**), среди которых преобладает **23a**.

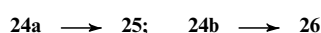
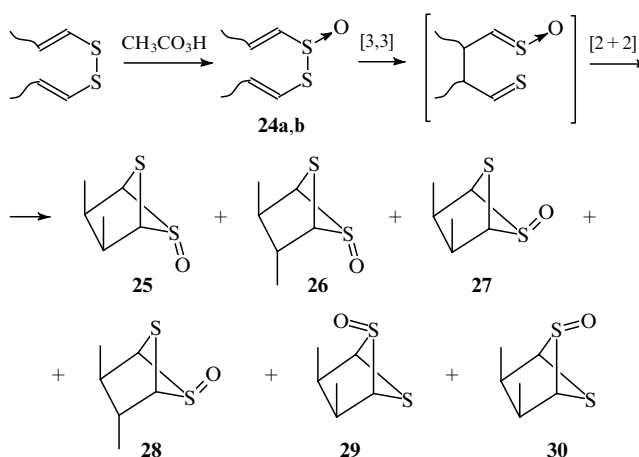


Оба соединения определяют лакриматорные свойства лука. Их самоконденсация проходит с образованием S-(E-пропенил)-E-пропентиосультфинатов (**24a,b**). В реакции

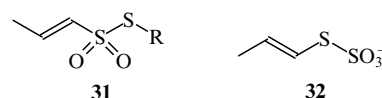
конденсации участвуют промежуточно образующаяся 1-пропенсультфеновая кислота, а также метан- и пропансультфеновые кислоты, образующиеся при ферментативном расщеплении. Соединения **23a,b** и **24a,b** являются основными носителями запаха лука.³⁰



Веществами, определяющими запах лука являются также цибеланы — 1α,2α,3α,4α,5β- (**25**) и 1α,2α,3β,4α,5β-2,3-диметил-5,6-дитиабицикло[2.1.1.]гексан-5-оксиды (**26**). Они образуются из моносультфоксида дипропенилдисульфид: на первой стадии происходит перегруппировка Коупа, а затем [2+2]-циклоприсоединение. В методе, описанном в работе³¹, использовалась смесь стереоизомеров дипропенилдисульфидов, поэтому продуктами реакции были шесть дитиабициклоанов, протекающий в растении, стереоспецифичен: из S-(E-пропенил)-E-пропентиосультфината (**24a**) образуется цибелан **25**, тогда как из Z-изомера **24b** образуется цибелан **26**.³²



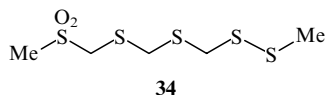
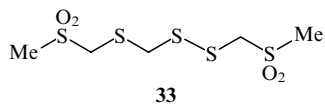
О высокой биологической активности производных дитиабицикло[2.1.1.]гексана свидетельствует тот факт, что смесь цибеланов **25** и **26** из экстракта лука *Allium cepa* на 65–90% ингибирует биосинтез лейкотриена TXB₂ в клетках человека в концентрациях 0.1–1.0 мг·мл⁻¹ (см.³¹). Сообщается также об идентификации в экстрактах лука тиосультфонатов **31** и солей Бунте **32**.³¹



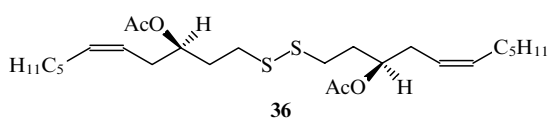
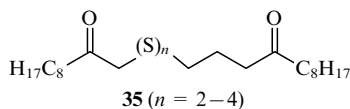
Лекарственное растение *Dysoxylum richii*, произрастающее на островах Фиджи, используется местными жителями как добавка к чаю с целью профилактики заболеваний, вызываемых патогенными микроорганизмами. Действующим началом растения оказался 2,4,5,7,9-пентагидро-2,2,9,9-тетраоксид — дикзисультфон **33**, обладающий свойствами мощного ингибитора размножения *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* и *Candida albicans*. Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) для **33** в отношении указанных микроорганизмов составляет 100, 20 и 10 мкг·диск⁻¹ соответственно.³³ Кроме того, для указанного соединения отмечается высокая противоопухолевая активность (в отношении клеток карциномы яичников человека IC₅₀ составляет 5 мкг·мл⁻¹, а в отношении аденокарциномы толстой кишки — 7.4 мкг·мл⁻¹).³² Названное растение семейства *Meliaceae* является вторым представителем этого

семейства после *Azadirachta indica*, продуцирующим серосодержащие метаболиты.

Высокой противоопухолевой активностью обладает также 2,3,5,7,9-пентаидадекан-9,9-диоксид (**34**) (IC₅₀ в отношении клеток лейкемии мышей составляет 0.62 мкг·мл⁻¹), выделенный из гриба «Шитаке» *Lentinus edodes*.³⁴

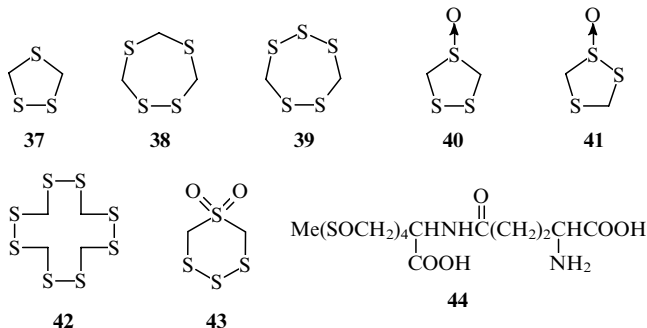


Гавайские морские водоросли *Dictyopteris plagiogramma* богаты насыщенными и ненасыщенными линейными C₁₁-углеводородами. Описано выделение кетоолигосульфидов **35** и диацетоксидисульфида **36**, которые можно рассматривать в качестве предшественников ундека-1,3,5-триенов.^{35–37}



2. Насыщенные циклические ди- и полисульфиды

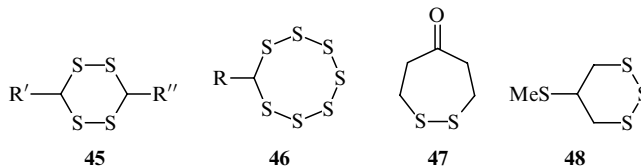
Циклические олиго- и полисульфиды **37–43** были выделены и идентифицированы как носители антибактериальной активности экстракта красных водорослей *Chondria californica*.³⁸ Указанные тиацикланы можно рассматривать как продукты конденсации формальдегида с сероводородом. Наибольшей антибиотической активностью в ряду этих соединений обладает 1,2,3,5-тетратиан-5,5-диоксид (**43**). Он ингибирует рост *Vibrio anguillarum*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella typhimurium* и *E.coli* в концентрации 10 мкг·мл⁻¹. Сульфоксиды **40** и **41**, которые могут быть получены из 1,2,4-трителиолана **37**, также обладают антибиотической активностью. 1,2,3,5,6-Пентаидадекан (**39**) идентичен так называемому лентинину, продуцируемому грибами *Lentinus edodes*. Биогенетически лентинин связан с лентининовой кислотой (**44**).³⁹ Экстракты других видов рода *Chondria* не обладают антимикробной активностью и не содержат циклических полисульфидов.



Циклические полисульфиды типа 1,2,4-трителиолана (**37**), 1,2,3,5,6-пентаидадекана (**39**), 1,2,4,5-тетратиана (**45**) и 1,2,3,4,5,6,7-гептатиокана (**46**) выделены из культуральной жидкости, продуцируемой клетками штаммов рода *Thermococcus*.⁴⁰ Изучение биологической активности этих соединений показало, что наибольшей фунгицидной активностью

обладает пентаидадекан **39** (7.8 мкг·мл⁻¹ по отношению к *Microsporum canis*). Для тиолана **37** найдена антигельминтная активность *in vitro* для *Caenorhabditis elegans*. Установлено, что алкилзамещенные полисульфиды типа **46** неустойчивы и разлагаются с выделением серы и дизамещенных циклических полисульфидов.

Насыщенные шести- и семичленные ди- и трисульфиды достаточно редки. Известен только один семичленный циклический дисульфид **47**, выделенный из водорослей *Dictyopteris plagiogramma*.³⁵ 5-Метилтио-1,2,3-третиан (**48**) выделен из зеленых водорослей *Chara globularis*.⁴¹



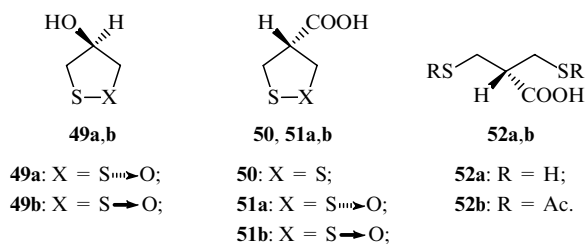
3. 1,2-Дитиоланы и их производные

Важную биологическую роль играют функционально замещенные производные 1,2-дитиолана, выделенные из животных и растительных объектов.

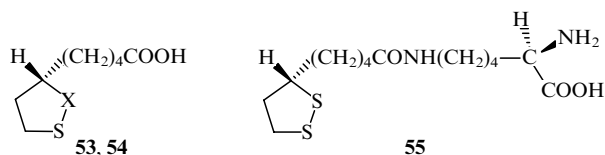
Так, из метанольного экстракта коры дерева *Brugiera conjugata* были выделены диастереоизомерные 1,2-дитиолан-1-оксиды — бругериол (**49a**) и изобругериол (**49b**), обладающие способностью регулировать рост растений.^{42, 43}

Мощным ингибитором развития растений, действующим подобно абсцизовой кислоте, является аспарагусовая (1,2-дитиолан-4-карбоновая) кислота (**50**), выделенная из молодых побегов спаржи *Asparagus officinalis* L.⁴⁴

Высокой рострегулирующей активностью обладают сульфоксиды аспарагусовой кислоты (**51a,b**), полученные экстракцией побегов спаржи метанолом.⁴⁵ Характерно, что из спаржи была выделена также дигидроаспарагусовая кислота (**52a**) и ее диацетат (**52b**). Этот факт указывает на ключевую роль аспарагусовой кислоты в биохимически важном процессе транспорта ацетильной группы, протекающего с участием ацетил-КоА.

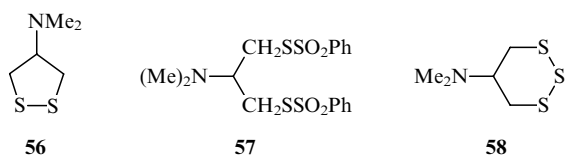


К обсуждаемому типу дисульфидов относятся липоевая кислота (**53**) и ее сульфоксид — β-липоевая кислота (**54**), — которые присутствуют как в животных, так и в растительных организмах. Липоевая кислота играет роль фактора переноса ацетильной группы, а также ростового фактора бактерий и протозойных. В ε-липоиллизине (**55**), связанном с белком, липоевая и дигидролипоевая кислоты являются коферментами пируватдегидрогеназы и α-кетоглутаратдегидрогеназы. Роль последних заключается в окислительном декарбоксилировании α-кетокислот и переносе ацетильной группы на кофермент А. Доказано также участие липоевой кислоты в тиолдисульфидных превращениях белков, окислительном фосфорилировании, а также в трансформации арахидоновой кислоты в простагландин Н.^{1, 46} Липоевая кислота участвует в первичном акте конверсии кванта света в фотосинтезе.⁴⁷ В качестве витамина Н липоевая кислота применяется для лечения болезней печени, диабета, атеросклероза и других болезней, связанных с нарушением липидного обмена.

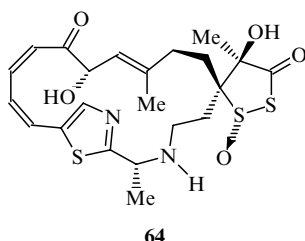
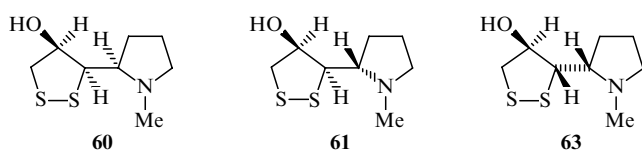
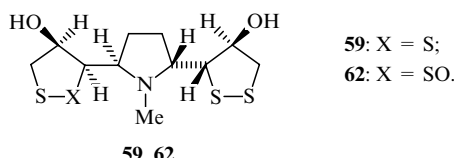


X = S (**53**), SO (**54**).

4-Диметиламино-1,2-дитиолан — нерейстокин (**56**), — выделенный из морского червя *Lumbriconereis heteropoda*, обладает уникальной инсектицидной активностью.^{48,49} Эта простая молекула послужила моделью для синтеза высокоэффективных инсектицидов.⁵⁰ Например, препарат бенсультап (**57**) проявляет высокую избирательность действия в отношении жесткокрылых.⁵¹ Он рекомендован в качестве средства для подавления развития колорадского жука и отличается тем, что безвреден в отношении полезных насекомых, пчел и рыб. Практическое применение в качестве инсектицида получил также 5-диметиламино-1,2,3-триитан (**58**).^{49, 52}



Кора бразильского дерева *Cassipourea guianensis* содержит группу алкалоидов 1,2-дитиольного типа. Главный компонент экстракта — жерардин (**59**) — является сильным фунгистатическим агентом. Высокой инсектицидной активностью обладают хинесины А, В, С и G (соединения **60–63** соответственно).^{53–55} К производным 1,2-дитиольного ряда относится так же антибиотик лейнамин (**64**), продуцируемый *Streptomyces sp.* и обладающий существенной противоопухолевой активностью.^{56, 57}



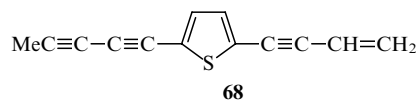
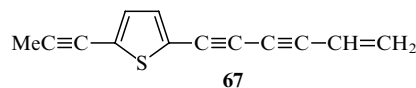
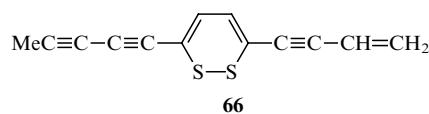
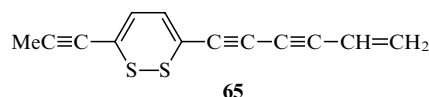
4. 1,2-Дитиины

Все большее внимание уделяется в настоящее время новому классу серосодержащих гетероциклических соединений — 1,2-дитиа-3,5-циклогексадиенам — в связи с их необычной структурой и широким спектром биологической активности. Так, весьма перспективны в качестве противовирусных и антибактериальных средств ацетиленовые производные 1,2-дитиа-3,5-циклогексадиена. Окрашенные в красный цвет тиарубрины А (**65**) и В (**66**) продуцируются целым рядом растений, используемых в качестве лекарственных средств

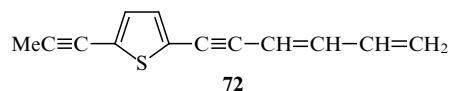
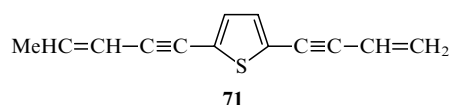
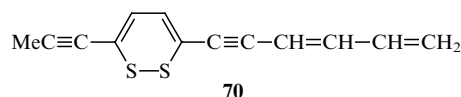
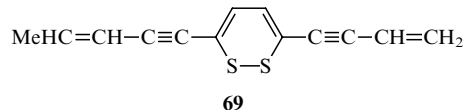
народами стран Африки. Например, листья африканского растения *Aspilia africana*, содержащие тиарубрины А и В, служат лечебным средством при абдоминальных инфекциях. Замечено, что листья этого растения жуют шимпанзе.⁵⁸ 3-(5-Гексен-1,3-диинил)-6-(1-пропинил)-1,2-дитиин (**65**) обладает антивирусной, фунгицидной и антибактериальной активностью (в концентрации 10^{-7} мг·мл⁻¹ он подавляет рост *Candida albicans* на уровне препарата фунизена).⁵⁹

Из других источников тиарубринов следует назвать растения *Aspilia mossambicensis*, *A. plurisetta*,⁶⁰ *Ambrosia artemisiifolia*,⁶¹ *Pegolettia senegalensis*,⁶² *Wedelia hookeriana*,⁶³ *Schkhuria multiflora*,⁶⁴ *S. senecioides*,⁶⁵ *Chaenactis douglasii*, *Eriophyllum lanatum*⁶⁶ и *Eriophyllum caespitosum*.^{65, 67}

Характерно, что тиарубрины присутствуют в растениях вместе с соответствующими тиофенами **67** и **68**.⁶⁸



Ряд растений семейства *Compositae* продуцируют дигидротиарубрины (**69**, **70**) и генетически с ними связанные тиофены **71** и **72**. Например, дитиин **69** выделен из *Picradeniopsis woodhousei*,⁶⁹ *Lasthenia*,⁷⁰ *Ogedaea boliviana*,⁷¹ а 2,5-дизамещенный тиофен **72** содержится в растении *Melampodium divaricatum*.⁷²



3-Винил-3,4-дигидро-1,2-дитиин (**14**), выделенный из чеснока, идентифицирован также в числе веществ, определяющих запахи приготовленной спаржи.⁷³

По химии производных 1,2-дитиана опубликован обзор⁷⁴.

5. Ди- и полисульфиды, включающие ароматические или гетероароматические заместители

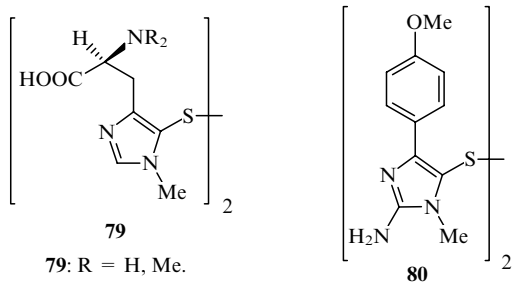
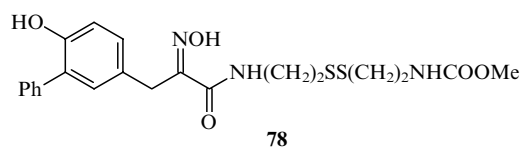
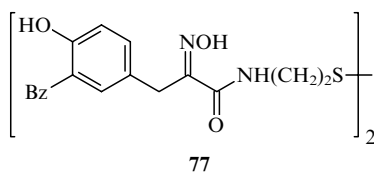
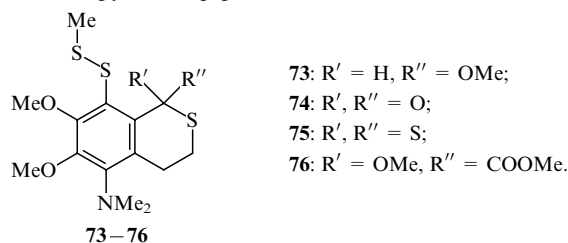
Биологической активностью обладают ди- и полисульфиды с функционализированным ароматическим или гетероциклическим (имидазольным, тиазольным) фрагментом. Выделены соединения, в которых указанные фрагменты либо связаны между собой S—S-связями, либо содержат замести-

тель с терминальной или циклической дитиоалкильной группой.

Так, поликарпамины А–D (соединения 73–76), выделенные из асцидий *Polycarpa aurata*, проявляют высокую ингибирующую активность *in vitro* в отношении *Candida albicans* и *Saccharomyces cerevisiae*.⁷⁵ Губки *Psammaphysilla purpurea* содержат псаммопины А (77) и D (78), подавляющие развитие грамположительных бактерий — *Staphylococcus aureus* и *Trychophyton mentagrophytes*.⁷⁶

Необычные аминокислоты 79 выделены из морской звезды *Astropecten latespinatus*. Они проявляют цитотоксическую активность по отношению к КВ-клеткам (IC_{50} составляет $3 \cdot 10^{-6}$ мг · мл⁻¹).⁷⁷

Недавно из метанольного экстракта асцидий *Polycarpa aurata* был выделен дисульфид — поликарпин (80). В концентрации 0.19 мкмоль · л⁻¹ последний ингибирует фермент инозинмонофосфатдегидрогеназу. Тот факт, что ингибирование может быть снято добавлением избытка дитиотреита свидетельствует о взаимодействии алкалоида 80 с сульфгидрильными группами фермента.⁷⁸



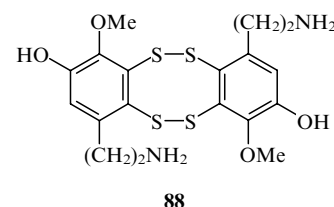
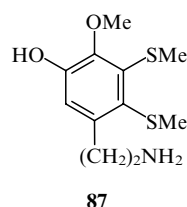
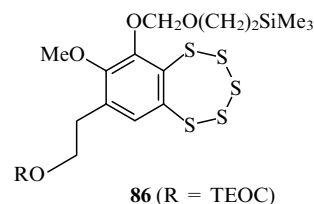
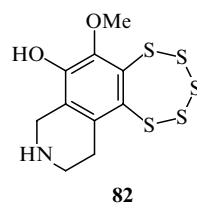
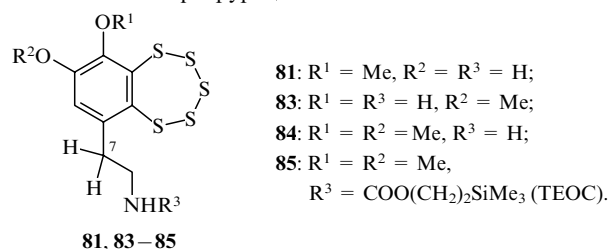
Оболочники *Lissoclinum perforatum*, обитающие у берегов северной Англии, содержат 6,7-бензо-1,2,3,4,5-пентатиопаны — лиссоклинотоксины А (81) и В (82) и изолиссоклинотоксин А (83).^{79,80} Лиссоклинотоксин А (81) — мощный противомикробный агент. Его активность в отношении *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis* и *Citrobacter sp.* (МИК 0.08–0.6 мкг · кг⁻¹) существенно превышает активность цефалоспоринового антибиотика цефотаксима. Достаточно высокую активность он проявляет также против *E. coli*, *Salmonella sp.*, *Proteus sp.* и *Pseudomonas aeruginosa*. Лиссоклинотоксины А и В подавляют ихтиопатогенные штаммы *Aeromonas salmonicida* 643 и *Vibrio anguillarum* 5536.

Лиссоклинотоксин А имеет довольно высокую активность относительно возбудителя малярии *Plasmodium falciparum*, устойчивого к таким антималярийным препаратам,

как мефлохин, галофантрин, хлорохин. Примечательна способность лиссоклинотоксина А ингибировать рост клеток лейкемии L 1210 в концентрации 1 мкг · мл⁻¹. Лиссоклинотоксин А проявляет цитотоксические свойства, подавляя деление клеток в тесте «sea-urchin».⁸⁰

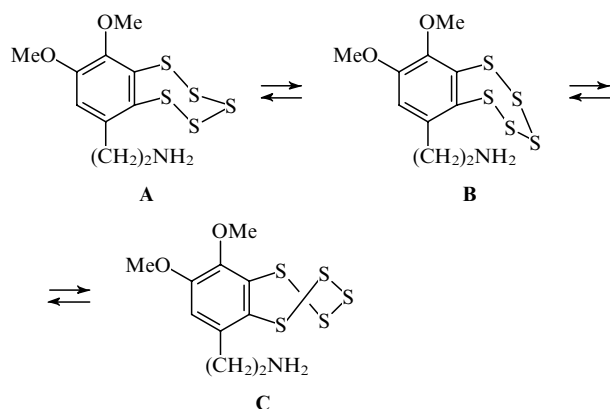
Другое производное бензопентатиопина — варацин (84), обладающий противогрибковой активностью в отношении *Candida albicans* был выделен из тропических асцидий *Lissoclinum vareau*. Из этих растений были выделены также лиссоклинотоксины С (87) и D (88), генетически связанные с лиссоклинотоксином А.⁸¹ Эти молекулы не являются диастереотопными. Лиссоклинотоксин D, являющийся димерным производным лиссоклинотоксина С, обладает фунгицидной активностью по отношению к *Candida albicans* на уровне лиссоклинотоксина А, в то время как лиссоклинотоксин D не активен.

Варацин является также ингибитором развития клеток человеческого рака линии НСТ-116 (IC_{90} 0.05 мкг · мл⁻¹).⁸¹ Противоопухолевая активность варацина в 100 раз превышает активность 5-фторурацила.

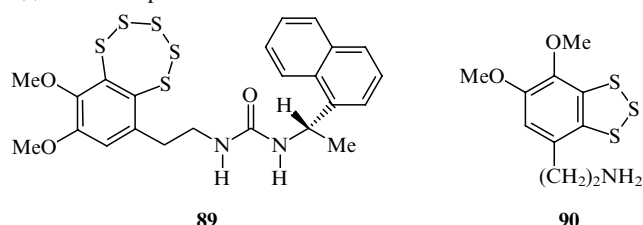


В результате анализа спектров ЯМР ¹H соединений 81, 84 и их производных, был сделан вывод о хиральности этих молекул. В частности, была обнаружена диастереотопность протонов С(7)-метиленовой группы в спектре N-триметилсилэтоксикарбонилварацина (N-ТЕОС-варацина) (85)⁸² и лиссоклинотоксина А (81).⁸³ В соединении 86 диастереотопными являются протоны триметилсилэтоксиметильной группировки.

Интерконверсия системы бензопентатиопина проходит при повышенной температуре. Так, барьер инверсии в молекуле лиссоклинотоксина А составляет 29 ккал · моль⁻¹ (см.⁸³). Расчеты по методу молекулярной механики свидетельствуют о предпочтительности для соединения 84 конформации «кресла» А как наиболее энергетически выгодной. Второй по стабильности конформацией (на 8.7 ккал · моль⁻¹ более энергонасыщенной, чем А) является «твист»-конформация С. Переход из конформаций А в С осуществляется через конформацию В, энергия которой на 34 ккал · моль⁻¹ превосходит энергию конформации А.

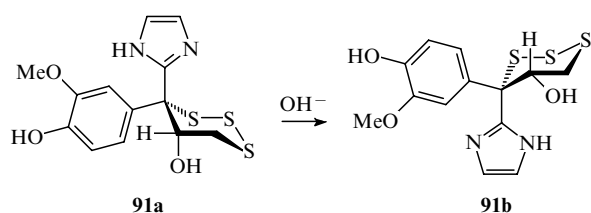


Спектр ЯМР ^1H одного из производных варацина — соединения **89** — содержит удвоенные сигналы протона бензольного кольца и обеих метоксигрупп. Этот факт свидетельствует о наличии двух стереоизомеров. В результате кристаллизации удалось получить образец, обогащенный одним изомером на 75%.

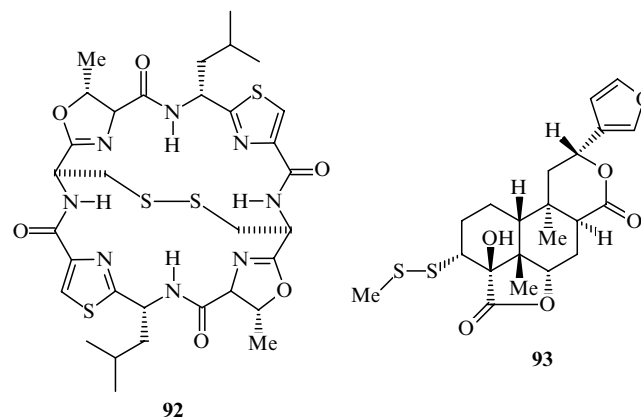


Из тропических асцидий *Lissoclinum perforatum* выделено производное бензотритиана **90**, проявляющее фунгицидную и антимикробную активность по отношению к различным грамположительным и грамотрицательным бактериям (МИК $0.1\text{--}0.6\text{ мкг}\cdot\text{мл}^{-1}$), а также к грибам *Candida albicans* ($40\text{ мкг}\cdot\text{мл}^{-1}$) и *Trichophyton mentagrophytes* ($20\text{ мкг}\cdot\text{мл}^{-1}$).⁷⁹

Асцидии *Aplidium pliciferum* содержат трисульфид **91a**, обладающий антимикробной, противоопухолевой и цитотоксической активностью.⁸⁴ В щелочной среде происходит инверсия серосодержащего цикла с образованием более устойчивого диастереоизомера **91b** с обратной конфигурацией хирального атома углерода. С использованием методов ЯМР и молекулярной механики установлено, что в эписмере **91b** тритиановый цикл имеет конформацию «кресла», в котором гидроксильная группа занимает экваториальное положение, а имидазольный цикл — аксиальное. Из анализа спектров ЯМР тритиановому циклу природного изомера **91a** приписана конформация кресла с аксиальным положением гидроксильной группы. Молекулярное моделирование дает альтернативное объяснение этому явлению: предполагается быстрая интерконверсия двух возможных конформаций кресла. Оба стереоизомера обладают высокой биологической активностью: IC_{50} цитотоксического действия изомеров **91a** и **91b** по отношению к клеткам лейкемии P388 составляет 13 и $12\text{ мкг}\cdot\text{мл}^{-1}$ соответственно.⁸⁴



Циклопептид ультияцикламид (**92**), молекулы которого построены из двух аминокислот необычного типа, продуцируется асцидиями *Lissoclinum patella*. Сообщается, что соединение **92** обладает мощной цитотоксической активностью и подавляет рост клеток лейкемии L1210 в концентрации $0.35\text{ мкг}\cdot\text{мл}^{-1}$, а клеток рака человека линии CEM — в концентрации $0.012\text{ мкг}\cdot\text{мл}^{-1}$ (см.^{85–87}).



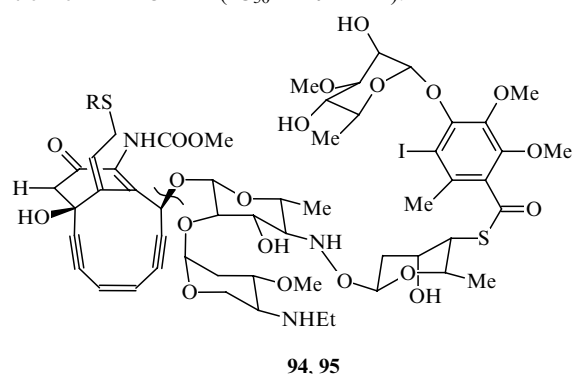
Терпеноидный дисульфид мениспермацид (**93**) выделен из растения *Tinospora malabarica* семейства *Menispermaceae*.⁸⁸ Данное соединение является первым представителем серосодержащих терпеноидов клероданового ряда.

6. Антибиотики, содержащие эндиновый фрагмент

В последнее время большой интерес вызывают новые антибиотики, агликоном которых является кетотрисульфид, имеющий скелет бицикло[7.3.1]тридека-5-ен-3,7-диина.

Так, калихемицин γ_1 (**94**), продуцируемый культурой *Micromonospora echinospora*, обладает экстраординарной противоопухолевой активностью, в 4000 раз превышающей эффект одного из лучших современных канцеростатиков — адриамицина.^{89–95}

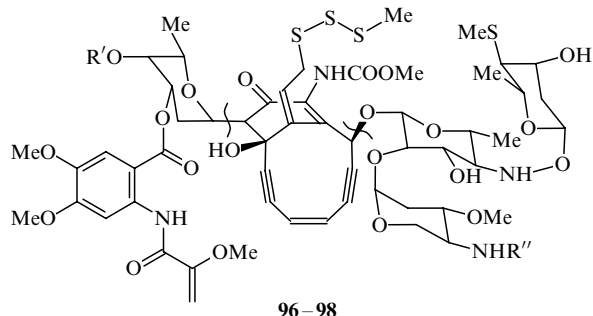
Противоопухолевая и цитотоксическая активность калихемицина γ_1 и его синтетического аналога калихемицина θ_1 (**95**)⁹⁵ изучена на большом числе клеток, начиная от относительно устойчивых клеток меланомы линии SK-MEL 28 ($\text{IC}_{50} = 1.6 \cdot 10^{-9}\text{ M}$) до высокочувствительных клеток лейкемии MOLT-4 ($\text{IC}_{50} = 10^{-12}\text{ M}$).



R = SMe (**94**), Ac (**95**).

Мощными канцеростатиками являются также эсперамицины A_1 , A_2 и A_{1b} (соединения **96–98**).^{96–98} Это поистине удивительные молекулы. Так, углеводные фрагменты этих молекул включают редкие тио- и аminosахара, связанные уникальными гидроксиламиновыми связями, необычны

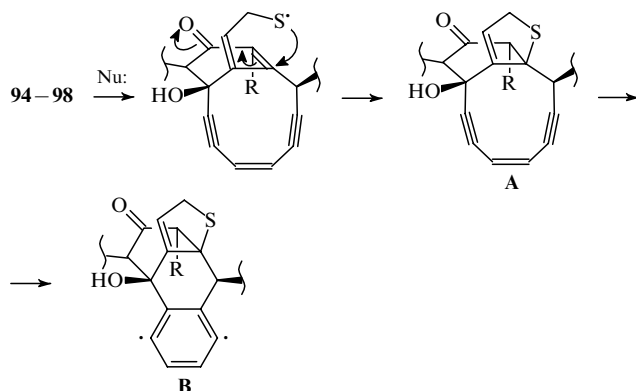
также заместители у фрагмента бензойной кислоты. Структура углеводного скелета и агликона антибиотиков **96–98** не имеет аналогов в химии природных соединений.



96: $R' = H, R'' = Pr^t$; **97:** $R' = Ac, R'' = Bu^t$; **98:** $R' = H, R'' = Et$.

Механизм противоракового действия эндиновых антибиотиков предусматривает активное участие трисульфидного фрагмента. На первой стадии эндиновая система образует ассоциаты с двухтяжевой ДНК. При этом комплексообразование происходит преимущественно с участками ДНК, богатыми пиримидиновыми основаниями. Методом ЯМР 1H было доказано, что образуется комплекс состава 1:1 с участием дуплекса, содержащим фрагмент А-С-С-Т, а также комплекс состава 1:1 с фрагментом Т-Т-Т-Т. Полагают, что координация с пиримидинсодержащими фрагментами конформационно более выгодна, чем с пуриновыми фрагментами.⁹⁹

Важная роль в связывании с ДНК отводится боковой цепи эндиновых антибиотиков **94–98**. Испытание шести моделей комплексообразования калихемицина привело к выводу, что более предпочтительной является модель, предусматривающая связывание рамнозы, тиобензойной кислоты и тиосахара с участком ДНК 5'-Т-С-С-Т/3'-А-Г-Г-А.^{100, 101} Расщепление трисульфидного фрагмента является решающим для стадии конъюгированного присоединения тиольного остатка по анти-Бредтовскому правилу. После биовосстановления с образованием дигидротииофенового интермедиата **A** берет старт ключевая реакция циклизации по Бергману, сопровождающаяся эндиин-диильным превращением **A** → **B**. Дииль **B** является агентом расщепления ДНК, которое начинается с отщепления водорода от 2-дезоксирибозного остатка.^{102, 103} Механизм активации калихемицина θ_1 (**95**) отличается тем, что в качестве активатора используется кислород-, серо- или азотсодержащий нуклеофил, тогда как эндины **94, 96–98** активируются тиолами.⁹⁵ Проблема комплексообразования калихемицина γ_1 обсуждается также в работе¹⁰⁴, в которой содержится подробная библиография по этому вопросу.

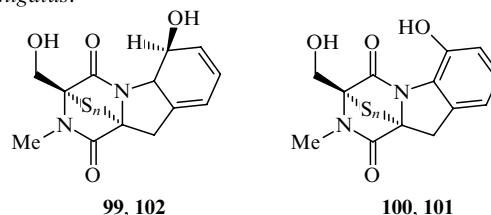


$R = NHCOOMe$.

7. Серосодержащие пиперазиндионы

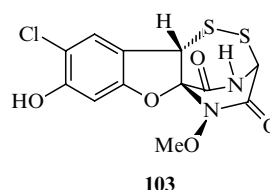
Остановимся на характеристике метаболитов грибов, содержащих в структуре фрагмент политиаипиперазиндиона. Химия и токсикология этих соединений рассмотрена в обзорах^{105, 106}.

Глиотоксин (**99**), продуцируемый *Aspergillus fumigatus*, *Gliocladium fimbriatum* и *Penicillium terlikowski*, высокотоксичен для теплокровных.^{107–109} Из продуктов метаболизма гриба *Pithomyces chartarum* выделен дегидроглиотоксин (**100**) и соответствующий ему трисульфид (**101**).^{110, 111} Тетрасульфид (**102**), получивший название глиотоксин G, идентифицирован как минорный метаболит в *Aspergillus fumigatus*.^{109, 112}

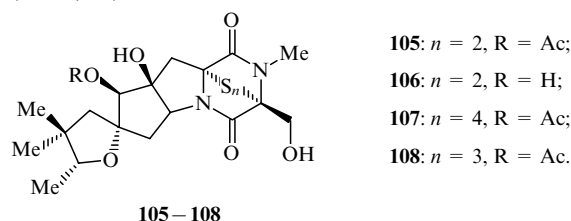


$n = 2$ (**99, 100**), 3 (**101**), 4 (**102**).

Гриб *Aspergillus tamari* продуцирует метаболит хлорфенольного типа — аспихлорин (**103**).^{113, 114} Аспихлорин обладает высокой активностью *in vitro* против грамположительных бактерий и грибов ($IC_{50} = 0.1 - 50 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$), но в отличие от эпидитиапиперазин-2,5-дионов (**99–102**) обладает лишь незначительной фунгицидной и антивирусной активностью.¹¹⁵ Указанные различия в биологической активности могут быть связаны с разницей в напряжении циклов в [2.2.2]-бициклических системах типа **99, 100** и цикла в [3.2.2]-бициклической системе, содержащейся в **103**. Глиотоксины (**99–102**) и аспихлорин (**103**) обладают сильным иммуносупрессорным действием (ингибирование фагоцитоза).¹¹⁶



Фитопатоген *Phoma lingam*, поражающий рапс и капусту, продуцирует несколько токсинов. Один из них — фомалиразин (**104**) — продуцируется только упомянутым грибом. Два других — сиродесмины PL (**105**) и H (**106**) — являются метаболитами грибов *Phoma lingam* и *Sirodesmium diversum*.^{117, 118} Последний продуцирует также сиродесмины В (**107**) и С (**108**).



105: $n = 2, R = Ac$;

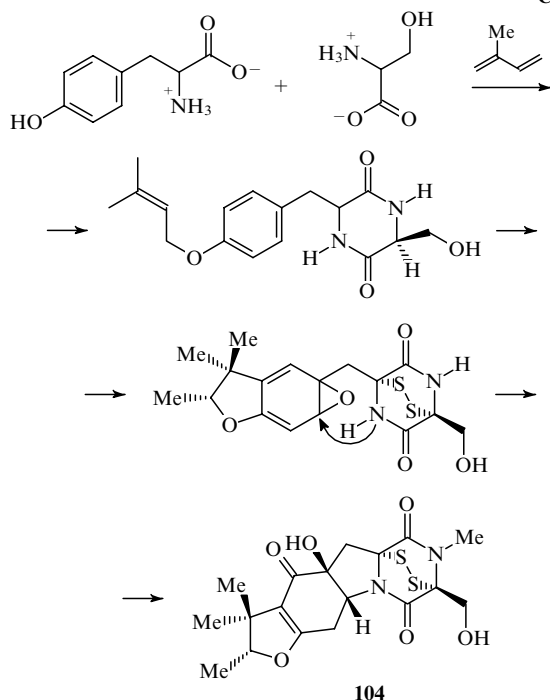
106: $n = 2, R = H$;

107: $n = 4, R = Ac$;

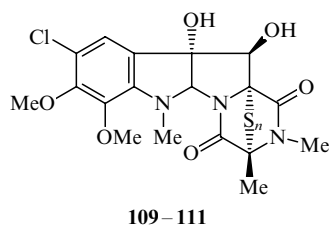
108: $n = 3, R = Ac$.

Сиродесмины обладают противовирусной активностью (установлено на моделях вирусов *Vaccinia*, *Herpes* и болезни Ньюкасл).¹¹⁹ Предшественником сиродесминов является фомалиразин. Путь его биосинтеза, начиная с тирозина и серина, с участием изопрена, показан на схеме 2.¹¹⁸

Схема 2

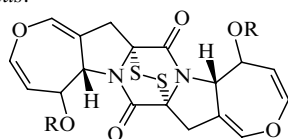


Спори́десмины А, Е, G (**109–111**), выделенные из культуры гриба *Phthomyces chaptarium*, обладают выраженной антибиотической активностью.^{108, 111, 120}



$n = 2$ (**109**), 3 (**110**), 4 (**111**).

В числе метаболитов гриба *Arachniotus aureus* найдены дитиапиперазиндион аранотин (**112**) и его диацетат **113**, проявляющие противовирусное действие *in vitro* и *in vivo*.^{121, 122} Последнее соединение продуцируется также *Aspergillus*.¹²³

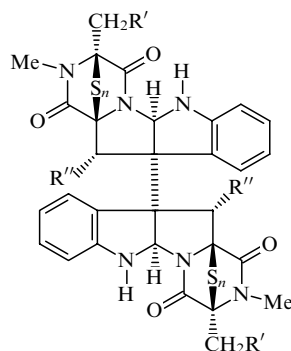


$R = H$ (**112**), Ac (**113**).

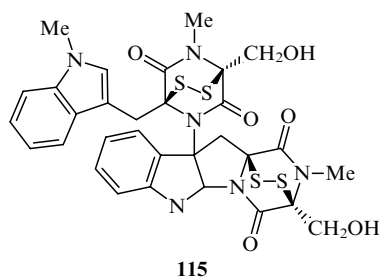
Продуктами метаболизма грибов *Chaetomium minutum* и *Ch. cochliodes* являются хетоцин (**114**)¹⁰⁸ и хетомин (**115**).¹²⁴ Последний высокотоксичен в отношении теплокровных. Для хетоцина установлена высокая антибактериальная (величина МИК для **114** в отношении *Staphylococcus aureus* составляет $0.01–0.001 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}$) и цитотоксическая активность (в отношении опухоли Р-815 величина IC_{50} составляет $0.038 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}$).

Грибы *Verticillium* продуцируют антибиотики вертициллины А–С (**116–118**), способные подавлять грамположительные и грамотрицательные бактерии, а также ингибировать развитие некоторых грибов и раковых клеток^{125, 126} (цитотоксический эффект (ED_{50}) для соединений **116** и **117** по отношению к клеткам HeLa составляет $0.2 \text{ мкг} \cdot \text{мл}^{-1}$). Инте-

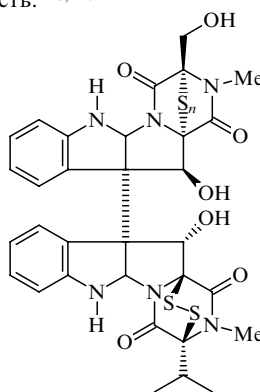
ресно отметить, что политиапиперазиндионы **114–118** не обладают антивирусной активностью.¹²⁷



114: $R' = OH, R'' = H, n = 2$;
116: $R' = H, R'' = OH, n = 2$;
117: $R' = R'' = OH, n = 4$;
118: $R' = R'' = OH, n = 3$.



Недавно установлено строение лептозинов А–С (**119–121**) — вторичных метаболитов грибов штамма *Leptosphaeria sp.*, выделенных из морских водорослей *Sargassum forfile*. Отмечается их высокая противоопухолевая активность.^{128, 129}



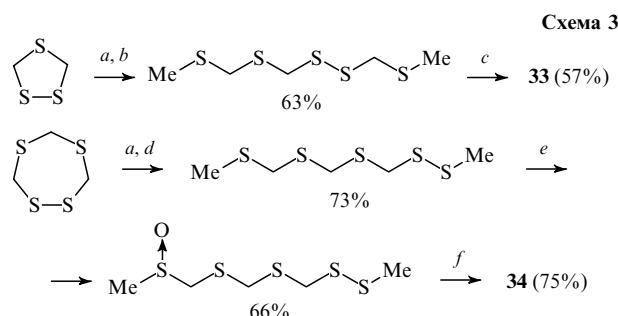
$n = 2$ (**119**), 3 (**120**), 4 (**121**).

III. Синтез природных ди- и полисульфидов и их аналогов

Как видно из приведенных выше данных, полисульфиды природного происхождения представляют интерес вследствие их необычных структур и примечательной физиологической активности. Последний факт стимулировал работы по полному синтезу указанных соединений и их структурных аналогов.

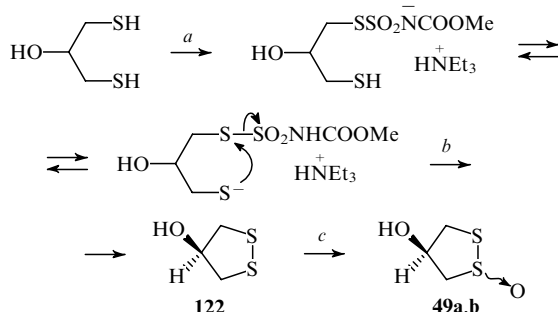
Синтез биологически активных линейных полисульфидов — 2,4,5,7,9-пентаидакан-2,2,9,9-тетраоксида (**33**), 2,3,5,7,9-пентаидакан-9,9-диоксида (**34**), а также 2,4,5,7-тетраидакан-2,2-диоксида, выделенного из растения *Tulbaghia violacea*,¹³⁰ — осуществлен исходя из 1,2,4-третиолана (**37**), 1,2,4,6-тетратиопана (**38**) и 2,4,5,7-тетратиооктана соответственно. Ключевой стадией в синтезе оксидов **33** и **34** является нуклеофильное расщепление соответствующих политиацклянов под действием MeLi, улавливание образующихся тиолат-ионов электрофилами и последующее

региоспецифичное окисление промежуточных пента- или тетрасульфидов с использованием KMnO_4 в смеси с $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ или FeCl_3 с целью предотвращения расщепления продукта основанием, образующимся в процессе окисления.¹³¹ Синтез полисульфидов **33** и **34** приведен на схеме 3.



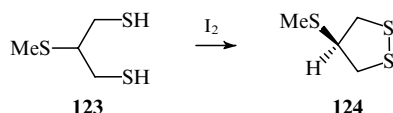
a) MeLi ; b) $\text{MeSCH}_2\text{SSO}_2\text{Me}$; c) KMnO_4 , $\text{Zn}(\text{OAc})_2$, MgSO_4 , Me_2CO ; d) $\text{MeSCH}_2\text{SSO}_2\text{Me}$; e) H_2O_2 , AcOH ; f) KMnO_4 , MgSO_4 , Me_2CO .

Большое внимание уделяется синтезу природных производных 1,2-дителиолана. Ключевая проблема в синтезе указанных соединений — получение дителиоанового цикла. С этой целью использовались реакции производных 1,3-диолов, дитиолов, дитиозидов и дигалогенидов с дисульфидом натрия, тиомочевинной, тиоуксусной кислотой или α -толуолтиолом. Описано⁴³ использование гидроксида (*N*-метоксикарбонилсульфамоил)триэтиламмония для создания дисульфидной связи. Взаимодействие последнего с 1,3-димеркаптопропан-2-олом дает 4-гидрокси-1,2-дителиолан (**122**), окисление которого пероксидом водорода приводит к смеси диастереоизомерных сульфоксидов **49a,b** в соотношении 4 : 1.



a) $\text{Et}_3\text{NSO}_2\text{NCOOMe}$, CHCl_3 , 20°C ; b) 0.5 N NaOH ; c) H_2O_2 , CHCl_3 , MeCN , 20°C , 48 ч.

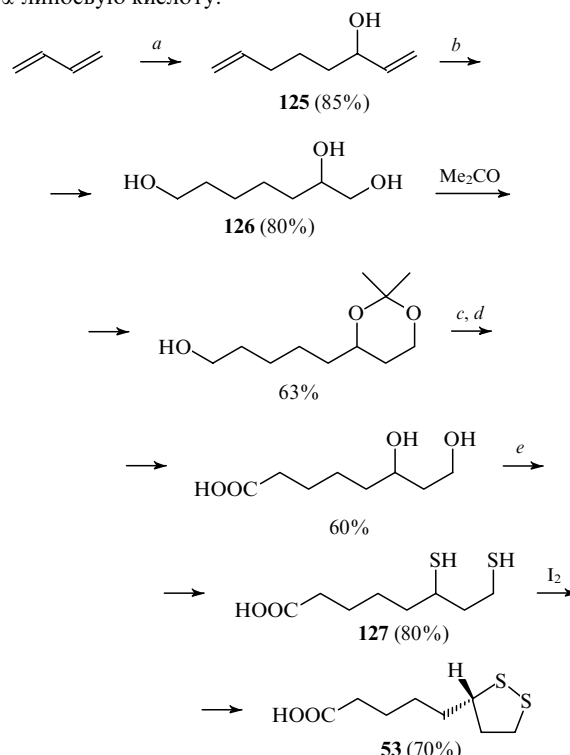
Прямое иодное окисление 2-метилтиопропан-1,3-дителиола (**123**) использовано в синтезе 4-метилтио-1,2-дителиола (**124**) (выход 78%). Последний был выделен вместе с тритианом **48** из зеленых водорослей *Chara globularis*.⁴¹



Интересно отметить, что при реакции дителиола **123** с SCl_2 образуется смесь циклических сульфидов **124** и **48** в соотношении 1 : 1.¹³²

Основной проблемой в синтезе липоевой кислоты (**53**) и ее производных является введение боковой цепи. Простой синтез с использованием 1,7-октадиен-3-ола (**125**) — продукта теломеризации бутадиена с водой¹³³ под действием комплексов палладия — описан в работе¹³⁴. Гидроборирование октадиенола **125** под действием борана приводит к триолу **126**, изопропилиденовая защита 1,3-диольной груп-

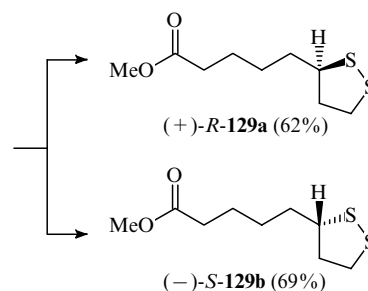
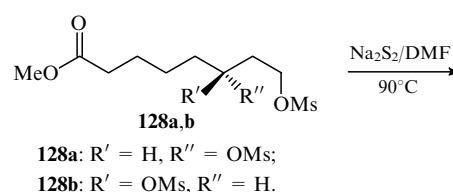
пировки, окисление свободной концевой гидроксильной группы при атоме C(8) реагентом Джонса, метилирование, снятие защиты и взаимодействие с тиомочевинной приводят к дителиолу **127**, иодным окислением которого получают *dl*- α -липоевую кислоту.



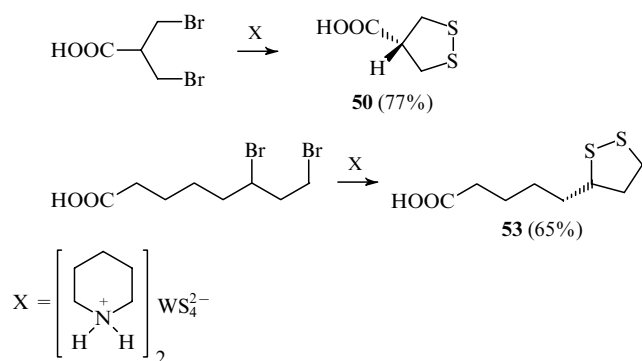
a) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, H_2O , KOH ; b) B_2H_6 , THF , H_2O_2 – NaOH ;

c) CrO_3 – H_2SO_4 , CH_2N_2 ; d) H_2SO_4 – MeOH ; e) $(\text{NH}_4)_2\text{CS}$ – 57%-ная HI – NaOH .

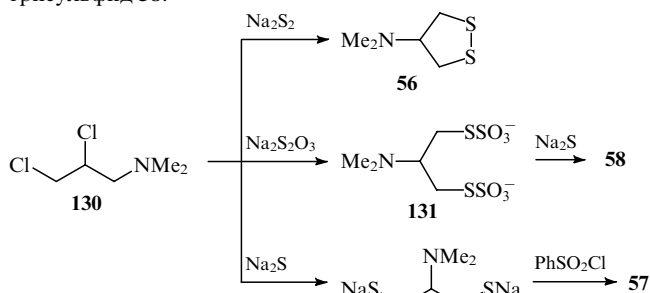
Чаще для синтеза 1,2-дителиолов используют нуклеофильное замещение в соответствующих 1,3-дигалогенидах или 1,3-дисульфонатах. Например, метиловые эфиры (+)-*R*- и (–)-*S*-липоевых кислот **129a,b** синтезированы взаимодействием димезилатов **128a** или **128b** с дисульфидом натрия.¹³⁵



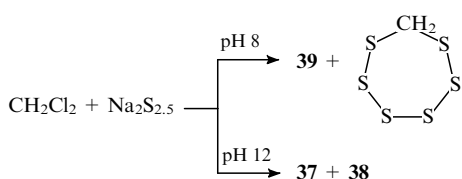
Хорошие результаты в синтезе циклических дисульфидов дает использование пиперидинийтетрагивольфрамата (X).¹³⁶ Последний взаимодействует с рядом дигалогенидов с образованием соответствующих дисульфидов с хорошим выходом и в мягких условиях (25 – 40°C , 4–5 ч, ДМФА). Этот метод использован в синтезе (+)-липоевой кислоты (**53**) и аспарагусовой кислоты (**50**).



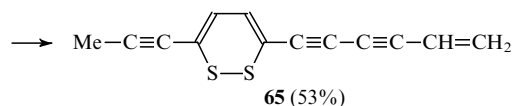
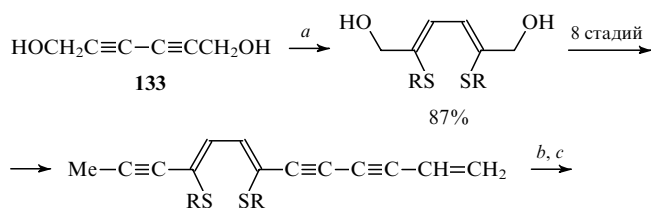
Синтезы нериостоксина (**56**) и его аналогов, используемых в качестве инсектицидов, имеют некоторую специфику. Исходным соединением является дигалогенамин **130**, получаемый хлорированием аллилдиметиламина. Под действием серосодержащих нуклеофилов амин **130** через промежуточный сульфониевый ион перегруппировывается в производные 1,3-дитиозамещенных 2-диметиламинопропанов. Реакция дигалогенамина **130** с Na_2S_2 приводит непосредственно к нериостоксину (**56**)¹³⁷, тогда как взаимодействие с Na_2S , а затем с бензолсульфохлоридом дает бенсультап (**57**).¹³⁸ Если на 1-диметиламино-2,3-дихлорпропан (**130**) подействовать тиосульфатом натрия, образуется соединение **131**, которое после обработки Na_2S превращается в трисульфид **58**.⁴⁹



Нуклеофильное замещение положено в основу синтеза пентасульфида лентионина (**39**), трисульфида **37** и тетрасульфида **38** из легкодоступных CH_2Cl_2 и $\text{Na}_2\text{S}_{2.5}$.¹³⁹



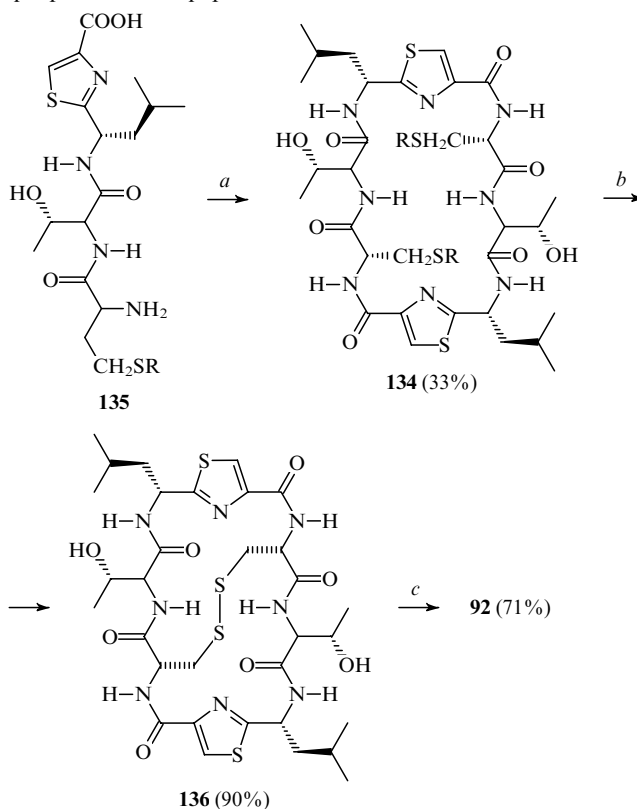
Синтез тиарубрина А (**65**) из 2,4-гексадин-1,6-диола (**133**) включает 12 стадий. Примечательно использование 2-(триметилсилил)этантола в качестве защитной группы при получении 1,2-дитиинового цикла.⁵⁸



$\text{R} = \text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2$.

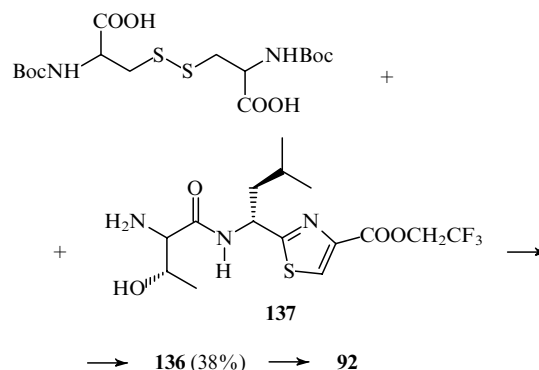
a) $\text{Me}_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{SH}$, $\text{KOH} - \text{DMF}$, 20°C ; b) Bu_4NF , молек. сита $3\text{ \AA}$;
c) I_2 , 20°C , 30 мин.

Образование дисульфидной связи окислением дитиолов или их производных иодом использовано в синтезах метаболитов сложного строения. Так, в синтезе ультиацкламида (**92**) окислению иодом подвергается *S*-ацетамидометильное производное **134**, которое образуется при циклодимеризации соответствующего *S*-ацетамидометилтрипептида **135** под действием дифенилфосфорида (DPPA) и триэтиламина.¹⁴⁰ Оксазольный цикл в молекуле **92** создают обработкой промежуточного дисульфида **136** избытком тионилхлорида. Описанный синтез цитотоксина **92** не уступает по суммарному выходу и числу стадий способу его синтеза с использованием двойной циклизации цистина с 2,2,2-трифторэтиловым эфиром **137**.¹⁴¹

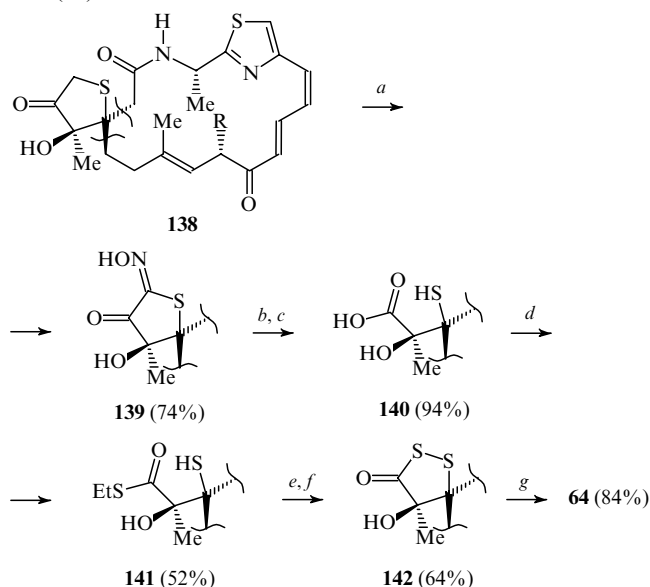


$\text{R} = \text{CH}_2\text{NHCOMe}$.

a) DPPA – Et_3N , DMF; b) I_2 , MeOH; c) SOCl_2 , 0°C , 17 ч.



В работе¹⁴² предложен оригинальный метод введения 1,2-дителиан-3-онового фрагмента в спиросочленение с 18-членным лактамом, содержащим тиазольный цикл. Нитрозирование тилоанона **138** дает оксим **139**, защита кетогруппы диенонового фрагмента молекулы *O*-метилгидроксиламином и последующая бекмановская перегруппировка под действием 2,6-диметилбензоилхлорида приводит к меркаптокислоте **140**, которую превращают в тиоэфир **141**. После обработки последнего гидросульфидом натрия и иодом с последующим снятием защиты проводят циклизацию, приводящую к образованию *S*-деоксилейнамицина (**142**), который стереоселективно окисляют в (+)-лейнамицин (**64**).

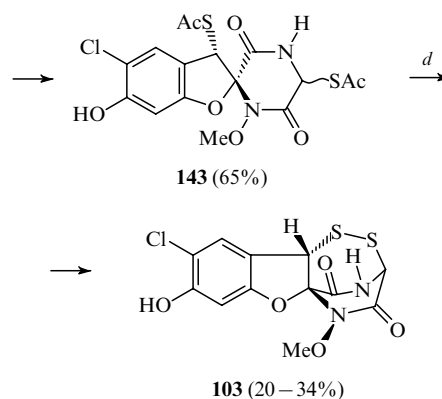
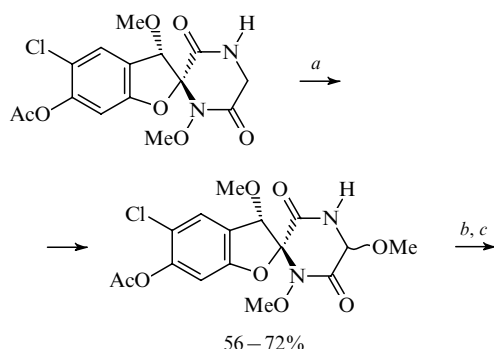


R = OCH₂OMe.

- a*) AmⁱONO, NaOMe, 23°C, 1.5 ч; *b*) MeONH₂·HCl, Py;
c) 2,6-Me₂C₆H₃COCl, Py; *d*) EtSH, THF, 20°C, 20 мин; *e*) NaSH, THF, I₂, 10 мин; *f*) 33%-ный HCHO, 3 N HCl, Me₂CO;
g) 3-ClC₆H₄CO₃H, THF, 0°C, 45 мин.

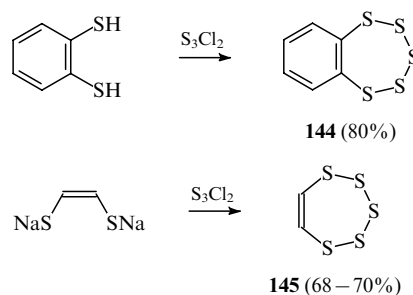
Полный синтез дисульфидного антибиотика аспирохлорина (**103**) из 4-хлоррезорцина состоит из 14 стадий. Весьма примечательны завершающие стадии, представленные на схеме 4. Метоксигруппу вводят в пиперазиндионовый цикл действием *трет*-бутилгипохлорита в метаноле в присутствии метилата натрия. Далее следует замещение двух метоксигрупп на ацетилтиогруппы под действием тиоуксусной кислоты в присутствии эфира трехфтористого бора. И, наконец, замыкание дисульфидного мостика проводят действием на дитиоацетат **143** *O*-метилгидроксиламина и камфорсульфокислоты.¹¹⁴

Схема 4

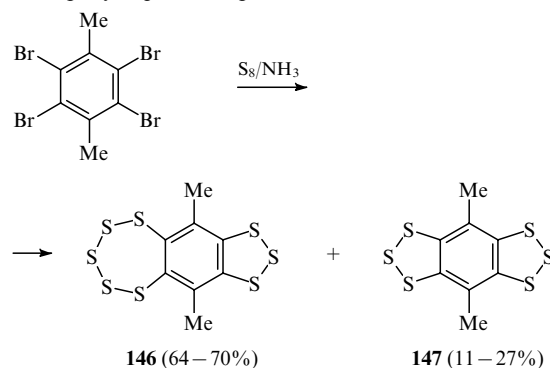


- a*) Bu^tOCl, NaOMe; *b*) NaOEt – EtOH; *c*) AcSH, BF₃·Et₂O;
d) MeONH₂, d-камфорсульфокислота, THF, 23°C.

В литературе уделено существенное внимание синтезу бензопентатиепина **144** и его аналога **145**. Бензопентатиепин образуется с выходом до 80% при действии S₃Cl₂ на 1,2-димеркаптобензол в эфире.^{143, 144} Аналогично получают пентатиепин **145**.

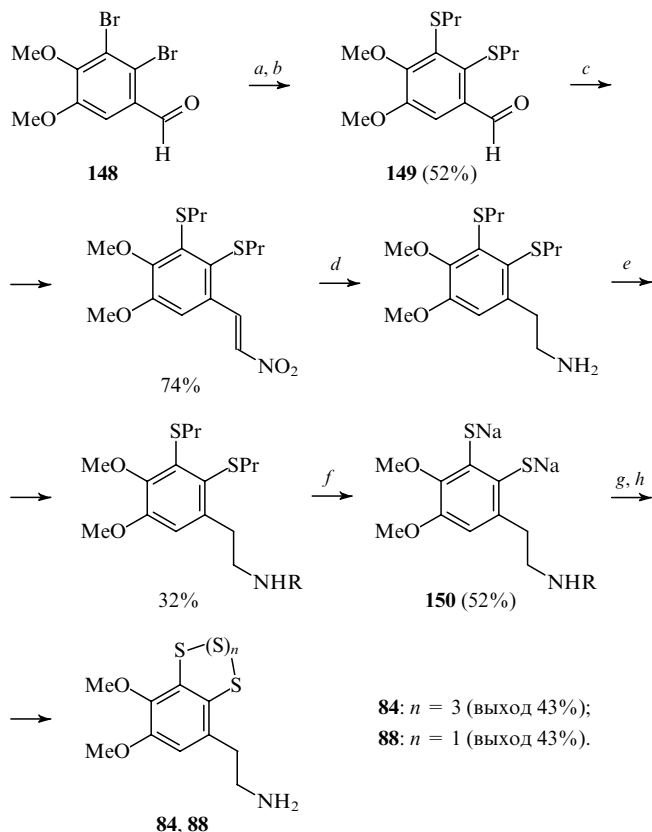


Интересный метод введения пентатиепинового фрагмента, предложенный в работе¹⁴⁵, основан на реакции ароматических орто-дигалогенидов с серой в жидком аммиаке. При этом кроме основного продукта реакции **146** образуются трисульфидные производные **147**.



Интерес к синтезу варацина (**84**) и лиссоклинотоксинов (**81–83**) объясняется прежде всего их биологической активностью. Описаны схемы полного синтеза варацина (**84**) и изолиссоклинотоксина (**83**) из ванилина, предусматривающие получение пентасульфидного фрагмента из *o*-димеркаптобензолов. Согласно данным¹⁴⁶, обработка 2,3-дигидровератрового альдегида **148**, полученного из ванилина, пропилмеркаптитом меди приводит (после метилирования гидроксигрупп, образующихся при частичном деметилировании метоксигрупп) к дипропилтиопроизводному **149**. Далее следуют стадии взаимодействия **149** с нитрометаном, восстановления нитрогруппы действием алюмогидрида лития и защиты полученной аминогруппы. Расщепление тиоэфирных групп обработкой натрием в аммиаке и реакция натриевых солей дитиола **150** с S₂Cl₂

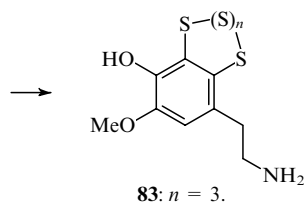
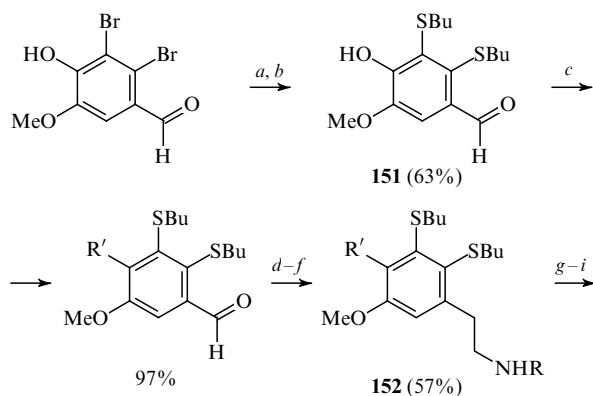
приводит к смеси бензотритиола **88** и бензопентатиопина **84** с общим выходом 86%. Заключительная стадия схемы не селективна, поскольку наряду с варацином **84** в соотношении 1:1 образуется трисульфид **88**.



$\text{R} = \text{TEOC}$.

a) PrSCu , хинолин–Py, 160°C; b) $(\text{MeO})_2\text{SO}_2$ – K_2CO_3 , $\text{Bu}_4^{\text{n}}\text{NI}$, CH_2Cl_2 – H_2O ; c) MeNO_2 , $\text{NH}_4\text{OAc}/\text{AcOH}$, 23°C; d) LiAlH_4 , THF, 65°C, 25 мин; e) $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OR}$, Et_3N – CH_2Cl_2 ; f) Na/NH_3 ; g) S_2Cl_2 –THF, 25°C, 45 мин; h) CF_3COOH , CHCl_3 , 20°C, 50 мин.

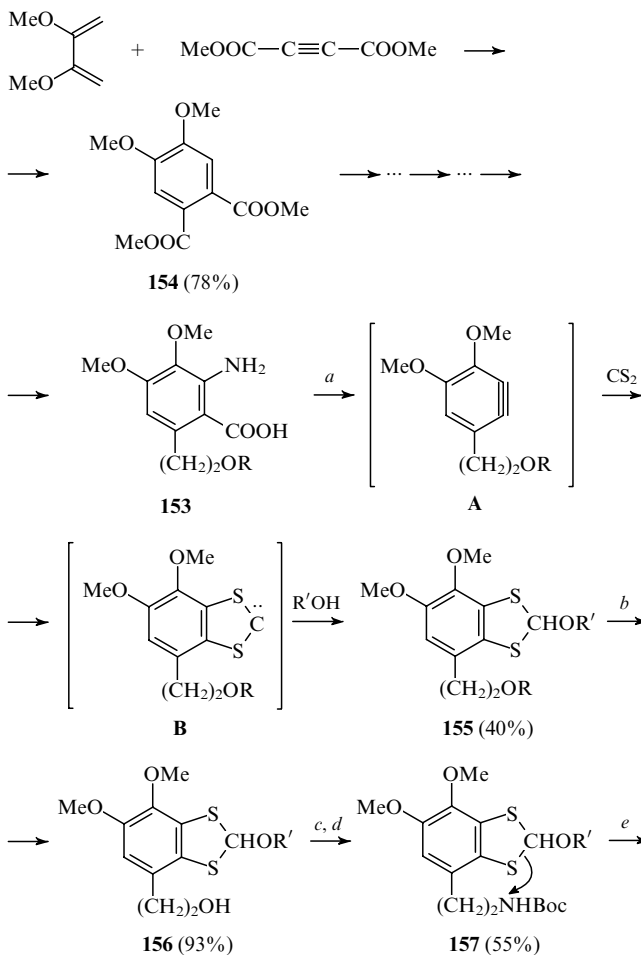
В синтезе лиссоклинотоксина **A** (**83**) ключевой стадией является взаимодействие 5,6-дибромванилина с бутилмеркаптидом меди, приводящее к дитиозфиру **151**.¹⁴⁷ Защита фенольного гидроксила в положении 4 действием метоксиметилхлорида и последующее введение азотсодержащего заместителя по описанной выше схеме приводит к соединению **152**. Восстановление *o*-бутилтиогруппы натрием в аммиаке и последующая обработка дитиолат-аниона S_2Cl_2 приводит к смеси пента- и трисульфидов в соотношении 2.4:1.

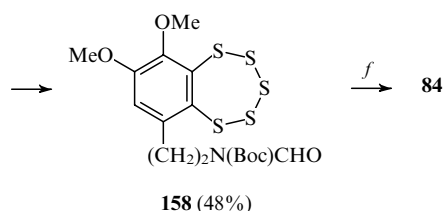


$\text{R} = \text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{SiMe}_3$; $\text{R}' = \text{CH}_2\text{OMe}$; $n = 1, 3$.

a) $\text{Bu}^{\text{n}}\text{SCu}$, хинолин–Py, 160°C; b) $(\text{MeO})_2\text{SO}_2$ – K_2CO_3 , $\text{Bu}_4^{\text{n}}\text{NI}$, CH_2Cl_2 – H_2O ; c) CH_2ClOMe , Pr_2NEt , CH_2Cl_2 , 23°C; d) MeNO_2 , $\text{NH}_4\text{OAc}/\text{AcOH}$; e) LiAlH_4 , THF, 65°C, 25 мин; f) $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OR}$, Et_3N – CH_2Cl_2 ; g) Na/NH_3 (выход 50%); h) S_2Cl_2 –THF, 25°C, 45 мин (выход 67%); i) CF_3COOH , CHCl_3 , 20°C, 50 мин (выход 86%);

В схеме синтеза варацина (**84**), описанной в работе¹⁴⁸, обращает на себя внимание подход, позволяющий селективно вводить пентасульфидный фрагмент. Исходным соединением является замещенная антралиловая кислота **153**, легко доступная из диэфира **154**. Обработка кислоты **153** изопентилнитритом в присутствии сероуглерода и изопентилового спирта приводит к циклическому дитиозфиру **155** через интермедиаты **A** и **B**. Для введения азотсодержащего заместителя снимают силильную защиту и образующийся спирт **156** вводят в реакцию с фталимидом. Расщепление фталимидной защиты гидразиолизом приводит к образованию аминогруппы, которую защищают БОК-защитой и получают соединение **157**. Обработка последнего S_2Cl_2 приводит к снятию ортоэфирной защиты и созданию пентатиопинового цикла. Интересно отметить, что в процессе образования пентатиопина **158** происходит перенос формильного остатка от серосодержащего к азотсодержащему заместителю.

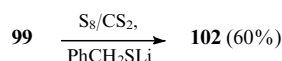




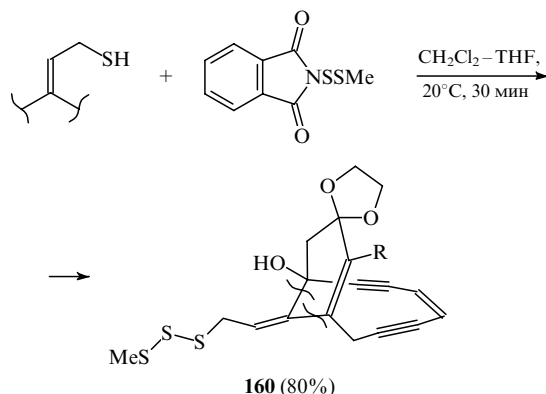
R = Bu^tPh₂Si; R' = Pent^t.

a) Pent^tONO, PentOH, CS₂, CH₂Cl₂, 75°C, 30 мин; b) Bu₄NF, THF, 23°C, 30 мин; c) фталимид, EtOOCN=NCOOEt, PPh₃, THF, 25°C, 27 ч; d) N₂H₄, EtOH, (Boc)₂O, 4-Me₂NC₅H₄N, CH₂Cl₂; e) S₂Cl₂, THF, 20°C, 25 мин; f) HCl – MeOH.

Превращение легкодоступного дисульфида глиотоксина **99** в тетрасульфид глиотоксина **G 102** удалось осуществить действием на **99** серы и бензилмеркаптида лития (0.1 эквивалент) в растворе CS₂.¹¹²



Синтезу калихемицина (**94**) и эсперамицинов (**96–98**) также посвящено большое число работ. Введение трисульфидного фрагмента не относится к числу сложных процедур. Например, синтез модельного соединения **160** из соответствующего тиола проводится стандартным образом.¹⁴⁹



R = NHCOOMe.

Ссылки на работы, связанные с полным синтезом серосодержащих эндиновых антибиотиков и их фрагментов приведены в работах^{150–156}.

IV. Заключение

Как видно из представленного материала, природные полисульфиды образуют группу перспективных низкомолекулярных биорегуляторов. Химия многих из этих соединений весьма интересна.

Так, разрешение многолетних споров о природе биологически активных веществ чеснока и лука произошло совсем недавно и потребовало применения самых тонких аналитических методов. Нельзя не отметить перспективные работы по моделированию структур биологически активных компонентов чеснока.

Данные о механизме действия уникальных эндиновых антибиотиков трисульфидного типа, без сомнения, открывают новые направления поиска ингибиторов роста злокачественных опухолей.

Ряд полисульфидов морских организмов обращает на себя внимание сочетанием высокой биологической активности с относительно простой структурой. Учитывая современный уровень органического синтеза, можно считать, что разработка технологических методов получения наиболее

перспективных природных соединений и их активных аналогов вполне осуществима. Удачным примером в этом отношении является организация промышленного производства селективно действующего инсектицида бенсультапа — аналога природного инсектицида нереистоксина.

Можно также полагать, что объектом пристального внимания синтетиков станут природные ароматические полисульфиды и производные дитиона, обнаружившие высокую противоопухолевую активность.

Таким образом, химия природных полисульфидов представляет обширное поле деятельности для органиков-синтетиков, интересующихся синтезом сложных структур, а также специалистов, занимающихся разработкой биологически активных соединений.

Обсужденный материал позволяет полагать, что развитие исследований в области химии и биологии природных полисульфидов и их аналогов будет иметь практически ценные следствия для медицины и сельскохозяйственного производства. Важным является также получение фундаментальных данных о реакционной способности и стереохимии серосодержащих циклических систем.

Литература

1. Ю.А.Овчинников. *Биоорганическая химия*. Просвещение, Москва, 1987. С. 815
2. *The Chemistry of the Thiol Group. Parts 1, 2.* (Ed. S.Patai). London, 1974
3. *Organic Sulphur Chemistry: Structure, Mechanism and Synthesis.* (Ed. C.Stirling). Butterworth, London, 1975
4. Дж.К.Баррет. В кн. *Общая органическая химия. Т. 5.* (Под ред. Н.К.Кочеткова). Химия, Москва, 1983
5. М.И.Горяев. *Эфирные масла флоры СССР*. АНКазССР, Алма-Ата, 1952. С. 379
6. E.Gildmeister, F.Hoffmann. *Die Atherische Ole. Bd. VI.* Akademie Verlag, Berlin, 1961
7. А.Д.Дембицкий, Г.И.Кротова, Г.С.Синицын, У.Х.Суюншалиева. *Изв. АН КазССР, Сер. хим.*, 61 (1984)
8. Г.С.Синицын, У.Х.Суюншалиева, А.Д.Дембицкий, Г.И.Кротова, Т.А. Коваленко, С.Б. Хвалибова. *Вестн. АН КазССР*, 39 (1982)
9. M.F.Balandrin, S.M.Lee, J.A.Klocke. *J. Agric. Food Chem.*, **36**, 1048 (1988)
10. O.Sodima, P.Joseph, K.Augusti. *Experientia*, **40**, 78 (1984)
11. E.Block. In *Folk Medicine: The Art and Science.* (Ed. R.P.Steiner). American Chemical Society, Washington, DC, 1986. P. 125
12. W.Dorsch, H.Wagner, T.Bager, B.Fessler, G.Hein, J.Ring, P.Scheftner, W.Sieber, T.Schrass, E.Weiss. *Biochem. Pharmacol.*, **37**, 4439 (1988)
13. F.Semmler. *Arch. Pharm.*, **230**, 434 (1892)
14. C.J.Cavallito, J.H.Bailey. *J. Am. Chem. Soc.*, **66**, 1950 (1944)
15. A.Stoll, E.Seebeck. *Helv. Chim. Acta*, **31**, 189 (1948)
16. G.Freeman, R.Whenham. *J. Sci. Food Agric.*, **16**, 1869 (1975)
17. H.Nishimura, C.Wijaya, J. Mizutani. *J. Agric. Food Chem.*, **36**, 563 (1988); *Chem. Abstr.*, **108**, 203570s (1988)
18. M.Zoghbi, L.Ramos, J.Maia, M.Dasilva, A.Liz. *J. Agric. Food Chem.*, **32**, 1009 (1984); *Chem. Abstr.*, **101**, 126818s (1984)
19. E.Block, S.Ahmad, M.K.Jain, R.W.Crecely, R.Apitiz-Castro, M.R.Cruz. *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 8295 (1984)
20. E.Block, S.Ahmad, J.L.Catalfamo, M.K.Jain, R.Apitiz-Castro. *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 7045 (1986)
21. M.H.Brodnitz, J.Pascale, L.Van Derslice. *J. Agric. Food Chem.*, **19**, 273 (1971)
22. E.Block, S.Naganathan, D.Pitman, S.Zhao. *Pure Appl. Chem.*, **65**, 625 (1993)
23. E.Block. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **31**, 1135 (1992)
24. E.Block, R.Iyer, S.Grisoni, Ch.Saha, S.Belman, F.R.Lossing. *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 7813 (1988)
25. H.Bock, S.Mohmand, T.Hirabayashi, A.Scukau. *Chem. Ber.*, **115**, 1339 (1982)
26. M.Boelens, P. de Valois, H.Wobben, A. Van der Gen. *J. Agric. Food Chem.*, **19**, 984 (1971)

27. L.Schreiner, P.Dirink, F. Van Wassenhove, N.Schamp. *J. Agric. Food Chem.*, **24**, 336 (1976)
28. D.N.Harpp, R.A.Smith. *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 6045 (1982)
29. L.Schreyer, P.Dirinck, F. Van Wassenhove, N.Schamp. *J. Agric. Food Chem.*, **24**, 1147 (1976)
30. В.В.Талызин, В.Я.Анисимов, О.И.Яковлева, Р.В.Головня, Т.А.Мишарина, С.В.Витт. *Журн. анал. химии*, **43**, 911 (1988)
31. E.Block, M.Thiruvazhi, P. Toscano, T.Bayer, S.Grisoni, S.Zhao. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 2790 (1996)
32. E.Block, T.Bayer, S.Naganathan, S.Zhao. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 2799 (1996)
33. M.K.Jogia, R.J.Andersen, E.K.Mantus, J.Clardy. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 4919 (1989)
34. H.Takazawa, F.Tajima, C.Miyashita. *Yakugaku Zasshi*, **102**, 489 (1982); *Chem. Abstr.*, **97**, 69141n (1982)
35. P.Roller, K.Au, R.E.Moore. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 503 (1971)
36. R.E.Moore. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1168 (1971)
37. R.E.Moore, J.Mistysyn, J.A.Pettus. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 326 (1972)
38. S.J.Wratten, D.J.Faulkner. *J. Org. Chem.*, **41**, 2465 (1976)
39. G.Hofle, R.Gmelin, H.-H.Luxa, N.Galamulume-Treves, Sh.I.Hatanaka. *Tetrahedron Lett.*, 3129 (1976)
40. M.Ritzau, M.Keller, P.Wessels, K.O.Stetter, A.Zeeck. *Liebigs Ann. Chem.*, 871 (1993)
41. U.Anthoni, C.Christophersen, J.Madsen, S.Wium-Andersen, N.Jacobsen. *Phytochemistry*, **19**, 1228 (1980)
42. A.Kato, M.Namuta. *Tetrahedron Lett.*, 203 (1972)
43. A.Kato, T.Okutani. *Tetrahedron Lett.*, 2959 (1972)
44. H.Yanagawa, T.Kato, Y.Kitahara, N.Takahashi, Y.Kato. *Tetrahedron Lett.*, 2549 (1972)
45. H.Yanagawa, T.Kato, Y.Kitahara. *Tetrahedron Lett.*, 1073 (1973)
46. U.Schmidt, P.Grafen, H.W.Goedde. *Angew. Chem.*, **77**, 900 (1965)
47. M.Calvin. *Fed. Proc., Fed. Am. Soc. Exper. Biol.*, **13**, 697 (1954)
48. T.Okaichi, J.Hashimoto. *Agric. Biol. Chem.*, **28**, 224 (1962)
49. K.Konishi. In *Pesticide Chemistry Proceedings of the 2-nd International IUPAC Congress. Vol. I.* (Ed. A.S.Takori). Gordon and Breach, New York, 1972. P.179
50. Пат. 7007824 США; *Chem. Abstr.*, **78**, 84455 (1973)
51. Н.И.Мельников, К.В.Новожилов, С.Р.Белан, Т.Н.Пылова. *Справочник по пестицидам. Химия, Москва*, 1985. С. 252
52. S.Kubota, E.Taniguchi, M.Eto. *J. Fac. Agric. Kyushi Univ.*, **22**, 1 (1977)
53. A.Kato, M.Jchimar, Y.Hashimoto, H.Mitsudera. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 3671 (1989)
54. A.Kato, M.Okada, Y.Hashimoto. *J. Nat. Prod.*, **47**, 706 (1984)
55. A.Kato, M.Okada, Y.Hashimoto. *J. Nat. Prod.*, **48**, 289 (1985)
56. M.Hara, K.Asano, I.Kawamoto, T.Takiguchi, S.Katsumata, K.Takahashi, H.Nakano. *J. Antibiot.*, **42**, 1768 (1989)
57. G.Pattenden, A.Shuker. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 6625 (1991)
58. M.Koreeda, Wu Yang. *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 10793 (1994)
59. C.P.Constabel, G.H.N.Towers. *Planta Med.*, **55**, 35 (1989)
60. E.Rodriguez, M.Aregullin, T.Nishida, S.Uechara, R.Wrangham, Z.Abramowzki, A.J.Finlayson, G.H.N.Towers. *Experientia*, **41**, 419 (1985)
61. N.H.Fischer, L.Quijano. *Am. Chem. Soc., Symp. Ser.*, **268**, 133 (1985); *Chem. Abstr.*, **102**, 128809n (1985)
62. F.Bohlmann, J.Jakupovic, A.Schuster. *Phytochemistry*, **22**, 1637 (1983)
63. F.Bohlmann, C.Zdero, R.King, H.Robinson. *Phytochemistry*, **21**, 2329 (1982)
64. F.Bohlmann, J.Jakupovic, H.Robinson, R.King. *Phytochemistry*, **19**, 881 (1980)
65. F.Bohlmann, C.Zdero. *Phytochemistry*, **16**, 780 (1977)
66. R.-A.Norton, A.J.Finlayson, G.H.N.Towers. *Phytochemistry*, **24**, 356 (1985)
67. F.Bohlmann, K.Kleine. *Chem. Ber.*, **98**, 3081 (1965)
68. F.Freeman. *Heterocycles*, **31**, 701 (1990)
69. F.Bohlmann, C. Zdero, M.Grenz. *Phytochemistry*, **15**, 1309 (1976)
70. F.Bohlmann, C. Zdero. *Phytochemistry*, **17**, 2302 (1978)
71. F.Bohlmann, C. Zdero. *Phytochemistry*, **18**, 492 (1979)
72. F.Bohlmann, Le Van Ngo. *Phytochemistry*, **16**, 1765 (1977)
73. R.Tressl, D.Bahri, M.Holzer, T.Kossa. *J. Agric. Food Chem.*, **25**, 459 (1977)
74. F.Freeman, D.Kim, E.Rodriguez. *Sulphur Rep.*, **9**, 207 (1989)
75. N.Lindquist, W.Fenical. *Tetrahedron Lett.*, **31**, 2389 (1990)
76. C.Jimenez, Ph.Crews. *Tetrahedron*, **47**, 2097 (1991)
77. A.Palumbo, G.Misuraca, M.d'Schia. *Comp. Biochem. Physiol., B*, **78**, 81 (1984)
78. S.A.Abas, M.B.Hossain, D. van der Helm, F.J.Schmitz. *J. Org. Chem.*, **61**, 2709 (1996)
79. M.Litaudon, F.Frappier, M.Guyot. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 911 (1991)
80. M.Litaudon, F.Trigalo, M.-T.Martin, F.Frappier, M.Guyot. *Tetrahedron*, **50**, 5323 (1994)
81. B.S.Davidson, T.F.Molinski, L.R.Barrows, C.M.Ireland. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 4709 (1991)
82. B.S.Davidson, P.W.Ford, M.Wahlman. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 7185 (1994)
83. Ph.A.Searle, T.F.Molinski. *J. Org. Chem.*, **59**, 6600 (1994)
84. B.R.Copp, J.W.Blunt, M.H.G.Munro. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 3703 (1989)
85. Ch.M.Ireland, P.J.Scheuer. *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 5689 (1980)
86. J.E.Biskupiak, Ch.M.Ireland. *J. Org. Chem.*, **48**, 2302 (1983)
87. Ch.M.Ireland, A.R.Durso, R.A.Newman, M.P.Hacker. *J. Org. Chem.*, **47**, 1807 (1982)
88. Atta-ur-Rahman, S.Ahmad, S.Safdar, Ali Zahir Shah, M.I.Choudhary, J.Clardy. *Tetrahedron*, **50**, 12109 (1994)
89. M.D.Lee, J.Manning, D.Williams, N.Kuck, R.Testa, D.B.Borders. *J. Antibiot.*, **42**, 1070 (1989)
90. M.D.Lee, T.S.Dunne, C.C.Chang, M.M.Siegel, G.O.Morton, G.A.Ellestad, W.J.McGahren, D.B.Borders. *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 985 (1992)
91. M.D.Lee, G.A.Ellestad, D.B.Borders. *Acc. Chem. Res.*, **24**, 235 (1991)
92. M.D.Lee, T.S.Dunne, M.M.Siegel, C.C.Chang, G.O.Morton, D.B.Borders. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 3464 (1987)
93. M.D.Lee, T.S.Dunne, C.C.Chang, G.A.Ellestad, M.M.Siegel, G.O.Morton, W.J.McGahren, D.B.Borders. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 3466 (1987)
94. N.Zein, M.Porcin, R.Nilakantan, G.A.Ellestad. *Science*, **244**, 697 (1989)
95. K.C.Nicolaou, T.Li, M.Nakada, C.W.Hummel, A.Hiatt, W.Wrasidlo. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **33**, 183 (1994)
96. J.Golik, J.Clardy, G.Dubay, G.Groenewold, H.Kawaguchi, M.Konishi, B.Krishnan, H.Ohkuma, K.Saiton, T.W.Doyle. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 3461 (1987)
97. J.Golik, G.Dubay, G.Groenewold, H.Kawaguchi, M.Konishi, B.Krishnan, H.Ohkuma, K.Saiton, T.W.Doyle. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 3462 (1987)
98. G.Krishnamurthy, W.Ding, L.O'Brien, G.A.Ellestad. *Tetrahedron*, **50**, 1341 (1994)
99. S.L.Walker, A.H.Andreotti, D.E.Kahne. *Tetrahedron*, **50**, 1351 (1994)
100. D.R.Langley, T.W.Doyle, D.L.Beveridge. *Tetrahedron*, **50**, 1379 (1994)
101. S.Walker, D.Gange, V.Gupta, D.Kahne. *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 3197 (1994)
102. A.Mayers, S.Cohen, M.Kwon. *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 1255 (1994)
103. J.Golik, R.Harrison, P.Dedon. *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 9733 (1994)
104. S.C.Mah, M.A.Price, C.A.Townsend, T.D.Tullius. *Tetrahedron*, **50**, 1361 (1994)
105. A.Taylor. In *Microbial Toxins. Vols V, VII.* Academic Press, New York, 1971. P. 337
106. W.Turner, D.Aldridge. In *Fungal Metabolites.* Academic. Press, New York, 1983. P. 417
107. S.Wilkinson, J.Spilsbury. *Nature (London)*, **206**, 619 (1965)
108. D.Hauser, H.P.Weber, H.P.Sigg. *Helv. Chem. Acta*, **53**, 1061 (1970)
109. P.Waring, R.D.Eichner, U.T.Palni, A.Mullbacher. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 735 (1986)
110. D.N.Harpp, R.A.Smith. *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 6045 (1982)
111. S.Safe, A.Taylor. *J. Chem. Soc., C*, 432 (1970)
112. G.W.Kirby, G.V.Rao, D.J.Robins, W.M.Stark. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 5539 (1986)
113. D.H.Berg, R.P.Massing, M.M.Hoehn, L.D.Boeck, R.L.Hamill. *J. Antibiot.*, **29**, 394 (1976)
114. G.F.Miknis, R.M.Williams. *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 536 (1993)

115. N.Kawahara, S.Nakajima, M.Yamazaki, K.Kawai. *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 2592 (1989)
116. A.Mullbacher, R.D.Eichner. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, **81**, 3835 (1984)
117. M.S.C.Pedras, S.R.Abrams, G.Seguín-Swartz. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 3471 (1988)
118. M.Pedras, S.Abrams, G.Seguín-Swartz, J.W.Quail, Z.Jia. *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 1904 (1989)
119. Ph.J.Curtis, D.Greatbanks, B.Hesp, A.F.Cameron, A.Q.Freer. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 180 (1977)
120. E.Francis, R.Rahman, S.Safe, Q.Taylor. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 470 (1972)
121. R.Nagarajan, L.L.Huckstep, D.H.Lively, D.C.DeLong, M.M.Marsh, N.Neuss. *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 2980 (1968)
122. R.Nagarajan, N.Neuss, M.M.Marsh. *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 6518 (1968)
123. D.B.Cosulich, N.R.Nelson, J.H.van der Hende. *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 6519 (1968)
124. S.Safe, A.Taylor. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 472 (1972)
125. H.Minato, M.Matsumoto, T.Katayama. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1819 (1973)
126. D.Hauser, H.R.Loosli, P.Niklaus. *Helv. Chem. Acta*, **55**, 2182 (1972)
127. H.C.J.Ottenheijm, J.D.M.Herscheid, M.W.Tijhuis, M.O.Osterbaan, E. De Clerg. *J. Med. Chem.*, **21**, 799 (1978)
128. C.Takahashi, A.Numata, Y.Ito, G.Matsumura, H.Ariki, H.Iwaki, K.Kushida. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1859 (1994)
129. C.Takahashi, Y.Takai, Y.Kimura, A.Numata, N.Shigematsu, H.Tanaka. *Phytochemistry*, **38**, 155 (1995)
130. S.G.Burton, P.T.Kaye. *Planta Med.*, **58**, 295 (1992)
131. E.Block, R.De Orazio, M.Thyiruvazhi. *J. Org. Chem.*, **59**, 2273 (1994)
132. U.Antoni, C.Christophersen, N.Jacobsen, A.Svendsen. *Tetrahedron*, **38**, 2425 (1982)
133. У.М.Джемилев, В.В.Сидорова, Р.В.Кунакова. *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, 584 (1983)
134. J.Tsuji, H.Yasuda, T.Mandai. *J. Org. Chem.*, **43**, 3606 (1978)
135. А.Г.Толстиков, Хахалина Н.В., Е.А.Саватеева, Г.А.Толстиков. *Биорг. химия*, **16**, 1670 (1990)
136. P.Dhar, N.Chidambaram, S.Chandrasekaran. *J. Org. Chem.*, **57**, 1699 (1992)
137. H.Hagiwara, M.Numata, K.Konishi, Y.Oka. *Chem. Pharm. Bull.*, **13**, 253 (1965)
138. С.С.Шаванов. Дис. д-ра хим. наук. ИОХ УНЦ АН СССР, Уфа, 1989
139. K.Morita, S.Kobayashi. *Chem. Pharm. Bull.*, **15**, 988 (1967)
140. Sh.Kato, Y.Hamada, T.Shioiri. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 2653 (1986)
141. U.Schmidt, D.Weller. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3495 (1986)
142. Y.Kanda, T.Fukuayama. *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 8451 (1993)
143. F.Q.Feher, M.Langer. *Tetrahedron Lett.*, 2125 (1971)
144. B.L.Chenard, T.J.Miller. *J. Org. Chem.*, **49**, 1221 (1984)
145. R.Sato, T.Kimura, T.Goto, M.Saito, C.Kabuto. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 3453 (1989)
146. P.W.Ford, B.S.Davidson. *J. Org. Chem.*, **58**, 4522 (1993)
147. P.W.Ford, M.R.Natbut, J.Belli, B.S.Davidson. *J. Org. Chem.*, **59**, 5955 (1994)
148. V.Behar, S.J.Danishefsky. *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 7017 (1993)
149. J.H.Haseltine, S.J.Danishefsky. *J. Org. Chem.*, **55**, 2576 (1990)
150. K.Nicolaou, W.Dai, S.Tsay, V.Estevez, W.Wrasidlo. *Science*, **256**, 1172 (1992)
151. K.Nicolaou, A.Smith. *Acc. Chem. Res.*, **25**, 497 (1992)
152. Ph.Magnus. *Tetrahedron*, **50**, 1397 (1994)
153. M.F.Semmelhack, J.J.Galagher, W.Ding, G.Krishnamurthy, R.Babine, G.A.Ellestad. *J. Org. Chem.*, **59**, 4357 (1994)
154. M.Maier *Synlett*, 13 (1995)
155. L.Banfi, G.Guanti, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **34**, 2393 (1995)
156. S.J.Danishefsky, M.D.Shair. *J. Org. Chem.*, **61**, 16 (1996)

NATURAL POLYSULFIDES

G.A.Tolstikov, E.E.Shul'ts, A.G.Tolstikov

Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
 9, prosp. Akad. Lavrentyeva, 630090 Novosibirsk, Russian Federation, Fax (383–2)35–4752
G.K.Boreskov Institute of Catalysis, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
 5, prosp. Akad. Lavrentyeva, 630090 Novosibirsk, Russian Federation, Fax (383–2)35–5756

The structures of natural polysulfides of animal and plant origin are considered. Data are presented on the biological activity of compounds containing di-, tri-, tetra- and pentasulfide groups. Schemes of total synthesis of the above mentioned compounds and their structural analogues are discussed.

Bibliography — 156 references.

Received 15th August 1996