

УДК 547.7.29.96

СИНТЕЗ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ ПРОСТАГЛАНДИНОВ

Е. И. Левкоева, Л. Н. Яхонтов

Изложены сведения о синтетических методах получения аналогов простагландинов, содержащих в циклической части молекулы гетероатомы: кислород, серу и азот.

Библиография — 101 ссылка.

ОГЛАВЛЕНИЕ

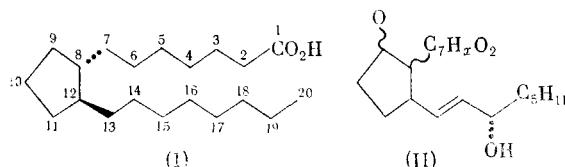
I. Введение	1074
II. Основные пути синтеза простагландинов	1075
III. Методы синтеза гетероциклических аналогов простагландинов	1081

I. ВВЕДЕНИЕ

Простагландины (ПГ), сравнительно недавно открытый класс биогенных физиологически активных веществ, последние 10—15 лет являются предметом пристального изучения биологов и химиков. Как показали фармакологические исследования, ПГ обладают чрезвычайно широким спектром действия; подробно изучается их влияние на гладкую мускулатуру различных органов, медиаторная роль в центральной и периферической нервной системе при воспалительных процессах, гормоноподобное и антигормональное действие^{1, 2}.

Потребность в значительных количествах ПГ, необходимых для экспериментальных и клинических исследований, способствовала интенсивной разработке методов выделения и очистки ПГ, а также послужила толчком для поисков методов синтеза ПГ и их аналогов. Начало биологических исследований ПГ относится к 1930 г.³, но лишь в 1962 г. была установлена структура первых трех соединений этого ряда⁴. К настоящему времени выделено около двадцати природных ПГ.

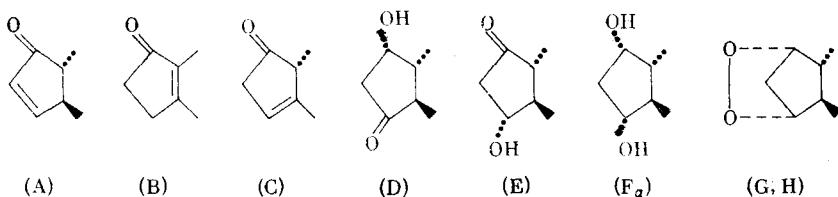
Все они являются производными гипотетической двадцатиатомной простаноевой кислоты (I), C(8)—C(12)-атомы которой включены в циклопентановое кольцо.



Боковая цепь С(1)–С(7), заканчивающаяся карбоксильной группой, условно обозначается как α -цепь, она лежит за плоскостью циклопентанового кольца. Все ПГ имеют при С(9) кислородную функцию (ОН или С=О), при С(15) — гидроксильную группу, а между С(13) и С(14) — транс-двойную связь (II).

В зависимости от количества и типа кислородсодержащих функций, от степени насыщенности циклопентанового кольца и положения двойной связи (11).

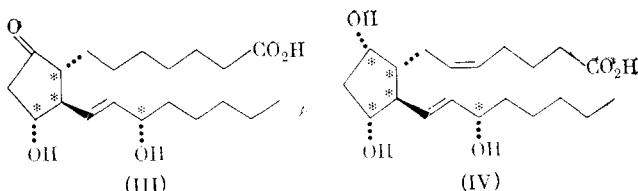
ной связи в нем, ПГ подразделяют на группы, обозначаемые латинскими буквами A, B, C, D, E, F, G и H:



Природные ПГ могут иметь в боковых цепях одну, две или три двойные связи (кроме обязательной 13,14-транс-, еще 5,6-цис- и 17,18-цис-). На основании числа двойных связей каждая группа подразделяется на серии (например, ПГЕ₁, ПГЕ₂, ПГЕ₃). Природные ПГF, в которых гидроксильная группа при C(9) находится в цис-положении к α -боковой цепи, принято обозначать ПГF_α, в отличие от эпимерных по C(9) ПГF_β, получаемых только синтетическим путем.

II. ОСНОВНЫЕ ПУТИ СИНТЕЗА ПРОСТАГЛАНДИНОВ

Полный синтез природных ПГ представляет значительные трудности не столько из-за лабильности соединений, сколько из-за сложности их химического строения. Так, отличительными чертами ПГЕ₁ (III) являются: 4 хиральных центра, β -кетогруппа в циклопентановом кольце, транс-расположение всех трех кольцевых заместителей, наличие ациклической оксигруппы при C(15).



Полный синтез ПГF_{2α} (IV) осложнен, кроме того, наличием дополнительного хирального центра C(9) и необходимостью создания второй двойной связи. Поэтому стереоконтролируемые синтезы природных ПГ многостадийны (до 21 стадии), а выходы конечных продуктов сравнительно невелики.

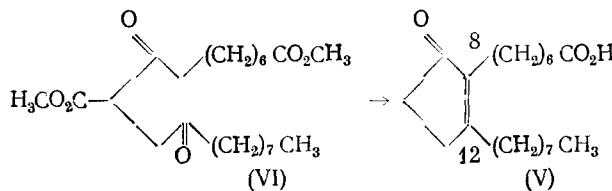
Анализ литературы, посвященной синтетическим методам получения ПГ, показывает, что все методы синтеза ПГ можно разделить на две группы:

1. Синтезы ПГ на основе длинноцепочечных соединений, в которых циклопентановое кольцо замыкается на одной из последних стадий синтеза.

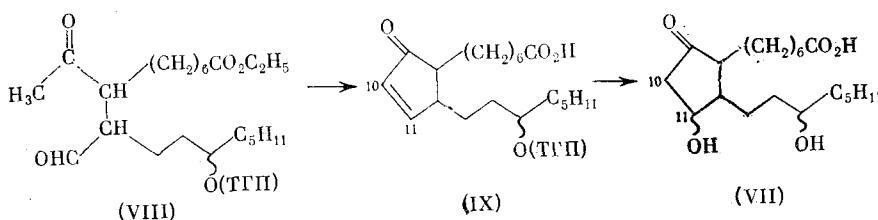
2. Синтезы ПГ на основе производных циклопентана.

Синтетические методы первой группы в свою очередь удобно рассматривать в зависимости от того, какая C—C-связь кольца замыкается в ходе построения молекулы ПГ. Так, одна из первых попыток синтезировать ПГ была сделана в 1963 г. Самуэльсоном и Штальбергом⁵, которые получили 15-дезокси-13,14-дигидро-ПГВ₁ (V) путем внутримолекулярной циклизации дикетона (VI) и образования связи C(8)–

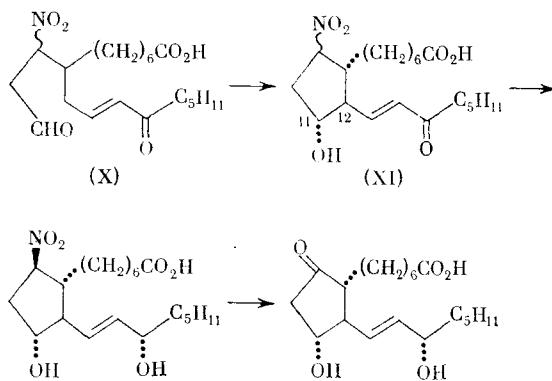
С(12) циклопентанового кольца ПГВ₁:



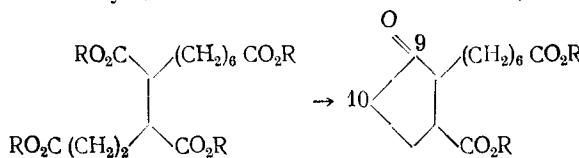
Стереоизомерная смесь 13,14-дигидро-ПГЕ₁ (VII) была получена Страйком и Смитом⁶, осуществлявшими в ходе синтеза замыкание циклопентана по связи С(10)—С(11). С этой целью они синтезировали альдегид (VIII), уже содержавший обе боковые цепочки ПГ-молекулы. В результате циклизации (VIII) был выделен еон (IX), который после эпоксидирования, гидрирования и снятия тетрагидропиридиновой (ТГП) защиты привел к (VII):



Наиболее подробно изучены методы образования связи С(11) — С(12) молекулы ПГ. В результате их исследования Кори с сотр.^{7,8} не только впервые получили чистые кристаллические ПГ, но и сумели разработать методы, нашедшие дальнейшее широкое применение в химии ПГ; в частности, они использовали 9-нитрогруппу в качестве предшественника 9-кетофункции. Ключевым соединением в этих синтезах явился альдегид типа (X), который подвергался альдольной конденсации в еон (XI), совершенно не содержащий, как оказалось, 11- β -изомера. Далее проводилось восстановление С(15)-кетогруппы борогидридом цинка, перемещение нитрогруппы в транс-положение по отношению к α -цепочке с помощью оснований, хроматографическое разделение С(15)-эпимеров и превращение нитрогруппы через амино- и N-бромамино- в кетогруппу:

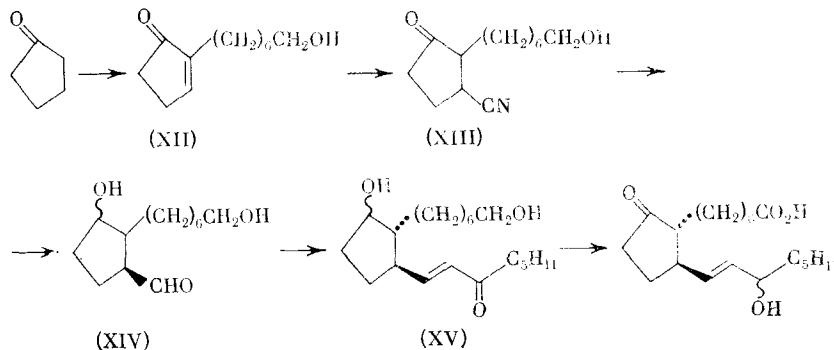


Замыкание циклопентанового кольца по связи C(9)–C(10) по реакции Дикмана было осуществлено⁹ в ходе синтеза *d,l*-11-дезокси-ПГЕ₁:



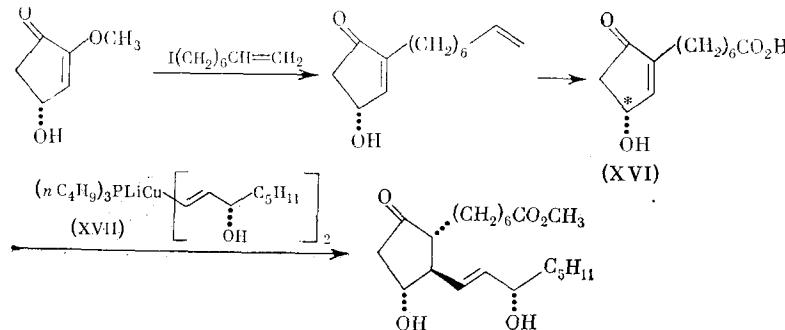
Вторая группа синтетических методов получения ПГ — на основе циклопентановых соединений — базируется как на моноциклических, так и бициклических системах, содержащих циклопентановое кольцо.

Примером синтеза, осуществленного путем введения боковых цепей в молекулу моноциклического циклопентанона, может служить схема получения 11-дезокси-ПГЕ₁¹⁰:



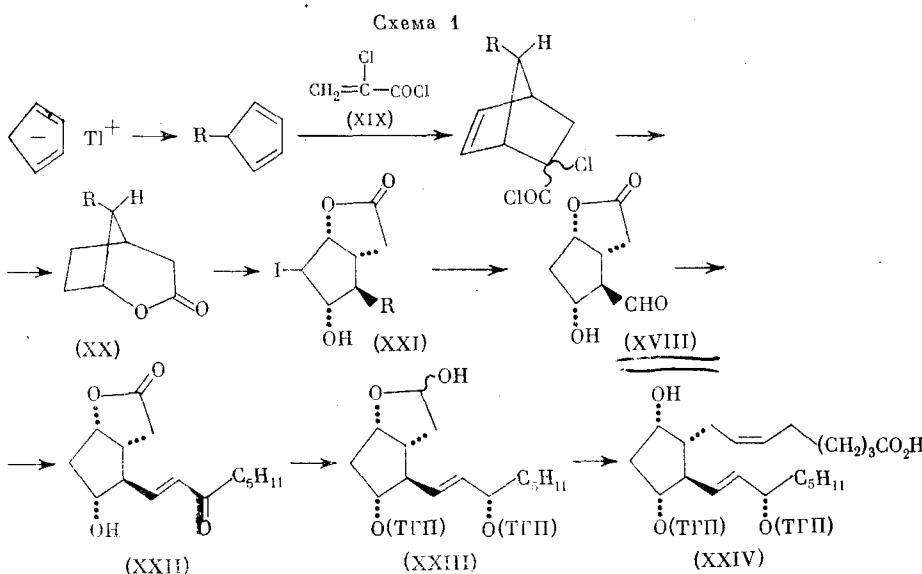
По этому методу енамин циклопентанона подвергался алкилированию ω -оксиэнантовым альдегидом. Продукт алкилирования превращался путем дегидратации в еон (XII), реакция которого с ацетонциангидрином приводила к нитрилу (XIII). Восстановление (XIII) динизобутил-алюминийгидридом (ДИБАЛ) протекало одновременно по кето- и цианогруппам. Полученный при этом оксиальдегид (XIV) был превращен по Виттигу в (XV), в котором далее обе оксигруппы были окислены хромовым ангидридом, а C(15)-кетогруппа — избирательно восстановлена борогидридом натрия.

Синтезы простаноидов из моноциклических соединений ряда циклопентана, протекающие через такие промежуточные продукты, как альдегид (XIV) или еоны типа (XVI), находят в последнее время довольно широкое применение. Это объясняется, с одной стороны, доступностью исходных циклопентанов, а с другой — сравнительной простотой дальнейшей достройки молекулы ПГ. Так, в еоне (XVI) имеется всего один хиральный центр, уже построена необходимая α -цепочка, а стереонаправленное введение второй боковой цепочки успешно решается¹¹ путем использования комплекса (XVII):

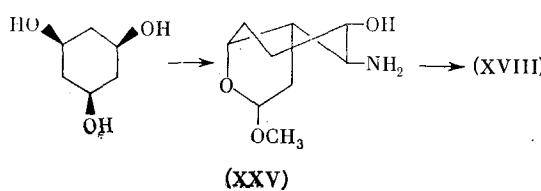


Среди многочисленных методов синтеза ПГ на основе бициклических соединений наибольший интерес представляют методы, разработанные Гарвардской группой под руководством Кори. Ключевым соединением в этих синтезах служит альдегидолактон (XVIII), получивший в литературе название «альдегида Кори». На схеме 1 приводится синтез этого соединения^{12, 13} из пентадиенилталлия. Продукт взаимодействия последнего с хлорметилбензиловым эфирем путем конденсации с диенофилом (XIX) превращался в соответствующее бициклическое соединение. Последнее серией реакций было переведено в 2-оксабицикло[3.2.1]октан (XX), который после гидролиза и дальнейшего взаимодействия с трииодатом калия образовал иодлактон (XXI). Это соединение обладает необходимой конфигурацией всех ядерных центров. Его ацилирование, деиодирование и превращение оксибензильной группы (R) в альдегидную привели к альдегидолактону (XVIII) — «альдегиду Кори», который далее подвергался конденсации по Виттигу с соответствующим фосфораном, давая (XXII). В последнем было проведено стереоспецифическое восстановление C(15)-кетогруппы и после перевода лактона в лактол (XXIII) введена α -цепочка (также по реакции Виттига).

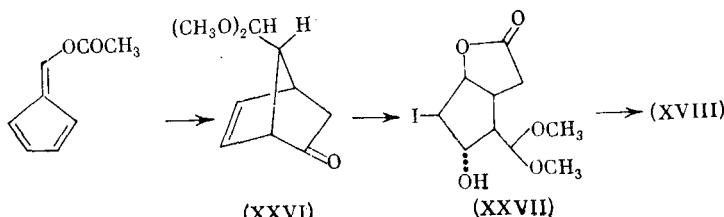
Мягкий гидролиз эфирной группы привел к промежуточному соединению (XXIV) и после снятия ТГП-защиты — к ПГЕ₂. После окисления гидроксильной группы при C(9) в (XXIV) и снятия ТГП-защиты был выделен ПГЕ₂. Переход от (XXIV) к ПГ с одной двойной связью был осуществлен путем гидрирования (XXIV) над палладиевым катализатором.



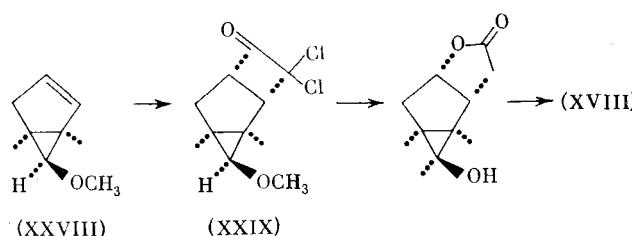
Альдегид Кори (XVIII) стал ключевым соединением в различных синтезах ПГ. Для его получения разработано несколько методов: из цис-циклогексантриола-1,3,5 — через бициклический аминоспирт (XXV)¹⁴:



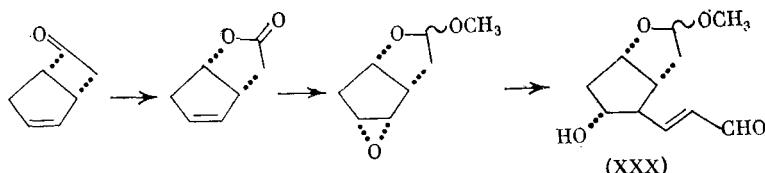
из ацетоксифульвена — через бицикло[2,2,1]гептен (XXVI) и иодгидрин (XXVII):



из бициклического эфира (XXVIII), в который стереонаправленно вводятся элементы хлоркетена, с образованием трикарбоциклического соединения (XXIX)¹⁶ и т. д.



Другой подход к синтезу ПГ-структур включает превращение ненасыщенных бициклических производных циклопентанона в эпоксиды, раскрытие оксидного кольца в которых под действием определенных реагентов (например¹⁷; нуклеофильного эквивалента группы $-\text{CH} = \text{CH}-\text{CHO}-1,3\text{-бис-метилтиоаллилтия}$) приводит к альдегиду типа (XXX).



Ряд других оригинальных методов синтеза ПГ, выходящих за пределы указанных выше схем, обобщены в специальных обзорах, например¹⁸.

III. МЕТОДЫ СИНТЕЗА ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ ПРОСТАГЛАНДИНОВ

В последние годы широкое развитие получили исследования по изысканию методов получения аналогов ПГ, синтетически более доступных, чем природные ПГ, и обладающих такой же или сравнимой биологической активностью.

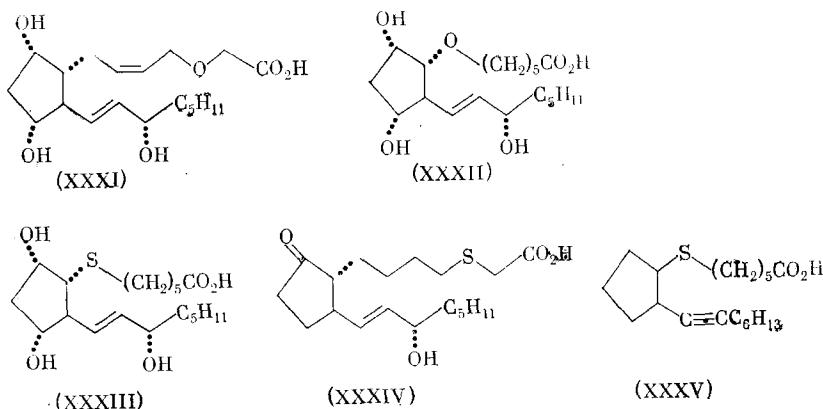
Поиски синтетических аналогов ПГ диктуются также и другими причинами. При изучении действия ПГ на организм человека часто наблюдаются нежелательные побочные эффекты; недостатком природных ПГ, как лекарственных средств является кратковременность их действия, что вызывает необходимость в частых повторных введениях препаратов. Кроме того, многообразие фармакологических эффектов создает большие трудности для их широкого практического применения. В связи

с этим ведутся поиски препаратов, близких по строению к природным ПГ, но действующих более избирательно на отдельные системы и функции организма, более стабильных, менее токсичных и лучше переносимых человеком, чем их природные прототипы. Наконец, в ряде случаев структурные аналоги синтезируются с целью получения антагонистов ПГ и выяснения физиологической роли природных ПГ.

К настоящему времени осуществлен синтез и изучена фармакология значительного количества простаноидов, отличающихся от природных ПГ отдельными элементами структуры. В большинстве своем — это производные циклопентана. Среди них известны активные соединения с более длинной, чем у ПГ, алкильной цепочкой¹⁹, простаноиды с укороченными боковыми цепями²⁰, с дополнительными алкильными²¹ или арильными²² заместителями. Получены разнообразные производные по функциональным группам ПГ-молекулы, в том числе: оксими, тиосемикарбазиды, семикарбазиды²³, соли²⁴, эфиры²⁵. В боковые цепочки были введены галогены^{26, 27}, гетероциклические остатки^{28, 29}; карбоксильная группа заменялась сульфогруппой³⁰ и т. д. Варьировалась также степень ненасыщенности боковых цепей^{31, 32}, положение двойных связей³³, исключались или вводились дополнительные кето- и оксигруппы.

Подобные изменения в боковых цепочках большей частью приводили к ослаблению биологической активности. В то же время было найдено немало веществ, ингибирующих действие ПГ, а также ряд активных препаратов.

Введение в α -цепочку гетероатомов — серы или кислорода — привело к созданию ряда простаноидов, обладающих как ПГ-подобным, так и антагонистическим действием. В последние годы были получены простаноиды, содержащие кислород в 3,4,5-³⁴ и 7^{35,36}-положениях ПГ-молекулы (соединения (XXXI), (XXXII), а также 7-³⁷ и 3³⁸-тиапростагландины (XXXIII), (XXXIV)).



Высокую активность по ингибираванию ПГ-15-дегидрогеназы из плаценты проявил 7-тиааналог (XXXV)³⁹, содержащий в алкильной боковой цепи тройную связь и не имеющий кислородной функции в циклопентановом кольце. Анализ соединений (XXXI)–(XXXIV) показал, что ПГ-подобную активность имеют лишь те изомеры, у которых все хиральные центры сохраняют абсолютную конфигурацию, характерную для природных ПГ, в то время как другие изомеры мало или совершенно неактивны.

Различные заместители, в том числе атомы галогенов^{40, 41}, алкоксильные⁴², оксиметильные⁴⁴, алкильные⁴⁵ и другие⁴⁶ группы вводились

в циклическую часть молекулы ПГ. Синтезированы соединения, не содержащие в циклопентановом кольце кислородной функции, например⁴⁷; 11-дезоксианалог ПГЕ³², 9-дезокси-ПГ⁴⁸ и т. д., а также осуществлен синтез аналогов ПГ, в которых циклопентановое кольцо заменено бензольным⁴⁹ или циклогексановым^{50, 51}.

Синтетические аналоги ПГ, имеющие более простые структуры, в большинстве своем не обладали выраженным действием на гладкую мускулатуру в опытах *in vitro*, но взаимодействовали с теми же рецепторами, что и ПГ, ингибируя их влияние. По аналогичному механизму действовало и соединение (XXXVI) производное бицикло[2,2,1]гептена, близкое по строению к одному из предполагаемых продуктов биосинтеза ПГЕ₁⁵². Авторами⁵² было установлено, что (XXXVI) селективно ингибирует изомеразу, ответственную за синтез ПГЕ₁, но не затрагивает редуктазу — катализатор образования ПГF_{1α}.

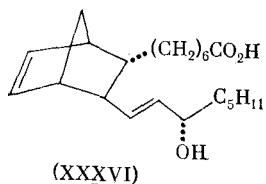
Введение гетероатома в циклическую часть молекулы ПГ явилось следующим этапом модификации структуры природных ПГ. Синтезы гетероциклических простаноидов базируются на уже накопленном опыте по методам получения природных ПГ. Как ПГ, так и их гетероаналоги, синтезируются по двум различным схемам: либо к готовому циклическому фрагменту пристраиваются боковые цепочки, либо замыкание цикла осуществляется на одной из последних стадий синтеза. По-видимому, первый путь имеет ряд преимуществ, поскольку позволяет варьировать строение боковых цепочек и присоединять их к циклу, уже обладающему необходимыми стереохимическими центрами.

В настоящее время имеются публикации по синтезам простаноидов, содержащих в циклической части молекулы атомы кислорода, серы и азота: окса-, тиа- и азапростагландинов.

1. Оксапростагландины

Среди синтетических аналогов ПГ, содержащих в циклической части молекулы атом кислорода, большинство относится к производным тетрагидрофурана. С целью поиска веществ, обладающих потенциальной антифертильной активностью, были синтезированы 9,10,11-моноокса- и 9,11-диоксапростагландины.

Первой работой в этом направлении был синтез 10-окса-11-дезокси-ПГ (XXXVII), проведенный японскими учеными в 1971 г.⁵³. Авторы утверждали, что полученные соединения обладают терапевтической активностью, подобной ПГ, и могут применяться при желудочно-кишечных расстройствах, нарушении кровяного давления, а также как стимулирующее средство при родах и abortах.



Ключевым соединением для получения серии продуктов (XXXVII) (где R=H, Alk; A=CO, CHOH, CHOCOAlk) является альдегид (XXXVIII), синтез которого осуществлен по схеме 2.

В результате конденсации диэфиров α -галогеназеланиновой и малоновой кислот в присутствии оснований (гидридов или алкоголятов щелочных металлов) было получено соответствующее 8,9,9-трикарбокси-

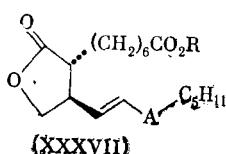
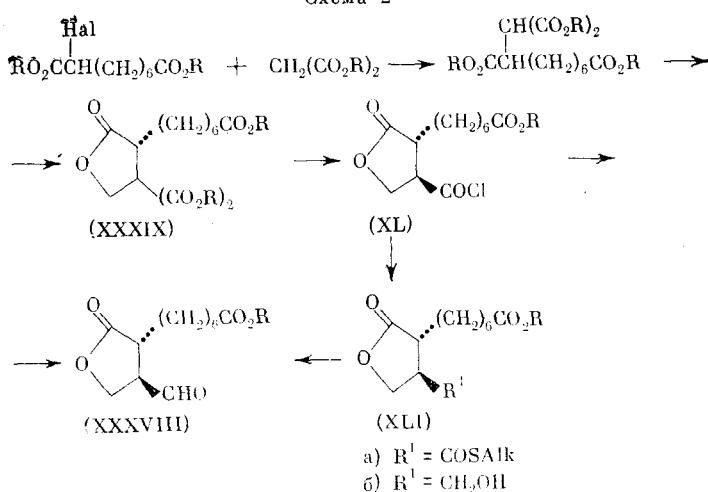


Схема 2



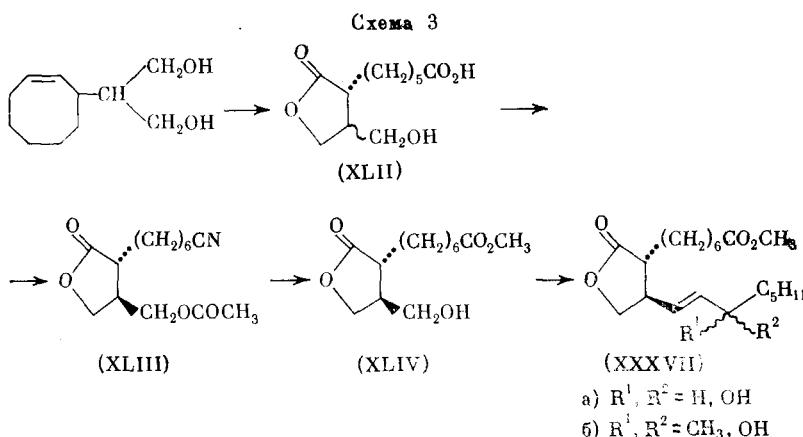
производное пеларгоновой кислоты, конденсация которого с формальдегидом привела к тризамещенному тетрагидрофуранону (XXXIX). Последний далее был частично декарбоксилирован при 150—170° и переведен с тионилхлоридом в хлорангидрид (XL). Переход от (XL) к альдегиду (XXXVIII) осуществлялся различными способами: путем прямого гидрирования с палладиевым катализатором, либо через тиоэфир (XL1a), который затем восстанавливали (XXXVIII) над дезактивированным никелевым катализатором, либо окислением дициклогексилкарбодиимидом (ДЦК) спирта (XL1b), полученного в результате гидрирования (XL1a) над активным никелем Ренея.

В синтезированном таким образом альдегиде (XXXVIII) была достроена по реакции Виттига вторая алкильная цепочка с трифенилфосфин-1,2-кетогептилиденом, а восстановление C(15)-кетогруппы осуществлялось с помощью борогидридов различных щелочных металлов. Образующуюся при этом смесь эпимерных спиртов разделяли хроматографически и сложноэфирную группу гидролизовали в слабокислой или слабощелочной среде.

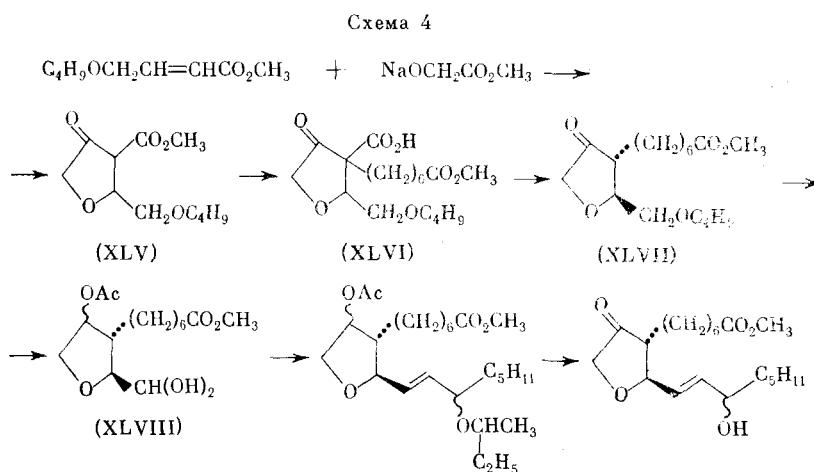
Были получены также О-ацилпроизводные по C(15)-оксигруппе (XXXVII), где R=H, A=CHOCOAIk).

Альтернативный синтез 10-оксапростагландинов был опубликован в 1974 г.⁵⁴ (схема 3). В исходном тетрагидрофураноне (XLII), полученном окислением 2-(3-циклооктенил)-1,3-пропандиола, уже имелась α -цепочка, которая, однако, была короче, чем у ПГ, на одну CH₂-группу. Удлинение α -цепочки осуществлялось следующим образом: после защиты оксиметильной группы при C(11), карбоксильную группу восстановили дибораном до спиртовой и далее через тозилат превратили в нитрильную (соединение (XLIII)). После щелочного омыления (XLIII) и этерификации был выделен эфир (XLIV), в котором оксиметильную группу окислили до альдегидной.

Дальнейший переход к 10-окса-ПГ (XXXVII) осуществлялся серией реакций, хорошо отработанных ранее для синтезов ПГ: путем взаимодействия альдегида с диметиловым эфиром 2-кетогептилиденфосфиновой кислоты вводилась алкильная боковая цепочка, в которой затем кетогруппа при С(15) была восстановлена борогидридом натрия до гидроксильной.



Синтез 11-окса-ПГ осуществили Фрид с сотр.⁵⁵, которые уже много лет работают над созданием простаноидов, содержащих гетероатомы в различных частях молекулы. Необходимое для синтеза 11-окса-ПГ тетрагидрофурановое ядро было построено путем конденсации эфира 4-трит-бутоксибут-2-еновой кислоты с карбометоксиметилатом натрия (схема 4). Образовавшийся при этом кетоэфир (XLV) был переведен со щелочью в натриевую соль, которую алкилировали метиловым эфиром ω -иодэнантовой кислоты. Анализ кетоэфира (XLVII), полученного в результате декарбоксилирования (XLVI), показал, что обе боковые цепочки находятся в нужной, более устойчивой, *транс*-ориентации.



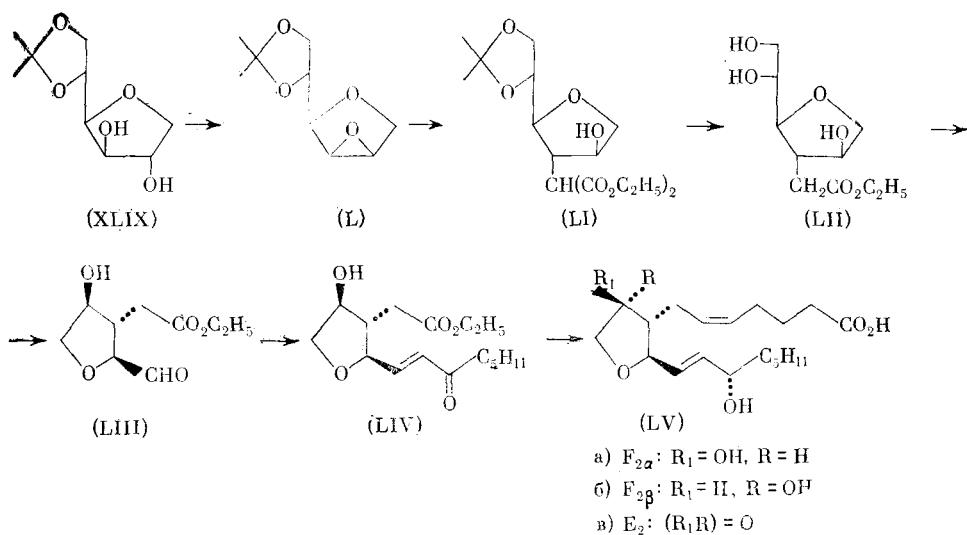
Далее авторы восстановили борогидридом цинка трет-бутоксиметильную и С(9)-кетогруппы до спиртовых, селективно защищили С(9)-оксигруппу, окислили ДЦК оксиметильную группу С(12) до гидрата

альдегида (XLVIII) и достроили алкильную цепочку по реакции Виттига.

Восстановление кетогруппы при С(15) осуществлялось борогидридом цинка; полученный гидроксил был защищен этилвиниловым эфиrom, что позволило после снятия 9-ацетильной защиты окислить хромовым ангидридом С(9)-оксигруппу до карбонильной. Снятие другой защиты в водной уксусной кислоте привело к смеси эпимерных по С(15) спиртов, которые были разделены хроматографически. Оба эпимера показали слабую ПГЕ-подобную активность в опытах *in vitro* (по сокращению гладкой мускулатуры отрезка толстой кишки).

Оригинальный стереоконтролируемый синтез 11-окса-ПГ, содержащих в каждой боковой цепочке по двойной связи, был разработан канадскими химиками⁵⁶ (схема 5). Исходя из замещенного 1,4-дигидросорбита (XLIX) через мономезилат авторы вышли к эпоксиду (L), в который далее был введен остаток малонового эфира. После щелочного гидролиза (LI), частичного декарбоксилирования и этерификации был получен тризамещенный тетрагидрофуран (LII), в котором этиленгликольная группа была окислена периодатом натрия до альдегидной. Обработка альдегида (LIII) диметиловым эфиrom 2-кетогептилиденфосфиновой кислоты в присутствии гидрида натрия привела с 80%-ным выходом к (LIV), рассматриваемому авторами как ключевое соединение для синтеза 11-оксапростаноидов (LV).

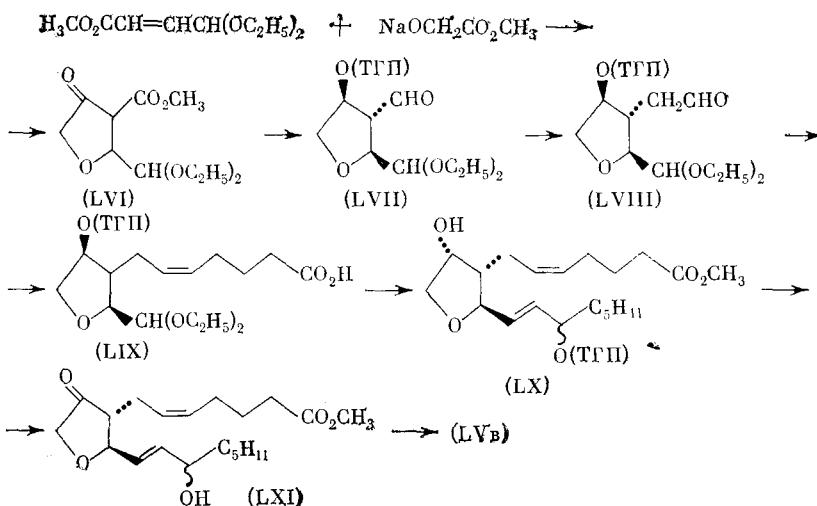
Схема 5



Почти одновременно с⁵⁶ Влаттас и Ли⁵⁷ разработали другой вариант синтеза 11-оксааналога ПГЕ₂ (LVb) (схема 6). Дизамещенный тетрагидрофуранон (LVI) был получен конденсацией метилового эфира 4,4-диэтоксикротоновой кислоты с карбометоксиметилатом натрия. Восстановление (LVI) борогидридом натрия привело к смеси эпимерных спиртов. Основной эпимер был выделен хроматографически и после ТГП-защиты оксигруппы переведен в альдегид (LVII) с ДИБАЛ. Методически интересна следующая стадия синтеза: получение гомологического альдегида (LVIII) через винилсульфидное соединение. С этой целью (LVII) был обработан трифенилфосфинфенилмеркаптаном в диметилсульфоксиде. Образовавшаяся смесь *цис*- и *транс*-виниловых эфи-

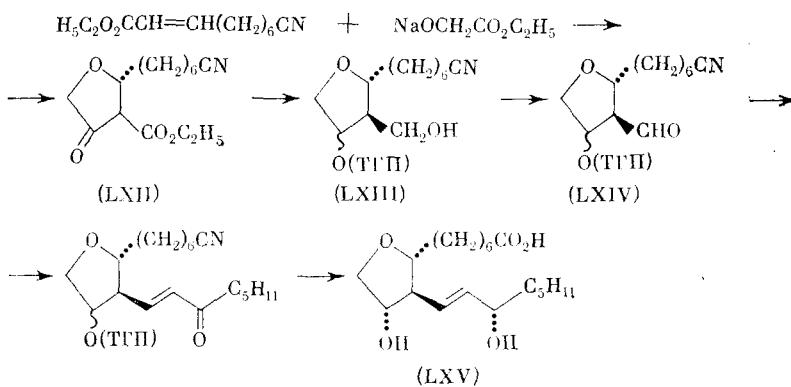
ров была переведена действием ацетата ртути в аддукт, который далее был подвергнут восстановительному расщеплению амальгамой алюминия до соответствующего ацетоксифенилмеркаптоацетала. Щелочной гидролиз последнего привел к альдегиду (LVII), который с натриевой солью трифенилfosфинпент-5-еновой кислоты был переведен в (LIX). Необходимая алкильная цепочка достроена по реакции Виттига с соответствующим фосфораном, а переход от спирта (LX) к кетону (LXI) осуществлен окислением роданом в диметилсульфиде.

Схема 6



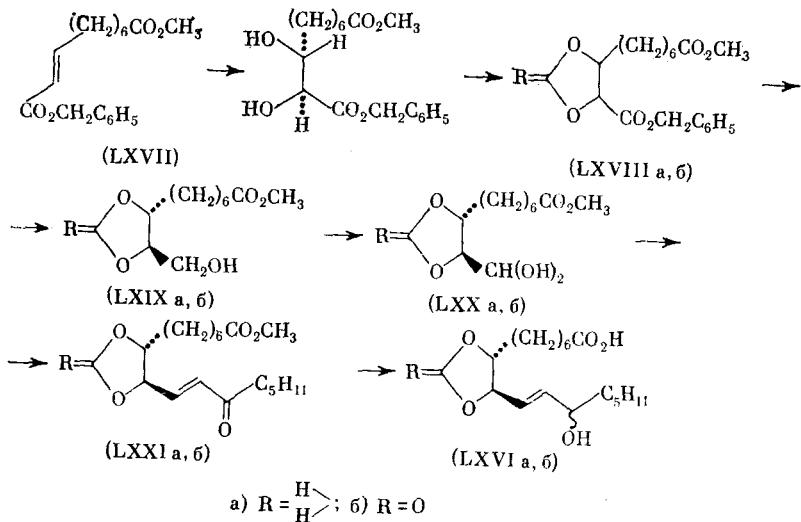
Синтез 9-окса-ПГ, опубликованный Влаттасом и Делла Веккиа в конце 1974 г.⁵⁸, был осуществлен в соответствии с одной из традиционных схем синтеза ПГЕ₁ и ПГF_{1a} (ср. например с¹⁰) (схема 7). Исходное тетрагидрофурановое производное было получено путем конденсации карбетоксиметилата натрия с соответствующим замещенным виниловым эфиром. Синтезированный тетрагидрофуранон (LXII) уже содержал нужную α -цепочку. Вторая боковая цепь была введена в кольцо после восстановления кето- и карбетоксильной групп до спиртовых (последовательно — борогидридом натрия и алюмогидридом лития) и перевода спирта (LXIII) в альдегид (LXIV) под действием хромового ангидрида, путем взаимодействия (LXIV) по реакции Виттига с соответствующим фосфораном. После восстановления С(15) — кетогруппы борогидридом натрия, эпимерная по С(15) смесь разделялась на колонке с силикагелем. Нитрильная группа омылялась едким кали на последней стадии синтеза 9-оксааналога ПГЕ₁ (LXV).

Схема 7



На схеме 8 представлен синтез простаноидов, в пятичленном кольце которых две оксиметиновые группы заменены атомами кислорода. Как указывают авторы⁵⁹, синтез соединений типа (LXVI) был предпринят ими после того, как стало известно об интересных биологических свойствах аналогов ПГ, в боковых цепочках которых метиленовые группы заменены на гетероатомы ((XXXII), (XXXIII))^{35, 37}.

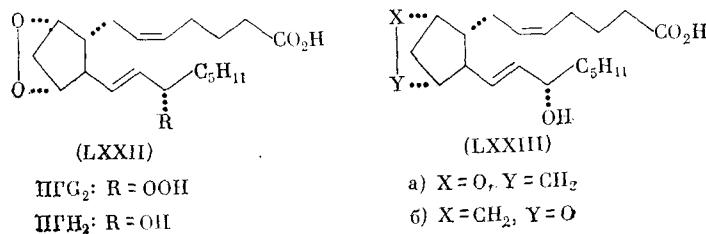
Схема 8



В качестве исходного соединения Гаррисон и Флетчер использовали ненасыщенный транс-эфир XLVII, синтез которого был разработан ими ранее для 9,11-бис-оксиметильных аналогов ПГ⁴⁴. В результате гидроксилирования (LXVII) четырехкисью осмия в присутствии хлората бария образовался соответствующий диол, который далее был превращен в циклический ацеталь (LXVIIIa) нагреванием с параформом в бензole в присутствии хлорной кислоты. Гидрогенолиз бензильной группы в (LXVIIIa) привел к соответствующей кислоте, которую с хлоругольным эфиром перевели в смешанный ангидрид. Последний был восстановлен борогидридом натрия до спирта (LXXIa). Окисление (LXXIa) с помощью ДЦК привело к гидрату альдегида (LXXa). Построение недостающей боковой цепи осуществлялось по реакции Виттига, а восстановление кетогруппы при C(15) — борогидридом цинка. Смесь эпимеров по C(15) была разделена хроматографически. Омыление эфиров (LXXIa) до соответствующей кислоты проводилось метанольным раствором едкого натра.

Кроме того, авторами⁵⁹ разработан синтез диокса-ПГ, содержащих в положении 10 кетогруппу. В этом случае при построении гетероциклического ядра вместо параформа был использован фосген, конденсация которого с диолом проводилась в тетрагидрофуране в присутствии пиридина. Серия дальнейших реакций, аналогичных использованным при получении (LXVIa), привела к (LXVIb). Оба соединения в опытах *in vitro* по действию на гладкую мускулатуру отрезка толстой кишки показали слабую ПГЕ₂-активность.

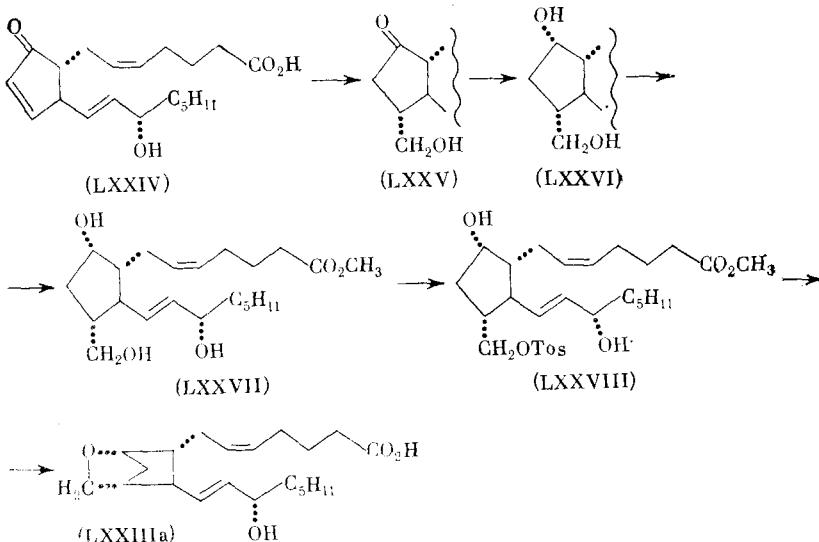
Среди синтезов окса-ПГ следует отметить методы получения 2-окса-бицикло[2,2,1]гептановых аналогов эндоперекисей простагландинов — ПГ_{G₂} и ПГ_{H₂} (LXXII).



Соединения ПГ_{G₂} и ПГ_{H₂} — промежуточные продукты биосинтеза ПГ — были недавно получены путем биосинтеза; их удалось изолировать и охарактеризовать⁶⁰. Как оказалось, эти соединения, несмотря на короткий период полураспада их в водном буфере, обладают интересным спектром биологической активности. Это побудило Бунди⁶¹ синтезировать аналоги ПГ (LXXIII), заменив один из перекисных кислородов молекулы ПГ_{H₂} на метиленовую группу.

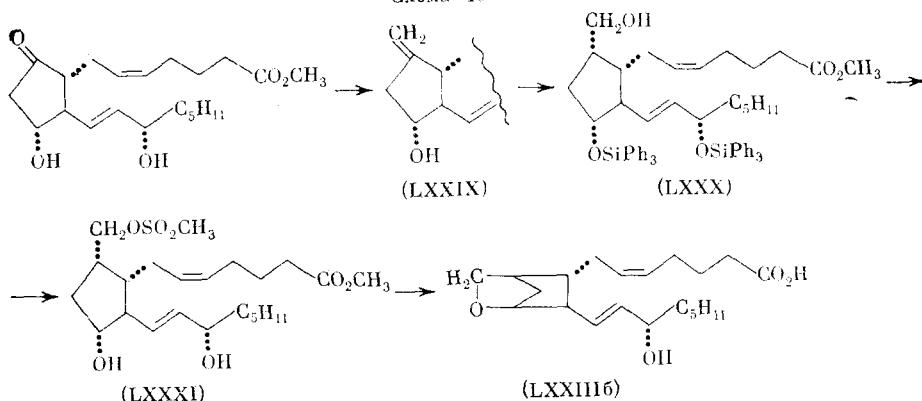
В углеродный скелет ПГА₂ (LXXIV), полученного из коралла *Plexaura Homomalla*, путем облучения метанольного раствора ПГА₂ в присутствии бензохинона была введена С(11)-оксиметильная группа (схема 9). Образовавшуюся смесь эпимерных спиртов (LXXV) с преобладанием 11- α -изомера разделили хроматографически. Кетогруппа в цикле выделенного 11- α -изомера была восстановлена с помощью пергидроборфенолилгидрида лития, причем реакция протекала настолько стереоспецифично, что выход нужного 9- α -изомера (LXXVI) достигал 94 %. После этерификации диоксикислоты (LXXVI) диазометаном первичная спиртовая группа в (LXXVII) была селективно переведена в *n*-толуолсульфоновый эфир (LXXVIII). Последующая обработка (LXXVIII) в водно-метанольном растворе едким кали при комнатной температуре позволила осуществить как внутримолекулярное замещение, так и гидролиз сложноэфирной группы.

Схема 9



Синтез (LXXXI β), в котором атом кислорода при С(9) молекулы ПГН₂ замещен на метиленовую группу, представлен на схеме 10.

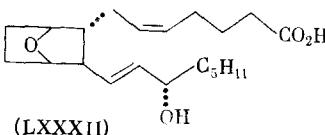
Схема 10



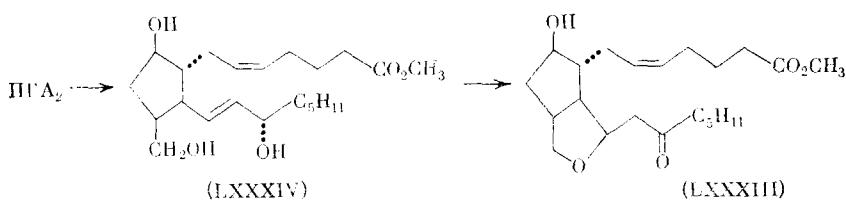
Метиленовая группа была введена в положение 9 метилового эфира ПГЕ₂ путем обработки его N-метилфенилимидоилметилмагний — хлоридом в тетрагидрофуране и последующего восстановительного расщепления полученного аддукта амальгамой алюминия. Выход 9-метиленового производного (LXXXIX) составил 75 %.

Следующие стадии синтеза — трифенилсилильная защита гидроксилов при С(11) и С(15) и селективное гидроборирование метиленовой при С(9) группы 9-борабицикло[3,3,1]нонаном (9-ББН), — привели к соответствующему первичному спирту (LXXX). Стереохимия (LXXX) определялась предпочтительностью атаки 9-ББН с менее экранированной стороны молекулы и была подтверждена легкостью последующей циклизации с участием 11- α -гидроксила. С этой целью был сначала получен мезилат по первичной спиртовой группе, снята силильная защита и образовавшийся мономезилат (LXXXI) обработан водно-метанольным раствором едкого кали. Подобно ПГН₂, циклические эфиры (LXXXI α , β) проявляли в опытах на животных бронхосуживающее действие.

Недавно было опубликовано сообщение⁶² о синтезе другого ряда аналогов эндоперекисей — производных 7-оксабицикло[2,2,1]гептана (LXXXII). Эти соединения были получены конденсацией эфиров три-этилфосфинорбиновой кислоты и диметилового эфира 2-кетогептилиденфосфиновой кислоты с соответствующими производными 7-оксабицикло[2,2,1]гептана.

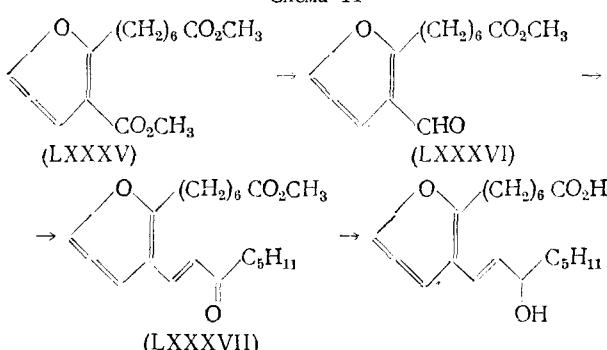


В ходе синтеза 9,11-*bis*-оксиметильных аналогов ПГЕ₂ было получено еще одно производное тетрагидрофурана, близкое по строению к ПГЕ₂⁶³. Соединение (LXXXII) образуется при окислении триола (LXXXIV) 2,3-дихлор-5,6-дицианбензохиноном, в результате чего происходит конъюгированное присоединение *cis*-расположенной оксиметильной группы к промежуточному еону.



Описано также получение кислородсодержащих гетероароматических простаноидов — производных фурана и оксазола⁶⁴. Для получения фуранового аналога ПГ была предложена следующая схема (схема 11). Диметиловый эфир 3-кетосебациновой кислоты обрабатывали хлорацетальдегидом; полученный метиловый эфир 2-(6-карбометоксигексил)фуран-3-карбоновой кислоты (LXXXV) был превращен в альдегид (LXXXVI). Реакция Виттига последнего с соответствующим фосфораном привела к метиловому эфиру 9-окса-15-кетопрост-8(12),10,13-транс-триеновой кислоты (LXXXVII), в котором затем был восстановлен карбонил при C(15) и гидролизована сложноэфирная группа.

Схема 11



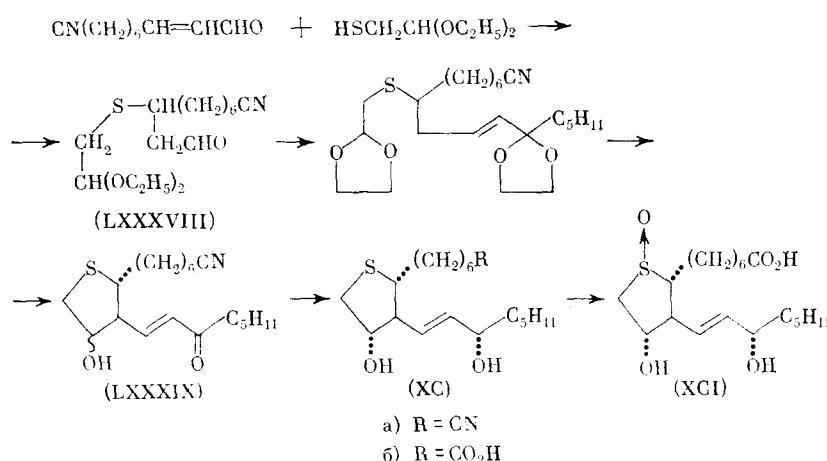
2. 9- и 11-Тиапростагландины

В настоящее время в литературе имеются сведения о синтетических аналогах ПГ, содержащих атом серы в 9- или 11- положениях молекулы. Все они относятся к производным тетрагидротиофена.

Синтетическая схема, выбранная Влассасом и Делла Веккиа⁶⁵ для получения 9-тиа-ПГ и их C(11)- и C(15)-эпимеров, является довольно распространенной и часто используется в синтезе природных ПГ (например, ⁶⁶). Для нее характерно замыкание циклической части молекулы (с образованием связи C(11) — C(12)) уже после того, как построены обе боковые цепочки. (Схема 12).

Конденсация 9-цианоненояля с диэтилацеталем меркаптоацетальдегида привела к аддукту (LXXXVIII), который в условиях реакции Виттига реагировал с трибутилфосфин-2-кетогептилиденом с образованием соответствующего енона. После защиты обеих кетогрупп с помощью этиленгликоля и последующей внутримолекулярной циклизации дикетала (в присутствии *n*-толуолсульфокислоты) была получена смесь эпимеров по C(11) соединения (LXXXIX). Хроматографическое разделение изомеров и последующее восстановление борогидридом цинка кетогруппы при C(15) в более полярном изомере привели к образованию новой эпимерной смеси по C(15), из которой на колонке с силикагелем вновь был выделен более полярный изомер (ХСа). Последний далее был гидролизован

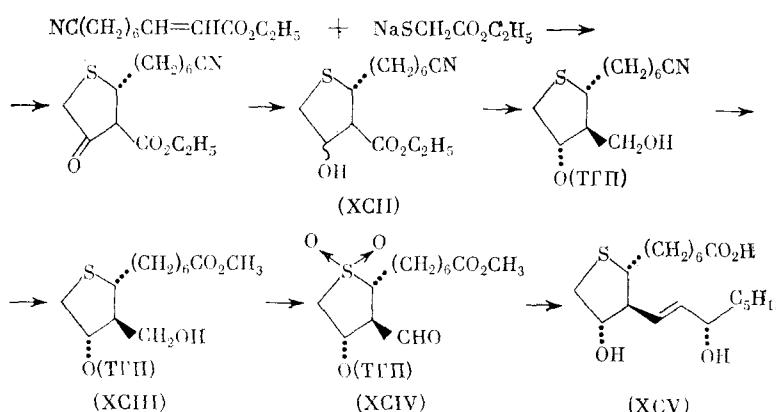
Схема 12



в водно-метанольном растворе едкого натра до *d*, *l*-9-тиапростагландина (ХСб). Кроме того, путем окисления (ХСб) перекисью натрия была получена смесь изомерных сульфоксидов (ХСи).

Одновременно теми же авторами была разработана альтернативная схема синтеза 9-тиа-ПГ⁶⁷ (схема 13). Построение тетрагидротиофенового кольца было осуществлено в начале синтеза. Для этого этиловый эфир 9-цианон-2-еновой кислоты подвергался конденсации с натриевым производным тиогликолевого эфира. Образовавшийся замещенный тетрагидротиофенон был восстановлен затем борогидридом натрия в смесь С(11)-эпимерных спиртов (ХСи), которые были разделены хроматографически. После ТГП-защиты гидроксила при С(11) в более полярном изомере (ХСи) была восстановлена сложноэфирная группа, вслед за чем полученный оксинитрил превращен в соответствующий оксиэфир (ХСиІІ) путем щелочного гидролиза в метаноле и этерификации диазометаном.

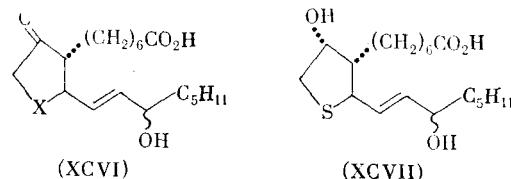
Схема 13



Далее сульфид (ХСиІІ) был окислен *m*-хлорнадбензойной кислотой в сульфон, который в свою очередь превратили в альдегид (ХСиІІІ) с хромовым ангидридом. Переход от (ХСиІІІ) к *d*, *l*-9-тиа-ПГ₁-диоксиду (ХСиІІІ) осуществляли с помощью обычных в этом ряду реакций: наращиванием алкильной цепочки по реакции Виттига, восстановлением ке-

тогруппы при С(15) борогидридом натрия с хроматографическим разделением эпимерных спиртов, гидролизом сложноэфирной группы при С(11) с поташом в метаноле. Энантиомерная форма (ХСВ) была получена путем этерификации С(11)-оксигруппы R-(—)- α -метоксифенилацетилхлоридом на стадии енона.

Соединения 11-ти-ПГ, в которых атом серы замещает оксиметиновую группу в положении 11 молекулы ПГЕ₁(ХCVIa, б) и ПГF_{1α}(ХCVII), были недавно синтезированы по схеме (14)⁶⁸.

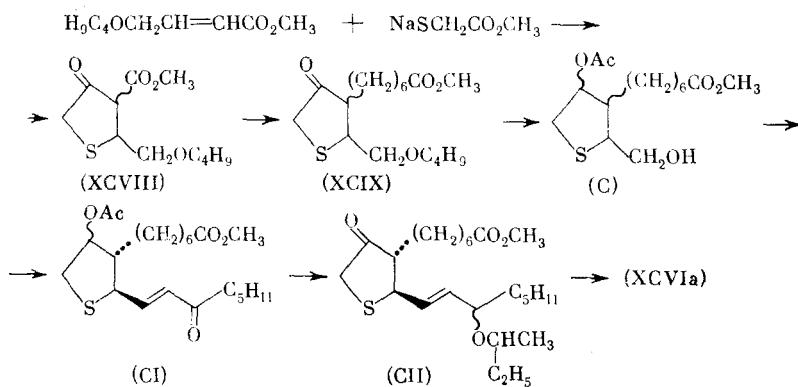


$$a) X = S$$

В этом случае тетрагидротиофеновое кольцо было построено на основе метилового эфира 4-*трит*-бутоксибут-2-еновой кислоты и натриевого производного тиогликолевого эфира. Полученный тетрагидротиофенон (ХCVIII) алкилировали метиловым эфиром 7-нодэнантовой кислоты и далее декарбометоксилировали действием гидрида лития в кипящем диметилформамиде. В образовавшемся кетоэфире (ХCIX) кетогруппа при С(9) была восстановлена борогидридом натрия, полученный гидроксил защищен путем сбортки уксусным ангидридом, а *трит*-бутильная группа снята действием смеси 48%-ной водной фтористоводородной кислоты и тетрагидрофурана.

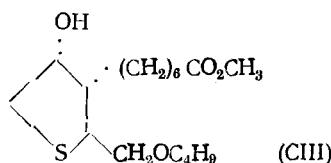
Выделенный при этом спирт (С) был затем переведен в соответствующий гидрат альдегида (как в схеме 4) и далее — в еон (С1). Анализ строения (С1) позволил авторам утверждать, что в полученном соединении боковые цепи находятся в наиболее устойчивой *транс*-ориентации. Далее (С1) с борогидридом цинка был превращен в смесь эпимерных по С(15) спиртов, оксигруппа при С(15) защищена с помощью этилвинилового эфира, после чего проведено окисление ДЦК в диметилсульфате гидроксила при С(9) с образованием кетона (СII). Далее в результате мягкого гидролиза эфирных групп была выделена 15(α+β)-окси-9-кето-11-тиапрост-13-еновая кислота (ХСVIa).

Схема 14



Для получения сульфоксида (ХCVI_б) кетон (СII) был окислен *m*-хлорнадбензойной кислотой. При этом была получена трудноразделяемая смесь изомерных метиловых эфиров сульфоксида.

С целью синтеза XCVII — тиааналога ПГF_{1 α} — кетон (ХCIX) был восстановлен три(втор-бутил)борогидридом калия до 8,9-*цис*-спирта (СIII):



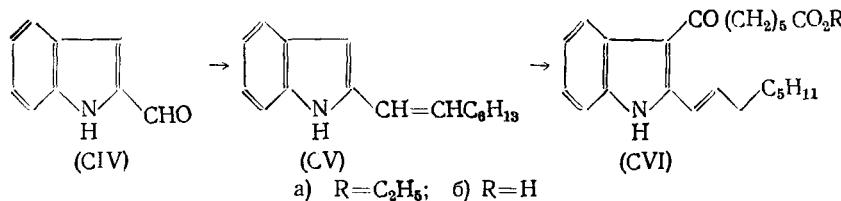
Используя методы, изложенные выше, (СIII) превратили в соответствующий ацетоксиспирт, далее — в альдегид, еон и смесь С(15)-эпимерных спиртов. В результате дальнейшего гидролиза была получена 9 α , 15(α + β)-диокси-11-тиапрост-13-еновая кислота (ХCVIII). 11-Тиапростагландины проявили слабую ПГE₂-подобную активность по действию на гладкую мускулатуру отрезка толстой кишки в опытах *in vitro*.

3. Азапростагландины

Синтезированные к настоящему моменту аналоги ПГ, в которых циклопентановое кольцо заменено азотсодержащим гетероциклом, относятся к производным индола, пирролидина, пиразолидина, оксазола и тиазола.

Из индол-2-альдегида (CIV) и гептилиденфосфорана был получен 2-(1-октенил-1)-индол (CV) ^{69,70} (схема 15). Для введения боковой цепочки с карбоксильной группой, моделирующей α -цепочку молекул ПГ, авторами был выбран хлорангидрид полуэфира пимелиновой кислоты. Ацилирование магнийорганического производного (CV) этим реагентом протекало с высоким выходом (80%) и привело к этиловому эфиру 7-[2-(1-октенил-1)-индолил-3]-7-кетогептанаевой кислоты (CVIa) (соотношение *цис* : *транс* изомеров 45 : 55).

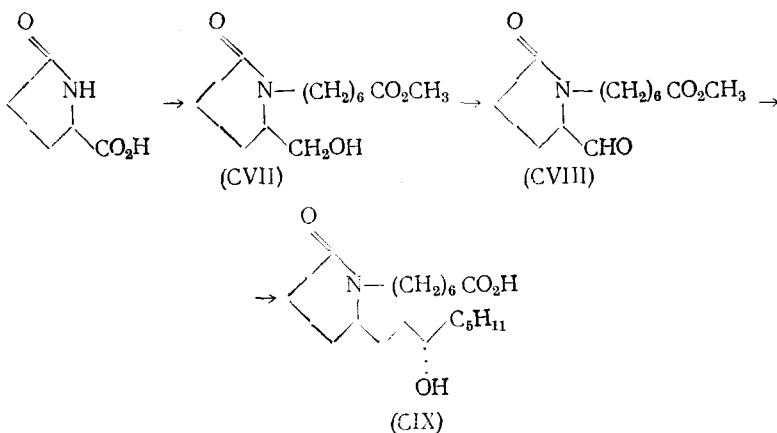
Схема 15



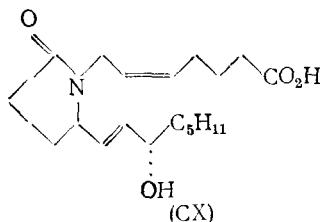
В результате щелочного гидролиза (CVIa) был получен *транс*-изомер соответствующей кислоты (CVI_б), строение которого подтверждено ПМР-спектром.

В синтезе *d,l*-11-дезокси-8-азапростагландинов — пирролидиновых аналогов ПГE₁ и ПГE₂ — авторы ^{71,72} также базировались на «готовой» циклической части молекулы (схема 16). Исходя из легкодоступной *d,l*-пироглутаминовой кислоты, был получен 5-оксиметил-1-(6-метоксикарбонилгексил)-пирролидон-2 (CVII) (5 стадий).

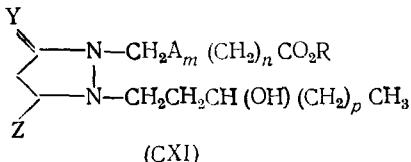
Схема 16



Дальнейшее построение боковой цепи: окисление спиртовой группы до альдегидной, конденсация полученного альдегида (CVIII) с диметиловым эфиром 2-кетогептилиденфосфиновой кислоты и восстановление образовавшегося енона, как сообщают авторы, не вызывало трудностей и привело к получению смеси С(15)-эпимерных спиртов, разделенных хроматографически. На основании соответствующим образом модифицированной схемы был синтезирован также 8-азааналог ПГЕ₂ (СХ) ⁷¹.



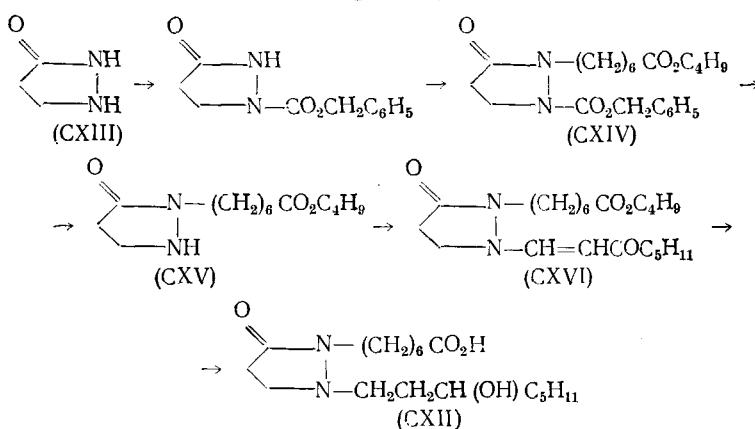
Ряд диазапростагландинов — производных пиразолидина общей формулы (СXI) — был синтезирован Скрибнером ⁷³ с целью создания ингибиторов ПГ (схема 17).



где A-CH-SH или C≡C; R-H, металл, соль амина, алкил, галогеналкил; m=0,1; n=0—6; p=0—6; Y, Z-O₂H₂

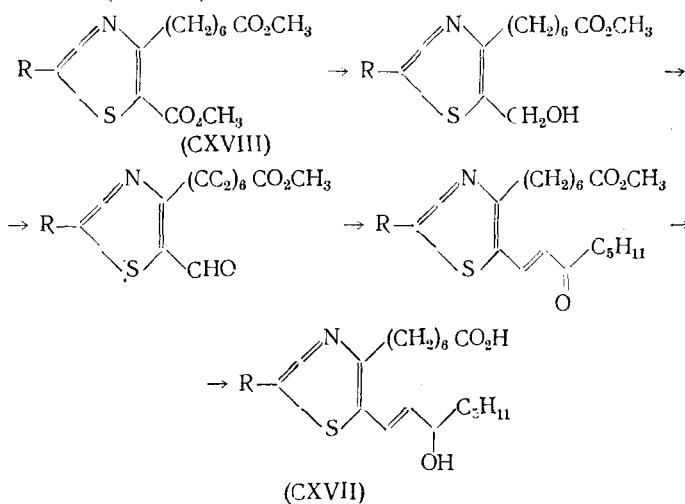
Некоторые соединения этого класса, как утверждает автор ⁷³, могут найти применение как антипиретические, анальгетические, противовоспалительные средства, а также при лечении некоторых форм диареи и шока. Синтез простаноидов типа (СXI) облегчается по сравнению с синтезом природных ПГ тем, что в (СXI) содержится не более одного асимметрического атома углерода (в боковой цепи), а кольцевые асимметрические атомы углерода заменены атомами азота. В качестве примера на схеме 17 представлен синтез одного из представителей этого ряда — d,l-15-окси-9-кето-8,12-диазапростаноевой кислоты (СХII).

Схема 17



В исходном пиразолидоне (CXIII) сначала с помощью бензилхлорформиата был защищен более основной атом азота, после чего по второму атому азота провели алкилирование *трет*-бутиловым эфиром 7-бромэнантовой кислоты с образованием эфира (CXIV). Гидрирование (CXIV) над палладием позволило снять защиту с основного азота в пиразолидоновом кольце, после чего продукт (CXV) кипячением с 1-октин-3-оном в спирте был превращен в енаминокетон (CXVI), который без очистки был далее последовательно восстановлен водородом в присутствии платинового катализатора (связь C(13)=C(14)) и борогидридом натрия (C(15)-кетогруппы). Смесь C(15)-эпимерных спиртов была разделена хроматографически. Следует отметить, что 8,12-диазапростаноиды (CXII) являются первым примером синтетических аналогов ПГ основного характера.

Простаноиды, содержащие в циклической части молекулы атомы азота и серы, были синтезированы венгерскими химиками⁶⁴. В синтезе тиазольных аналогов ПГ (CXVII) гетероциклическое кольцо образуется в результате конденсации диметилового эфира 2-хлор-3-кетосебациновой кислоты с различными тиоамидами. Полученный при этом метиловый эфир 4-(6-карбометоксигексил)-тиазол-5-карбоновой кислоты (CXVIII) был превращен в (CXVII) по схеме:



Тиазольный аналог ПГ (СXVII), подобно фурановому и оксазольному аналогу ПГ (см. стр. 1091), ингибитирует ферменты, катализирующие дальнейшие превращения ПГ (15-окси-ПГ-дегидрогеназу и ПГА-изомеразу), а в некоторых биологических тестах проявляет ПГ-подобный эффект.

После подготовки статьи к публикации по теме обзора был опубликован ряд сообщений⁷⁴⁻¹⁰¹.

ЛИТЕРАТУРА

1. М. Д. Машковский, Фармакол. и токсикол., 37, 109 (1974).
2. К. Хоммель, В. Фишер, С. Шлимович, Сов. медицина, 1973, № 11, 77.
3. R. Kurzrok, C. C. Lieb, Proc. Soc. Exp. Biol., 28, 268 (1930).
4. S. Bergström, R. Ryhage, B. Samuelsson, J. Sjövall, Acta Chem. Scand., 16, 501 (1962).
5. B. Samuelsson, G. Stållberg, Там же, 17, 810 (1963).
6. D. P. Strike, H. Smith, Tetrahedron Letters, 1970, 4393.
7. E. J. Corey, N. H. Andersen, R. M. Carlson, J. Paust, E. Vedejs, I. Vlattas, R. E. K. Winter, J. Am. Chem. Soc., 90, 3245 (1968).
8. E. J. Corey, I. Vlattas, K. Harding, Там же, 91, 535 (1969).
9. N. Finch, L. Della, Vecchia, J. J. Fitt, R. Stephani, I. Vlattas, J. Org. Chem., 38, 4412 (1973).
10. M. P. L. Caton, Tetrahedron Letters, 1973, 773.
11. C. J. Sih, R. G. Salmon, P. Price, R. Sood, G. Peruzzotti, J. Am. Chem. Soc., 97, 857 (1975).
12. E. J. Corey, U. Koelliker, J. Neuffer, Там же, 93, 1489 (1971).
13. E. J. Corey, S. M. Albonico, U. Koelliker, T. K. Schaaf, R. K. Varma, Там же, 93, 1491 (1971).
14. R. B. Woodward, J. Gosteli, I. Ernst, R. J. Friary, G. Nestler, H. Ruman, R. Sitren, Ch. Suter, J. K. Whitesell, Там же, 95, 6853 (1973).
15. E. D. Brown, R. Clarkson, I. J. Leeney, G. E. Robinson, Chem. Commun., 1974, 642.
16. E. J. Corey, Z. Arnold, J. Hutton, Tetrahedron Letters 1970, 307
17. E. J. Corey, R. Noyori, Там же, 1970, 311.
18. R. A. Mueller, L. E. Flanders, Ann. Repts. Med. Chem., 9, 162 (1974).
19. A. P. Labhsetwar, Nature, 238, 400 (1972).
20. H. C. Arndt, W. G. Biddlecom, Prostaglandins, 7, 387 (1974).
21. W. Lippmann, Там же, 7, 231 (1974).
22. D. Binder, J. Bowler, Там же, 6, 87 (1974).
23. Пат. США 3723528 (1973); РЖХим., 1974, 6Н233.
24. Пат. США 3725469 (1973); РЖХим., 1974, 6Н234.
25. G. A. Youngdale, F. H. Lincoln, Prostaglandins, 6, 207 (1974).
26. Заявка ФРГ 2320368 (1973); С. А., 80, 36746 (1974).
27. Пат. США 3767695 (1973); РЖХим., 1974, 18Н326.
28. Пат. США 3853854 (1974); С. А., 82, 86271 (1975).
29. Заявка ФРГ 2348632 (1974); С. А., 81, 37323 (1974).
30. Y. Iguchi, S. Kori, M. Hayashi, J. Org. Chem., 40, 521 (1975).
31. J. Fried, C. H. Lin, J. Med. Chem., 16, 429 (1973).
32. J. F. Bagli, T. Bogri, S. N. Sehgal, Tetrahedron Letters, 1973, 3329.
33. H. Wakatsuka, S. Kori, M. Hayashi, Prostaglandins, 8, 341 (1974).
34. N. A. Nelson, R. W. Jackson, W. L. Miller, International Conference on Prostaglandins, Florence, Italy, 1975, p. 72.
35. J. Fried, M. M. Mehra, W. L. Kao, J. Am. Chem. Soc., 93, 5594 (1971).
36. J. Fried, M. M. Mehra, W. L. Kao, Tetrahedron Letters, 1970, 2695.
37. J. Fried, M. M. Mehra, Y. Y. Can, J. Am. Chem. Soc., 96, 2759 (1974).
38. K. F. Bernardy, J. F. Polletto, M. J. Weiss, Tetrahedron Letters, 1975, 765.
39. J. Fried, M. M. Mehra, Y. Y. Can, J. Am. Chem. Soc., 96, 6759 (1974).
40. Пат. США 3755426 (1973); РЖХим., 1974, 12Н261.
41. Заявка ФРГ 2344740 (1974); С. А., 81, 25191 (1974).
42. Франц. пат. 2162212 (1973); С. А., 80, 82218 (1974).
43. Японск. пат. 7431647 (1974); С. А., 81, 25183 (1974).
44. I. T. Harrison, R. Grayshan, T. Williams, A. Semenovski, J. H. Fried, Tetrahedron Letters, 1972, 5151.
45. A. Guzman, P. Crabbé, Chem. and Ind., London, 1973, 635.
46. A. Guzman, M. Vera, P. Crabbé, Prostaglandins, 8, 85 (1974).
47. Японск. пат. 7426259 (1974); С. А., 81, 25181 (1974).
48. N. Finch, J. J. Fitt, J. H. S. Hsu, J. Org. Chem., 40, 206 (1975).
49. A. Collet, J. Jacques, Chem. Therapie, 5, 163 (1970).

50. *J. Fried, T. S. Santhanakrishnan, J. Himizu, C. H. Lin, S. H. Ford, B. Rubin, E. O. Grigas*, *Nature*, **223**, 208 (1969).
51. *N. S. Crossley*, *Tetrahedron Letters*, **1971**, 3327.
52. *P. Wlodawer, B. Samuelsson, S. M. Albonico, E. J. Corey*, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 2815 (1972).
53. *J. U. S. Himizu, S. K. K. Harigaya, A. A. Ichida, K. O. S. Yoshikawa, M. C. Sato*, Заявка ФРГ 2229225 (1972); С. А., **78**, 111102 (1973).
54. *F. M. Hauser, R. C. Huffman*, *Tetrahedron Letters*, **1974**, 905.
55. *I. T. Harrison, V. R. Fletcher, J. H. Fried*, Там же, **1974**, 2733.
56. *S. Hanessian, P. Dextraze, A. Fougerousse, I. Guindon*, Там же, **1974**, 3988.
57. *I. Vlattas, V. O. Lee*, Там же, **1974**, 4451.
58. *I. Vlattas, L. Della Vecchia*, Там же, **1974**, 4455.
59. *I. T. Harrison, V. R. Fletcher*, Там же, **1974**, 2729.
60. *M. Hamberg*, *Proc. Nat. Acad. Sci USA*, **71**, 345 (1974).
61. *G. L. Bundy*, *Tetrahedron Letters*, **1975**, 1957.
62. *T. A. Eggelte, H. de Koning, H. O. Huisman*, International Conference on Prostaglandins, Florence, Italy, 1975, p. 68.
63. *A. Guzman, J. M. Muchowski*, *Tetrahedron Letters*, **1975**, 2053.
64. *G. Ambrus, I. Barta*, International Conference on Prostaglandins, Florence, Italy, 1975, p. 66.
65. *I. Vlattas, L. Della Vecchia*, *Tetrahedron Letters*, **1975**, 4459.
66. *E. J. Corey, I. Vlattas, N. H. Andersen, K. Harding*, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 3247 (1968).
67. *I. Vlattas, L. Della Vecchia*, *Tetrahedron Letters*, **1974**, 4267.
68. *I. T. Harrison, R. J. K. Taylor, J. H. Fried*, Там же, **1975**, 1165.
69. *В. Г. Авраменко, Н. Н. Левинова, В. Д. Назина, Н. Н. Суворов*, Химия гетероциклических соединений, 1975, 204.
70. *В. Г. Авраменко*, Автореферат докт. дисс., МХТИ им. Менделеева, М., 1974.
71. *H. de Koning, H. O. Huisman*, V Symposium on the Chemistry of Heterocyclic Compounds, Bratislava, 1975, p. 102.
72. *G. Bolliger, J. M. Muchowski*, *Tetrahedron Letters*, **1975**, 2931.
73. *R. M. Scribner*, Заявка ФРГ 2322193 (1973); С. А., **80**, 986, (1974).
74. *G. J. Lourens, J. M. Koekemoer*, *Tetrahedron Letters*, **1975**, 3719.
75. *G. J. Lourens, J. M. Koekemoer*, Там же, **1975**, 3715.
76. *J. W. Bruin, H. de Koning, H. O. Huisman*, Там же, **1975**, 4599.
77. *E. J. Corey, K. C. Nikolaidou, Y. Machida, C. L. Malsten, B. Samuelsson*, *Proc. Nat. Acad. Sci USA*, **72**, 3355 (1975).
78. *A. D. Bender, C. E. Berkoff, W. G. Groves, L. M. Sofranko, G. R. Wellman, J.-H Liu, P. P. Begosh, J. W. Horodniak*, *J. Med. Chem.*, **18**, 1094 (1975).
79. *D. K. Dukshit, R. C. Gupta, S. Kumar, C. M. Gupta, R. S. Kapil, K. Kar, V. P. Kamboj, N. Anand*, IV Indo-Soviet Symposium on the Chemistry of Natural Products, Lucknow, India, 1976, Abstracts, с. А, p. 22.
80. *D. K. Dukshit, R. S. Kapil, N. Anand*, *Indian J. Chem.*, **13**, 1353 (1975).
81. *D. K. Dukshit, R. S. Kapil, N. Anand*, Там же, **13**, 1359 (1975).
82. *R. M. Scribner*, *Tetrahedron Letters*, **1976**, 3853.
83. *N. A. Nelson, R. W. Jackson*, Там же, **1976**, 3275.
84. *R. C. Kelly, I. Schletter, S. L. Stein*, Там же, **1976**, 3279.
85. *W. P. Schneider, R. A. Morge*, Там же, **1976**, 3283.
86. *K. Kühlein, A. Linkies, D. Reuschling*, Там же, **1976**, 4463.
87. *D. Reuschling, M. Mitzlaff, K. Kühlein*, Там же, **1976**, 4467.
88. *G. Ambrus, I. Barta*, *Prostaglandins*, **10**, 661 (1975).
89. *G. P. Rosing, T. J. H. Moinat, H. De Koning, H. O. Huisman*, *Heterocycles*, **4**(4), 719 (1976).
90. *I. Vlattas, L. Della Vecchia, A. Ong*, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 2008 (1976).
91. *Е. И. Левкоева, Г. Я. Шварц, М. Д. Машковский, Л. Н. Яхонтов*, Хим. фарм. журнал, 1976 (12), 64.
92. Заявка ФРГ 2452536 (1976); С. А., **85**, 46377 (1976).
93. Заявка ФРГ 2436332 (1976); С. А., **84**, 180023 (1976).
94. Заявка ФРГ 2460977 (1976); С. А., **85**, 177243 (1976).
95. Заявка ФРГ 2552312 (1976); С. А., **85**, 192576 (1976).
96. Заявка ФРГ 253682 (1976); С. А., **85**, 5487 (1976).
97. Пат. США 3883659 (1975); С. А., **84**, 30855 (1976).
98. Пат. США 3975399 (1976); С. А., **85**, 192576 (1976).
99. Японск. пат. 7601460 (1976); С. А., **85**, 108516 (1976).
100. Японск. пат. 7604166 (1976); С. А., **85**, 94221 (1976).
101. Японск. пат. 7601461 (1976); С. А., **85**, 12375 (1976).