

В. А. Егоров (к.х.н., с.н.с.), Л. С. Хасанова (к.х.н., н.с.), Ф. А. Гималова (д.х.н., проф., в.н.с.)

НОВЫЕ ГИБРИДЫ КРОСС-СОПРЯЖЕННЫХ ЦИКЛОПЕНТЕНОНОВЫХ ПРОСТАГЛАНДИНОВ И ЭКСОМЕТИЛИДЕНЦИКЛОПЕНТЕН-1,3-ДИОНОВ ИЗ 6,7-ДИХЛОР-1,4-ДИОКСАСПИРО[4.4]НОН-6-ЕН-8-ОНА

Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН,
лаборатория синтеза низкомолекулярных биорегуляторов
450054, г. Уфа, пр. Октября, 71; e-mail: fangim@anrb.ru

V. A. Egorov, L. S. Khasanova, F. A. Gimalova

NEW HYBRIDS OF CROSS-CONJUGATED CYCLOPENTENONE PROSTAGLANDINS AND EXOMETHYLIDENE CYCLOPENTENE-1,3-DIONES FROM 6,7-DICHLORO-1,4-DIOXASPIRO[4.4]NON-6-EN-8-ONE

Ufa Institute of Chemistry of Ufa Federal Research Centre of the RAS
69, Prospekt Oktyabrya Str., 450054, Ufa, Russia; e-mail: fangim@anrb.ru

На основе 6,7-дихлор-1,4-диоксаспиро[4.4]нон-6-ен-8-она по реакции альдольно-кетоновой конденсации с этиловым эфиром 7-оксогептановой кислоты с последующим исчерпывающим дехлорированием с помощью Zn и гидролизом диоксолановой защитной группы действием метилата натрия получены новые синтетически и фармакологически перспективные кросс-сопряженные цикlopентен-1,3-дионы – 6-(6-этоксикарбонилгексилиден)-1,4-диоксаспиро[4.4]нон-8-ен-7-он и 3-метокси-5-(6-метоксикарбонилгексилиден)-2-хлорциклопент-2-ен-1,4-дион.

Ключевые слова: альдольно-кетоновая конденсация; блок-синтоны; 6,7-дихлор-1,4-диоксаспиро[4.4]нон-6-ен-8-он; синтез; этил 7-оксогептаноат.

Работа выполнена по теме №122031400261-4 госзадания УФИХ УФИЦ РАН.

В последнее время в ряду простаноидов особый интерес вызывают цикlopентеноновые простагландины (ПГ), проявляющие мощные антираковые, противовоспалительные и антивирусные свойства^{1–3}. Они являются активными в мМ и нМ концентрациях и селективно действуют в отношении некоторых трудно поддающихся лечению раковых клеток. В этом ряду известен метиловый эфир Δ⁷-PGA₁, применяемый при лечении рака яичников⁴, а его 13,14-дигидро-15-дезоксипро-аналог (TEI-9826) обладает высокой активностью *in vivo* в отношении цисплатин-резистентных опухолей^{5, 6}.

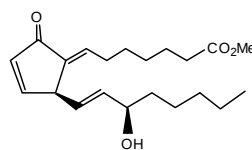
Дата поступления 21.01.24

Based on 6,7-dichloro-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-en-8-one by aldol-crotonic condensation reaction with 7-oxoheptanoic acid ethyl ester, followed by exhaustive dechlorination with Zn and hydrolysis of the dioxolane protecting group by the action of sodium methoxide, new synthetically and pharmacologically promising cross-conjugated cyclopenten-1,3-diones: 6-(6-ethoxycarbonylhexylidene)-1,4-dioxaspiro[4.4]non-8-en-7-one and 2-chloro-3-methoxy-5-(6-methoxycarbonylhexylidene)cyclopent-2-ene-1,4-dione were obtained.

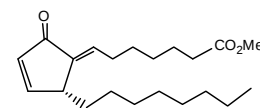
Key words: aldol-crotonic condensation; block synthons; 6,7-dichloro-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-en-8-one; ethyl 7-oxo-heptanoate; synthesis.

The work was carried out on topic no.122031400261-4 of the state assignment of the Ufa Institute of Chemistry of Ufa Federal Research Centre of the RAS.

аналог (TEI-9826) обладает высокой активностью *in vivo* в отношении цисплатин-резистентных опухолей^{5, 6}.



Метиловый эфир Δ⁷-PGA₁



Метиловый эфир
13,14-дигидро-15-дезоксипро-аналог
(TEI-9826)

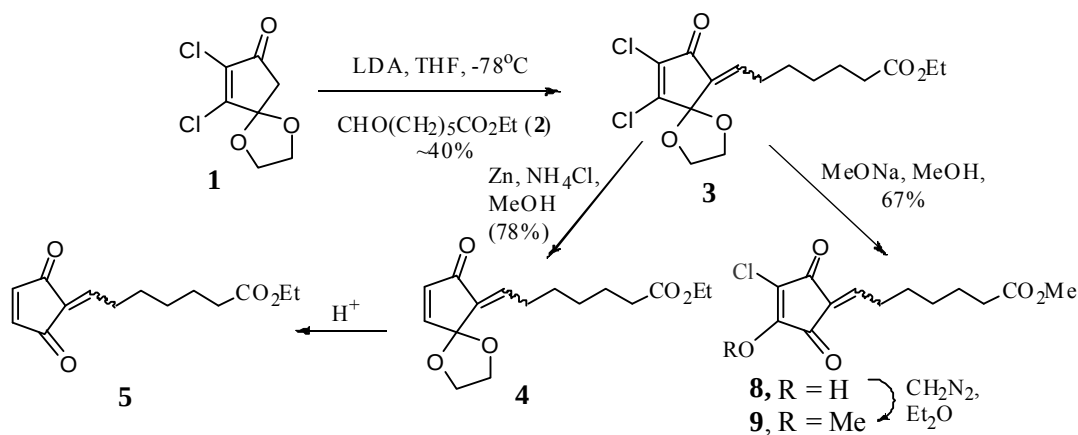
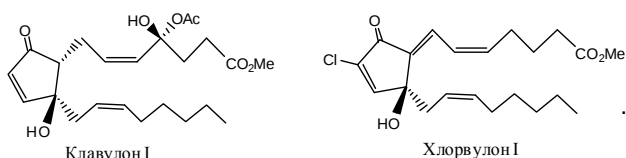
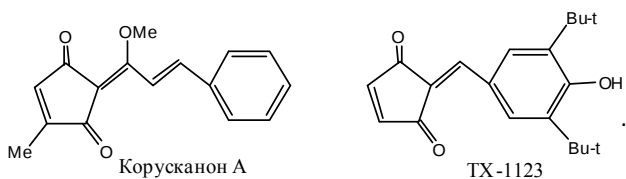


Схема 1

Кроме того, следует отметить, что среди циклопентеноновых простагландинов особый интерес вызывают представители так называемых «морских» протаноидов. Среди них хлорвулоны и пунагландины^{7,8}, содержащие атом хлора в циклической еноновой части молекулы, обладают противоопухолевой активностью на порядок выше, чем клавулоны⁹:



В ряду антифунгального и противоопухолевого действия производных функционализированных 2-экзометилиденциклопент-4-ен-1,3-дионов можно выделить корусканон А¹⁰ и ТХ-1123¹¹. Первый из них высокоактивен против трех основных патогенных грибов *Candida albicans* и *Cryptococcus neoformans*, двух основных условно-патогенных микроорганизмов, связанных с болезнями СПИДом, а ингибитор протеинкиназы ТХ-1123 показывает мощную противоопухолевую активность:



Данная работа посвящена практическому синтезу новых функционализированных блоков для аналогов циклопентеновых простагландинов и биоактивных циклопент-4-ен-1,3-дионов. Для осуществления этой задачи нами была изучена реакция альдольно-кетоновой конденсации ранее полученного в лаборатории дихлорциклопентен-1-она¹² с альдегидом 2. Реакция литиевого еноля соединения 1, генерированного действием диизопропиламида лития в ТГФ при минус 78 °С,

с альдегидом 2 приводит с умеренным выходом (~40%) к алкилиденциклопентенону 3 в виде смеси *E,Z*-изомеров в соотношении ~2:1 (по данным ЯМР ¹H) (схема 1).

Альдегид 2, необходимый для реакции конденсации, был синтезирован нами в 2 стадии из диэтилкетала циклогептанона 6 согласно схеме 2. Для этого енолэфир 7, полученный по известной методике из кетала 6¹³, озонолитическим расщеплением в CH₂Cl₂ при минус 78 °С превратили в альдегид 2.

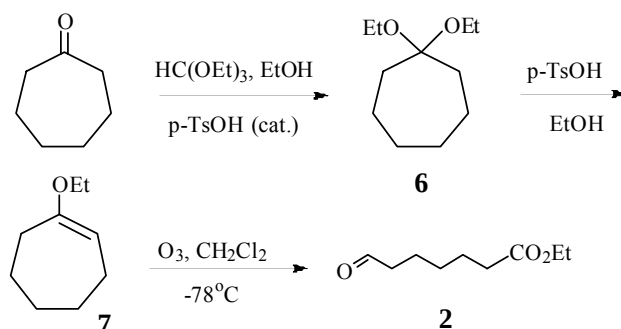


Схема 2

Дехлорированием соединения 3 системой Zn–NH₄Cl–MeOH был получен енон 4, пригодный для использования в синтезе фармакологически перспективных циклопентеновых и алкилиденциклопентеновых простагландинов (например, аналогов клавулонов, TEI-9826, простагландина 7-PGA₁ и др.).

Гидролиз диоксолановой защитной группы соединения 3 в условиях, описанных нами ранее¹⁴, и последующее метилирование енольной гидроксильной группы полученного дикетона 8 действием диазометана приводит к блоку 9 (схема 1).

Синтезированные блоки 4 и 9, сочетающие в структурах сигнатурные фрагменты корусканона А и ТХ-1123 (2-экзометилиденциклопент-4-ен-1,3-дионы), а также кросс-сопряженных цикло-

пентеноновых простагландинов, являются гибридными структурами, упомянутыми в названии статьи.

Таким образом, на основе 4,4-этилендиокси-2,3-дихлорциклопент-2-енона синтезированы перспективные блоки для применения в синтезе циклопентеноновых простагландинов и фармакологически перспективных экзоалкилиденциклопентенонов.

Экспериментальная часть

ИК спектры получены на спектрофотометрах Specord M-80 и Shimadzu IR Prestige-21 в тонком слое или вазелиновом масле. Спектры ЯМР записаны на спектрометре Bruker AM-300 [300 (^1H) и 75.47 МГц (^{13}C)] для растворов в CDCl_3 , внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры ионизации электрораспылением (ИЭР, ESI [*electrospray ionization*]) были получены на ВЭЖХ масс-спектрометре LCMS-2010EV (Shimadzu) (шприцевой ввод, раствор образца в хлороформе/ацетонитриле при расходе 0.1 мл/мин, элюент – ацетонитрил/вода (95/5) в режиме регистрации положительных ионов при потенциале игольчатого ионизирующего электрода 4.5 кВ. Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе «Euro-EA 3000». Ход реакции контролировали методом ТСХ на пластинках Сорбфил (Россия) с обнаружением веществ с помощью щелочного раствора перманганата калия. Продукты синтеза выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (30–60 г адсорбента на 1 г вещества), в качестве элюентов использовали свежеперегнанные растворители.

1-Этоксциклогептен (7). К смеси 10 г (0.089 моль) циклогептанона, 34.5 мл (0.272 моль) ортомуравьиного эфира и 51 мл безводного этанола добавили 100 мг моногидрата *n*-толуолсульфокислоты в 3 мл этанола и кипятили с обратным холодильником в течение 10–20 мин. Реакционную смесь охлаждали в бане со льдом, нейтрализовали раствором NaOEt , приготовленным из 0.22 г Na и 2.2 мл EtOH . Затем отгоняли в вакууме EtOH и образовавшийся этиловый эфир *o*-муравьиной кислоты, а остаток перегоняли в вакууме, собирая фракцию с $T_{\text{кип.}}$ 70–80 °C/30 мм рт. ст. Получили 13.3 г (80%) кетала **6**.

Смесь 7.62 г (3.16 ммоль) диэтилкетала **6** и 2.8 мг (0.16 ммоль) моногидрата *n*-толуолсульфокислоты кипятили в перегонной установке, в которой непрерывно отгонялся образующийся в процессе реакции этанол ($T_{\text{кип.}}$ 78 °C / 760 мм рт. ст.). По окончании реакции и отгонки этанола температуру поднимали до 156 °C и отогнали 5 г этоксциклогептена **7** в виде бесцветной жидко-

сти. После повторной перегонки получили 4.5 г (69%) чистого соединения **7**. $T_{\text{кип.}}$ 65–70 °C/15 мм рт. ст. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., CDCl_3): 1.27 т (3H, CH_3 , J 7.07 Гц), 1.55 м (4H, CH_2), 1.69 м (2H, CH_2), 2.03 д (1H, J 6.6 Гц) и 2.07 д (1H, C^7H_2 , J 6.6 Гц), 2.26 м (2H, C^3H_2), 3.59 к (2H, OCH_2 , J 7.08 Гц), 4.69 т (1H, $=\text{CH}$, J 6.9 Гц).

Этиловый эфир 7-оксогептановой кислоты (2). Через раствор 4.1 г (29.3 ммоль) соединения **7** в 20 мл безводного CH_2Cl_2 при минус 70 °C при перемешивании пропускали озono-кислородную смесь до появления голубой окраски. Избыток O_3 из реакционной массы выдували аргоном, добавляли 5 мл Me_2S , перемешивали 30 мин при минус 60 °C, затем 6 ч при комнатной температуре. Реакционную массу упарили, остаток растворяли в CHCl_3 и промывали насыщенным раствором NaCl , органический слой отделяли, сушили MgSO_4 и упаривали. Получили 3.03 г (65%) альдегидоэфира **2** в виде бесцветного масла. ИК спектр, ν , см^{-1} : 953, 1058, 1103, 1138, 1157, 1180, 1207, 1251, 1309, 1373, 1437, 1697, 1730, 2721, 2859, 2928. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., CDCl_3): 1.23 т (3H, CH_3 , J 7.02 Гц), 1.35 м (2H, C^4H_2), 1.63 кв (4H, C^3H_2 , C^5H_2 , J 7.3 Гц), 2.28 д.т (2H, C^6H_2 , J 7.5 и 1.9 Гц), 2.41 д.т (1H, J 1.6, 1.9 и 7.3 Гц) и 2.44 д.т (1H, C^2H_2 , J 1.6, 1.9 и 7.3 Гц), 4.11 к (2H, OCH_2 , J 7.02 Гц), 9.75 д.д (1H, CHO , J 1.9 и 3.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 14.10 (CH_3), 21.46, 28.30 (C^3 , C^5), 24.40 (C^4), 33.47 (C^6), 43.41 (C^2), 64.47 (OCH_2), 178.00 (CO_2), 202.36 (CHO).

8,9-Дихлор-6-(6-этоксикарбонилгексилден)-1,4-диоксапиридо[4,4]-нон-8-ен-7-он (3). В атмосфере аргона к охлажденному до минус 10 °C раствору 0.25 мл (1.72 ммоль) *i*- Pr_2NH в 6 мл безводного ТГФ добавляли по каплям 1.3 мл (1.72 ммоль) 1.3 н. раствора BuLi в гексане, реакционную массу перемешивали 15 мин и добавляли по каплям раствор из 0.2 г (1.43 ммоль) соединения **1** в 3 мл ТГФ. Затем через 15 мин реакционную массу охлаждали до минус 78 °C и добавляли по каплям раствор 0.16 г (1.44 ммоль) альдегидоэфира **2** в 6 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при минус 78 °C и 2 ч при комнатной температуре, добавили 2–3 мл насыщенного раствора NH_4Cl , перемешивали 10 мин, ТГФ упарили, остаток экстрагировали CHCl_3 . Объединенные органические слои промыли насыщенным раствором NaCl , сушили MgSO_4 и упарили, получили 0.13 г (40%) соединения **3** в виде смеси *E,Z*-изомеров в соотношении ~2:1. Бесцветное масло. ИК спектр, ν , см^{-1} : 827, 855, 949, 1001, 1034, 1099, 1190, 1254, 1371, 1446, 1601, 1670, 1732, 2868, 2934. Найдено, %: C 51.89, H 5.35, Cl 20.64. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 51.59, H 5.20, Cl 20.30. Основной изомер. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., CDCl_3): 1.25 т (3H, J 7.1 Гц, CH_3),

1.32-1.42 м (2H, CH₂), 1.47-1.56 м (2H, CH₂), 1.64 кв (4H, CH₂, *J* 7.5 Гц), 2.26-2.36 м (2H, CH₂), 4.14 к (2H, OCH₂, *J* 7.1 Гц), 4.32 м (3H) и 4.49 т (1H, OCH₂CH₂O, *J* 7.1 и 6.6 Гц), 6.78 т (1H, =CH, *J* 7.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃): 14.22 (CH₃), 24.56 и 24.67 (C^{3'}, C^{5'}), 27.97 и 28.72 (C^{4'}, C^{2'}), 34.15 (C^{6'}), 60.23 (OCH₂), 66.96 (OCH₂CH₂O), 107.95 (C⁵), 132.64 (C⁸), 136.02 (C⁶), 141.63 (C^{1'}), 154.65 (C⁹), 173.54 (CO₂), 182.53 (C=O). Минорный изомер. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃): 1.24 т (3H, *J* 7.2 Гц, CH₃), 1.32-1.42 м (2H, CH₂), 1.47-1.56 м (2H, CH₂), 1.53 к (2H, CH₂, *J* 7.4 Гц), 2.26-2.36 м (2H, CH₂), 2.79 к (2H, C^{6'}H₂, *J* 7.5 Гц), 4.14 к (2H, OCH₂, *J* 7.1 Гц), 4.32 м (3H) и 4.49 т (1H, OCH₂C–H₂O, *J* 7.1 и 6.6 Гц), 6.37 т (1H, =CH, *J* 7.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃): 14.22 (CH₃), 24.56 и 24.67 (C^{3'}, C^{5'}), 27.68 и 28.40 (C^{4'}, C^{2'}), 34.09 (C^{6'}), 60.17 (OCH₂), 66.96 (OCH₂CH₂O), 107.31 (C⁵), 133.37 (C⁶), 136.50 (C⁸), 143.94 (C^{1'}), 156.50 (C⁹), 173.54 (CO₂), 183.01 (C=O).

6-(6-Этоксикарбонилгексилден)-1,4-диоксаспиро[4.4]нон-8-ен-7-он (4). К раствору 0.04 г (0.11 ммоль) соединения **3** в 10 мл безводного CH₃OH добавляли 0.08 г (1.24 ммоль) цинковой пыли, 0.08 г NH₄Cl и перемешивали около 8 ч. Осадок отфильтровали, промыли CH₃OH, фильтрат упарили. Остаток растворили в 5 мл CHCl₃, промыли 3 мл насыщенного NaCl, сушили MgSO₄ и упарили. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле и получили 0.02 г (50%) енона **4** в виде смеси *E,Z*-изомеров в соотношении ~2:1. Масс-спектр, *m/z* (*I*, %): 295 [M+H]⁺ (100). Основной изомер. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃): 1.26 т (3H, CH₃, *J* 7.07 Гц), 1.36-1.44 м (2H, CH₂), 1.52-1.58 м (2H, CH₂), 1.65 кв (2H, CH₂, *J* 7.5 Гц), 2.25-2.34 м (4H, CH₂), 4.14 к (2H, OCH₂, *J* 7.07 Гц), 4.17 м (2H) и 4.24 м (2H, OCH₂CH₂O), 6.82 т (1H, =C^{1'}H, *J* 7.96 Гц), 7.24 д (1H, =C⁸H, *J* 0.7 Гц), 7.26 м (1H, =C⁹H). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃): 14.23 (CH₃), 24.60 (C^{5'}), 27.92 (C^{2'}), 28.01 (C^{3'}), 28.76 (C^{4'}), 34.13 (C^{6'}), 60.22 (OCH₂), 65.30 (OCH₂CH₂O), 107.88 (C⁵), 131.97 (C⁶), 139.89 (C⁸), 142.54 (C^{1'}), 145.61 (C⁹), 173.62 (CO₂), 185.90 (C⁷=O). Минорный изомер. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃): 1.26 т (3H, CH₃, *J* 7.07 Гц), 1.36-1.44 м (2H, CH₂), 1.52-1.58 м (2H, CH₂), 2.25-2.34 м (4H, CH₂), 2.38 к (2H, CH₂, *J* 7.5 Гц), 4.13 к (2H, OCH₂,

J 7.08 Гц), 4.17 м (2H) и 4.24 м (2H, OCH₂CH₂O), 6.44 т (1H, =C^{1'}H, *J* 7.96 Гц), 7.07 м (1H, =C⁸H), 7.26 м (1H, =C⁹H). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃): 14.23 (CH₃), 24.72 (C^{5'}), 27.58 (C^{2'}), 28.41 (C^{3'}), 29.02 (C^{4'}), 33.84 (C^{6'}), 62.61 (OCH₂), 65.59 (OCH₂CH₂O), 102.45 (C⁵), 130.90 (C⁶), 143.81 (C⁸), 144.36 (C^{1'}), 144.99 (C⁹), 173.62 (CO₂), 186.50 (C⁷=O).

3-Метокси-5-(6-метоксикарбонилгексилден)-2-хлорциклопент-2-ен-1,4-дион (9). К 2 мл раствора MeONa в MeOH, полученного из 7.0 мг (0.33 ммоль) Na и 2 мл MeOH, добавили раствор 0.06 г (0.165 ммоль) соединения **3** в 2 мл ТГФ. Реакционную массу перемешивали 1 ч, затем подкисляли конц. HCl до pH 2. Растворители упарили, смесь разбавляли 5 мл насыщенного раствора NaCl и экстрагировали EtOAc (3×5мл), объединенные органические экстракты сушили MgSO₄, растворитель упарили и получили 0.04 г (67%) соединения **8** в виде смеси *E,Z*-изомеров. Полученное маслообразное вещество **8** растворяли в 8 мл диэтилового эфира и при перемешивании добавляли эфирный раствор диазометана до прекращения выделения пузырьков. Реакционную массу перемешивали 30 мин, сушили MgSO₄, растворитель упарили и получили 0.04 г (95%) соединения **9**. Основной изомер. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃): 1.40-1.42 м (2H, C^{4'}H₂), 1.55-1.69 м (5H, C^{3'}H₂, C^{5'}H₂, C^{2'}H₂), 2.38 т (2H, C^{6'}H₂, *J* 6.9 Гц), 2.79-2.90 м (1H, C^{2'}H₂), 3.20 с (3H, OCH₃), 3.67 с (3H, CO₂CH₃), 7.02 т (1H, =CH, *J* 8.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃): 24.60 (CH₂), 26.28 (CH₂), 28.94 (CH₂), 29.19 (CH₂), 33.88 (C^{6'}), 51.47 (OCH₃), 60.48 (OCH₃), 128.29 (C²), 140.75 (C⁵), 150.74 (CH=), 162.73 (C³), 174.02 (CO₂Me), 191.81 и 196.64 (C=O). Минорный изомер. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃): 1.40-1.42 м (2H, C^{4'}H₂), 1.55-1.69 м (5H, C^{3'}H₂, C^{5'}H₂, C^{2'}H₂), 2.32 т (2H, C^{6'}H₂, *J* 7.4 Гц), 2.79-2.90 м (1H, C^{2'}H₂), 3.21 с (3H, OCH₃), 3.67 с (3H, CO₂CH₃), 6.93 т (1H, =CH, *J* 8.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃): 24.60 (CH₂), 26.28 (CH₂), 28.94 (CH₂), 29.19 (CH₂), 34.43 (CH₂), 52.92 (OCH₃), 60.48 (OCH₃), 128.90 (C²), 138.09 (C⁵), 150.74 (CH=), 163.36 (C³), 173.70 (CO₂Me), 192.19 и 195.28 (C=O).

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ УФИЦ РАН.

Литература

1. Straus D.S., Glass C.K. Straus D.S., Glass C.K. Cyclopentenone prostaglandins: new insights on biological activities and cellular targets // *Med. Res. Rev.* – 2001. – V.21. – Pp.185-210.
2. Roberts S.M., Santoro M., Sickle E. The emergence of the cyclopentenone prostaglandins as important,

References

1. Straus D.S., Glass C.K. Straus D.S., Glass C.K. [Cyclopentenone prostaglandins: new insights on biological activities and cellular targets]. *Med. Res. Rev.*, 2001, vol.21, pp.185-210.
2. Roberts S.M., Santoro M., Sickle E. [The emergence of the cyclopentenone prostaglandins as important,

- biologically active compounds // *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*. – 2002. – Pp.1735-1742.
3. Elsenbarth G.S., Wellman D.K., Leibovitz H.E. PGA inhibition of chondrosarcoma growth // *Biochem. Biophys. Res. Comm.* – 1974. – V.60. – Pp.1302-1308.
 4. Kato T., Fukushima M., Kurozumi S., Noyori R. Antitumor activity of Δ^7 -prostaglandin A₁ and Δ^{12} -prostaglandin J₂ *in vitro* and *in vivo* // *Cancer Res.* – 1986. – V.46, №7. – Pp.3538-3542.
 5. Fukushima S., Takeuchi Y., Kishimoto S., Yamashita S., Uetsuki K., Shirakawa S., Suzuki M., Furuta K., Noyori R., Sasaki H., Kikuchi Y., Kita T., Yamori T., Sawada J., Kojima M., Hazato A., Kurozumi S., Fukushima M. Antitumor activity, optimum administration method and pharmacokinetics of 13,14-dihydro-15-deoxy- 7-prostaglandin A₁ methyl ester (TEI-9826) integrated in lipid microspheres (Lipo TEI-9826) // *Anti-Cancer Drugs*. – 2001. – V.12, №3. – Pp.221-234.
 6. Sasaki H., Niimi S., Akiyama M., Tanaka T., Hazato A., Kurozumi S., Fukushima S., Fukushima M. Antitumor activity of 13,14-dihydro-15-deoxy- 7-prostaglandin-A₁-methyl ester integrated into lipid microspheres against human ovarian carcinoma cells resistant to cisplatin *in vivo* // *Cancer Res.* – 1999. – V.59, №16. – Pp.3919-3922.
 7. Kikuchi H., Tsukitani Y., Iguchi K., Yamada Y. Clavulones, new type of *Clavularia viridis* Quoy and Gaimard // *Tetrahedron Lett.* – 1982. – V.23. – Pp.5171-5174.
 8. Iguchi K., Kaneta S., Mori K., Yamada Y., Honda A., Mori Y. Chlorovulones, new, halogenated marine prostanoids with an antitumor activity from stolonifer *Clavularia viridis* Quoy and Gaimard // *Tetrahedron Lett.* – 1985. – V.26. – Pp.5787-5790.
 9. Baker B.J., Okuda R.K., Yu P.T.K., Scheuer P.J. Punaglandins: halogenated antitumor eicosanoids from the octocoral *Telesto riisei* // *J. Am. Chem. Soc.* – 1985. – V.107, №10. – Pp.2976-2977.
 10. Li X.-C., Ferreira D., Jacob M.R., Zhang Q., Khan S.I., Elsohly H.N., Nagle D.G., Smillie T.J., Khan I.K., Walker L.A., Clark A.M. Antifungal cyclopentenones from *Piper coruscans* // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004. – V.126. – Pp.6872-6873.
 11. Hori H., Nagasawa H., Ishibashi M., Uto Y., Hirata A., Saijo K., Ohkura K., Kirk K.L., Uehara Y. TX-1123: An Antitumor 2-Hydroxyarylidene-4-cyclopentene-1,3-Dione as a Protein Tyrosine Kinase Inhibitor Having Low Mitochondrial Toxicity // *Bioorg. Med. Chem.* – 2002. – V.10. – Pp.3257-3265.
 12. Ахметвалеев Р.Р., Акбутина Ф.А., Иванова Н.А., Мифтахов М.С. Новые хлорированные циклопентеноны из гексахлорциклопентадиена: получение, химические свойства и использование в направленном синтезе // *Известия Академии наук. Серия химическая*. – 2001. – №9. – С.1417-1435.
 13. Титце Л., Айхер Т. Препаративная органическая химия. – М.: Мир, 1999. – С. 244-245.
 14. Гималова Ф.А., Егоров В.А., Иванова Н.А., Фатыхов А.А., Мифтахов М.С. Необычное снятие этиленкетальной защиты 2,3-дихлор-4,4-этилендиоксициклопент-2-ен-1-она в щелочных условиях. Простой синтез аналогов природных циклопентендионов // *Известия Академии наук. Серия химическая*. – 2009. – №4. – С.821-825.
 3. Elsenbarth G.S., Wellman D.K., Leibovitz H.E. [PGA inhibition of chondrosarcoma growth]. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 1974, vol.60, pp.1302-1308.
 4. Kato T., Fukushima M., Kurozumi S., Noyori R. [Antitumor activity of Δ^7 -prostaglandin A₁ and Δ^{12} -prostaglandin J₂ *in vitro* and *in vivo*]. *Cancer Res.*, 1986, vol.46, no.7, pp.3538-3542.
 5. Fukushima S., Takeuchi Y., Kishimoto S., Yamashita S., Uetsuki K., Shirakawa S., Suzuki M., Furuta K., Noyori R., Sasaki H., Kikuchi Y., Kita T., Yamori T., Sawada J., Kojima M., Hazato A., Kurozumi S., Fukushima M. [Antitumor activity, optimum administration method and pharmacokinetics of 13,14-dihydro-15-deoxy- 7-prostaglandin A₁ methyl ester (TEI-9826) integrated in lipid microspheres (Lipo TEI-9826)]. *Anti-Cancer Drugs*, 2001, vol.12, no.3, pp.221-234.
 6. Sasaki H., Niimi S., Akiyama M., Tanaka T., Hazato A., Kurozumi S., Fukushima S., Fukushima M. [Antitumor activity of 13,14-dihydro-15-deoxy-7-prostaglandin-A₁-methyl ester integrated into lipid microspheres against human ovarian carcinoma cells resistant to cisplatin *in vivo*]. *Cancer Res.*, 1999, vol.59, no.16, pp.3919-3922.
 7. Kikuchi H., Tsukitani Y., Iguchi K., Yamada Y. [Clavulones, new type of *Clavularia viridis* Quoy and Gaimard]. *Tetrahedron Lett.*, 1982, vol.23, pp.5171-5174.
 8. Iguchi K., Kaneta S., Mori K., Yamada Y., Honda A., Mori Y. [Chlorovulones, new, halogenated marine prostanoids with an antitumor activity from stolonifer *Clavularia viridis* Quoy and Gaimard]. *Tetrahedron Lett.*, 1985, vol.26, pp.5787-5790.
 9. Baker B.J., Okuda R.K., Yu P.T.K., Scheuer P.J. [Punaglandins: halogenated antitumor eicosanoids from the octocoral *Telesto riisei*]. *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, vol.107, no.10., pp.2976-2977.
 10. Li X.-C., Ferreira D., Jacob M.R., Zhang Q., Khan S.I., Elsohly H.N., Nagle D.G., Smillie T.J., Khan I.K., Walker L.A., Clark A.M. [Antifungal cyclopentenones from *Piper coruscans*]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, vol.126, pp.6872-6873.
 11. Hori H., Nagasawa H., Ishibashi M., Uto Y., Hirata A., Saijo K., Ohkura K., Kirk K.L., Uehara Y. [TX-1123: An Antitumor 2-Hydroxyarylidene-4-cyclopentene-1,3-Dione as a Protein Tyrosine Kinase Inhibitor Having Low Mitochondrial Toxicity]. *Bioorg. Med. Chem.*, 2002, vol.10, pp.3257-3265.
 12. Akhmetvaleev R.R., Akbutina F.A., Ivanova N.A., Miftakhov M.S. [New chlorinated cyclopentenones prepared from hexachlorocyclopentadiene: synthesis, chemical properties, and application in the synthesis]. *Russ. Chem. Bull.*, 2001, vol.50, no.9, pp.1489-1509.
 13. Titze L., Aicher T. *Preparativnaya organicheskaya khimiya* [Preparative organic chemistry]. Moscow, Mir Publ., 1999, pp.244-245.
 14. Gimalova F.A., Egorov V.A., Ivanova N.A., Fatykhov A.A., Miftakhov M.S. [Unusual removal of the ethylene ketal protection from 2,3-dichloro-4,4-ethylenedioxcyclopent-2-en-1-one under alkaline conditions. Simple synthesis of naturally occurring cyclopentenone analogs]. *Russ. Chem. Bull.*, 2009, vol.58, no.4, pp.838-843.