

УДК 547.972

ПРИРОДНЫЕ КСАНТОНЫ

Денисова-Дятлова О. А., Глызин В. И.

Обобщены и систематизированы сведения по распространению в природе, методам установления структуры, биогенезу и фармакологическим свойствам природных ксантонов.

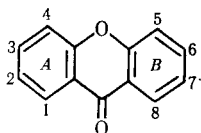
Библиография — 151 ссылка.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1753
II. Классификация природных ксантонов	1754
III. Хемотаксономия ксантонов	1759
IV. Биогенез ксантоновых соединений	1761
V. Методы установления структуры ксантоновых соединений	1764
VI. Методы химического синтеза в изучении природных ксантонов	1768
VII. Фармакология ксантоновых соединений	1770

I. ВВЕДЕНИЕ

Термин «ксантон» обозначает химические соединения дибензо-γ-пирановой структуры:



Незамещенный ксантон в природе не обнаружен, но его многочисленные производные выделены из представителей высших растений, лишайников, низших грибов.

Первый обзор по природным ксантонам, опубликованный в 1961 г. [1], включает описание только 17 соединений, из которых 11 обнаружены в различных частях цветковых растений, 5 являются продуктами метаболизма низших грибов, а одно выделено из некоторых видов лишайников.

Спустя восемь лет Карпентер и др. [2] рассмотрели в хемотаксономическом аспекте уже более 70 природных ксантоновых соединений и обобщили сведения о возможных путях их биогенеза в растениях. Вопросы хемотаксономии были в дальнейшем развиты при описании ксантонов из тропических растений [3].

В 1977 г. Хостеттманн и Вагнер [4] сообщили об одной из обширных групп природных ксантонов — ксантоновых гликозидах.

Резко возросший за последние годы интерес к природным ксантонам легко объясняется тем, что уже первые исследования в области фармакологических свойств ксантовых производных указали на перспективность этого класса соединений.

Огромный объем информации, накопившийся за последние 20 лет, требует четкой систематизации в вопросах, касающихся прежде всего качественного состава, физико-химических и фармакологических свойств природных ксантоновых соединений. Значительный интерес представляет также использование методов химического синтеза для получения высокоэффективных лечебных средств на основе природных ксантонов. Однако в обзорах последних лет рассматриваются главным образом вопросы, связанные с хемотаксономией и биогенезом ксанто-

нов. В связи с этим целью настоящего обзора является систематизация сведений по качественному составу, методам установления строения и фармакологическим свойствам природных ксантонов.

II. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРИРОДНЫХ КСАНТОНОВ

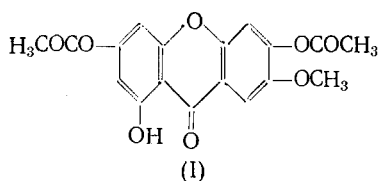
Качественный состав природных ксантонов весьма многообразен. Ранее для классификации ксантонов использовался принцип, принятый для классификации кумаринов и хромонов (производных 5,6-бензо- α -пирона и 5,6-бензо- γ -пирона соответственно) [5]. Однако за последние годы в природе были обнаружены соединения, не укладывающиеся в рамки предложенной классификации. На наш взгляд, все известные в настоящее время природные ксантоны следует разделить на следующие три группы:

1. Собственно ксантоны, замещенные в положениях 1—8 окси-, алкокси-, алкильными и алкенильными группами, С- и О-гликозидными остатками, а также атомами хлора.
2. Пирано- и дигидропираноксантоны.
3. Фурано- и дигидрофураноксантоны.

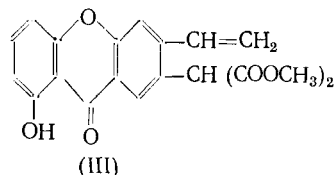
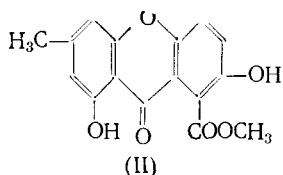
1. Собственно ксантоны

Большинство обнаруженных в природе ксантонов представляет собой окси- или метокси-производные ксантона. Наиболее широко распространены три- и тетразамещенные ксантоны. Для тетразамещенных ксантонов характерно, как правило, наличие заместителей в положениях 1 и 3 ксантонового ядра, в основном это ксантоны с порядком замещения 1,3,5,8, 1,3,7,8 и 1,3,6,7 [2, 4]. Довольно часто встречаются пентазамещенные ксантоны. Как правило, это частично или полностью метоксилированные соединения, содержащие в большинстве случаев от трех до четырех метоксильных групп. Несколько реже встречаются ксантоны с одним или двумя заместителями, причем среди дизамещенных ксантонов наиболее распространен порядок замещения 1,5 и 1,7 [3, 5]. Описано несколько гексазамещенных ксантонов. В основном это либо полностью метоксилированные соединения, либо содержащие пять метоксильных групп [5, 6].

Ксантоны с большим числом заместителей в природе не обнаружены. Ацетокси-производные ксантона встречаются в природе крайне редко, особенно среди высших растений. Соединение такого типа (I) было изолировано из *Lawsonia inermis* (Lythraceae) [7].

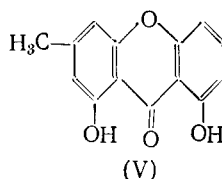
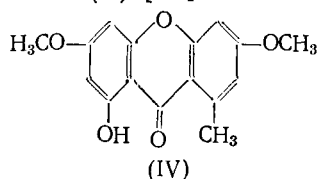


Описано несколько карбометокси-производных ксантона. Среди высших растений карбометоксиксантоны содержит, например, *Cassia occidentalis* (Fabaceae) (II) [8]. Ксантоны с карбометокси-заместителем были обнаружены также в некоторых низших грибах — в мицелии *Mycosphaerella rosigena* (III) [9].

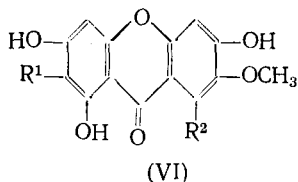


Метилированные ксантоны встречаются главным образом в лишайниках, в мицелии некоторых грибов (IV) и крайне редко в некоторых

высших растениях (V) [10].



Ксантоны, содержащие изопренильный радикал, представляют собой довольно обширную группу соединений, распространенных главным образом среди растений семейства *Guttiferae* (структуры типа (VIa, б)) [2, 3, 5]. Заместители с более длинной алифатической цепью не характерны для ксантонов, однако из надземной части *Garcinia cowa* (*Guttiferae*) был изолирован ксантон, содержащий диеновый заместитель геранил (VIв) [11].



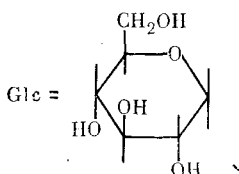
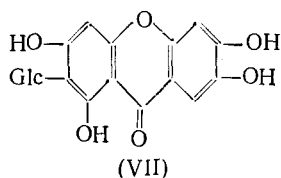
- а) $R^1=H$, $R^2=CH_2CH=C(CH_3)_2$; б) $R^1=R^2=CH_2CH=C(CH_3)_2$;
в) $R^1=H$, $R^2=$ геранил

Хлорксантоны образуют особую группу среди собственно ксантонов, так как являются продуктами жизнедеятельности лишайников и в высших растениях не обнаружены.

Ксантоны, имеющие в молекуле углеводный заместитель — ксантоновые гликозиды — заслуживают особого внимания. Их можно подразделить на две группы: С-гликозиды и О-гликозиды. С-гликозиды в отличие от О-гликозидов устойчивы в отношении кислотного и ферментного гидролизом, так как сахарный компонент присоединен к агликону С-С-связью. Ксантоновые С-гликозиды встречаются в природе сравнительно редко и имеют, как правило, однотипное строение.

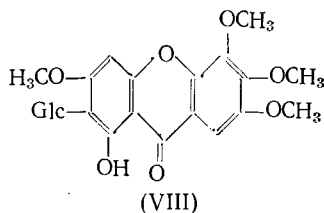
Агликонами ксантоновых С-гликозидов являются окси-производные ксантона с 1,3,6,7- или 1,3,5,6-порядком замещения в ксантоновом ядре. Углеводная часть С-гликозидов представлена остатками глюкозы или глюкобиозы.

Наиболее широко распространенным представителем С-гликозидов является мангиферин (VII) [12—16], имеющий строение 2-С-β-D-глюкопиранозил-1,3,6,7-тетраоксиксантона.

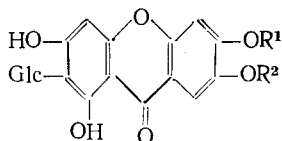


Мангиферину в растениях, как правило, сопутствует его изомер — изомангиферин, имеющий строение 4-С-β-D-глюкопиранозил-1,3,6,7-тетраоксиксантона [17]. Из производных 1,3,6,7-тетраоксиксантона в природе были обнаружены также 3-метилловый эфир мангиферина [18], глюкомангиферин (2-С-β-D-глюкобиозил-1,3,6,7-тетраоксиксантон) и глюкоизомангиферин (4-С-β-D-глюкобиозил-1,3,6,7-тетраоксиксантон) [19]. Ксантоновые С-гликозиды с 1,3,5,6-порядком замещения в агликоне встречаются реже. В настоящее время описаны 2-С-β-D-гликозил-1,3,5,6-тетраоксиксантон [20], его 5-метилловый эфир, названный ирисксантон, так как был впервые изолирован из корней *Iris florentina* L. [21], и его 3,5,6-триметилловый эфир из *Norpea dichotoma* [22]. Из

Hoppea dichotoma был выделен также единственный пока С-гликозид пентазамещенного ксанта (VIII) [22].



Важным вкладом в изучение ксантоновых гликозидов было обнаружение в природе соединений, имеющих два углеводных заместителя, один из которых связан с агликоном С—С-связью, а другой С—О-связью. Таким образом, при кислотном гидролизе этих соединений может быть получен соответствующий сахар и С-гликозид. Примером могут служить О-гликозиды мангиферина, выделенные из *Gentiana asclepiadea* L. (IX, X) [23].

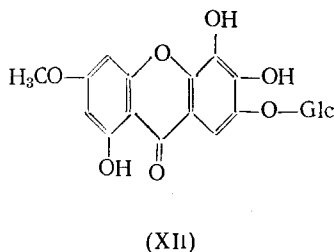
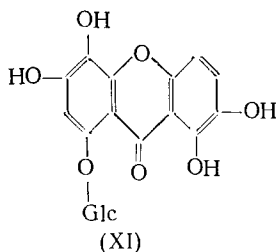


(IX) R¹=H, R²=β-D-гликозил;

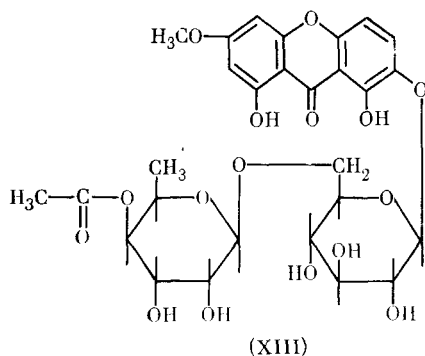
(X) R¹=β-D-гликозил, R²=H

Ксантоновые О-гликозиды встречаются в растениях значительно чаще С-гликозидов и имеют более разнообразный качественный состав. Описаны как О-монозиды, так и О-биозиды. Моносахаридные О-гликозиды ксантонов содержат в качестве углеводного заместителя только β-D-глюкозу [3]. Дисахариды образованы, как правило, примверозой (β-D-ксилопиранозил-β-D-глюкопираноза) и рутинозой (α-L-рамнопиранозил-β-D-глюкопираноза).

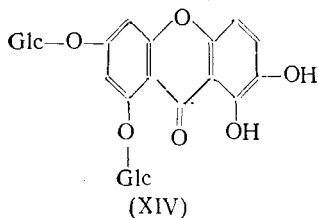
Агликонами ксантовых О-гликозидов являются три-, тетра- и пентаоксизамещенные ксантоны. Наиболее распространены гликозиды тетразамещенных ксантонов с кислородосодержащими заместителями в 1,3,7,8-положениях. Реже встречаются гликозиды триоксизамещенных ксантонов. До настоящего времени в литературе были описаны только два таких соединения: 3-О-примверозил-1-окси-7-метоксиксантон, обнаруженный в корнях различных видов *Gentiana* [24], и 3-О-рутинозил-5-окси-1-метоксиксантон, выделенный из *Canscora decussata* Schult [25]. Из пентаоксизамещенных ксантоновых гликозидов в настоящее время описаны 1-О-β-D-глюкопиранозил-3,8-диокси-4,5-диметоксиксантон, обнаруженный в листьях *Gentiana campestris* L. [26], 1-О-глюкозил-3,4,7,8-тетраоксиксантон из надземной части *Swertia angustifolia* Buch. — Ham. (XI) [27] и 7-О-глюкозил-1,5,6-триокси-3-метоксиксантон из *Hoppea dichotoma* (XII) [22].



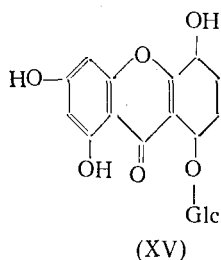
Единственный пока ксантоновый ацил-О-гликозид, обнаруженный в листьях *Gentiana bavarica* L. [28], имеет строение 7-О-ацетилрутинозил-1,8-диокси-3-метоксиксантона (XIII) [29].



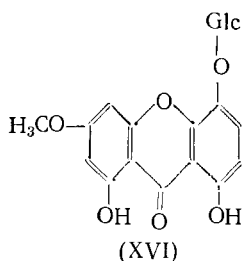
В 1977 г. из *Swertia perennis* L. выделен ксантоновый диглюкозид, имеющий строение 1,3-ди-О-глюкозил-7,8-диоксиксанта (XIV) [30].



Из надземной части *Gentiana campestris* L. выделен оригинальный ксантоновый О-гликозид, кольцо В которого частично гидрировано (XV) [31]



Углеводный заместитель в ксантоновых О-гликозидах занимает обычно положение 1, несколько реже встречаются гликозиды с заместителями в положениях 3, 7 и 8. Первый и единственный пока ксантоновый О-гликозид, имеющий углеводный заместитель в положении 5, был изолирован нами из надземной части *Swertia iberica* Fisch. et Mey [32], а впоследствии и из *Swertia connata* Schrenk [33]. Соединение, названное белидифолозидом, имеет структуру 5-О-β-D-глюкопиранозил-1,8-диокси-3-метоксиксанта (XVI).

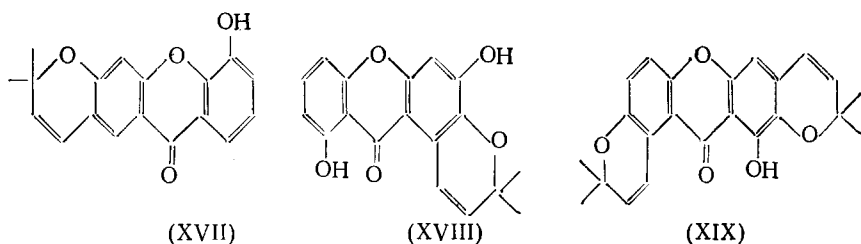


Интересно отметить, что в то время как для ксантоновых С-гликозидов характерно наличие углеводного заместителя в положениях 2 и 4, до настоящего времени не описано ни одного О-гликозида с таким порядком замещения. Кроме того, все обнаруженные в природе ксантоновые гликозиды имеют в качестве агликона только окси- и метоксизамещенные ксантоны и нет ни одного гликозида, в агликоне которого имелись бы алкильные заместители, пирановые или фурановые циклы.

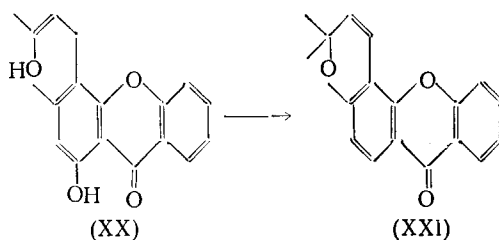
2. Пирано- и фурано-производные ксантона

Ксантоны, содержащие пирановые или фурановые заместители в молекуле, имеют ограниченное распространение в природе. Они обнаружены в растениях семейств *Guttiferae*, *Polygalaceae*, а также в некоторых низших грибах [3, 5].

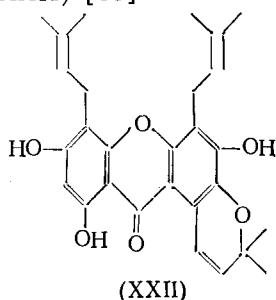
Описаны соединения с одним или двумя пирановыми циклами, с линейной и ангулярной структурами (XVII—XIX).



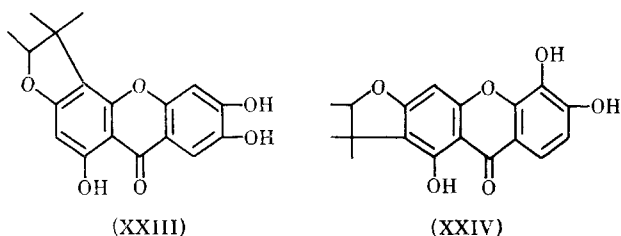
Пирано-производным ксантонов в растениях почти всегда сопутствуют ксантоны с изопренильными заместителями, являющиеся их биогенетическими предшественниками (XX, XXI) [34].



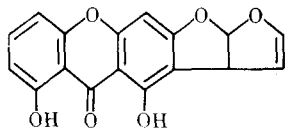
Частичная циклизация изопренильной цепи может привести к образованию соединений, имеющих одновременно и пирановый цикл, и алкенильный заместитель (XXII) [35].



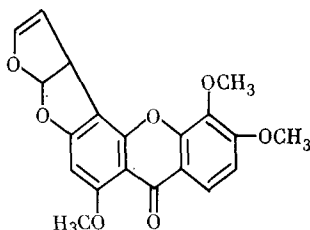
Фурано-производные ксантона были обнаружены в природе в начале семидесятых годов. Они имеют очень ограниченное распространение и были изолированы из некоторых растений семейства *Guttiferae*, а также из мицелия низших грибов. В растениях семейства *Guttiferae* встречаются главным образом дигидрофуранопроизводные ксантона с одним фурановым циклом (XXIII, XXIV) [36, 37].



В мицелии низших грибов (некоторые виды *Aspergillus*) содержатся конденсированные фурано-производные ксантона (XXV,



(XXV)



(XXVI)

В настоящее время этот класс природных ксантонов еще только начал изучаться.

III. ХЕМОТАКСОНОМИЯ ПРИРОДНЫХ КСАНТОНОВ

Распространение и качественный состав природных ксантонов имеет важное хемотаксономическое значение. Для высших растений найдена корреляция между характером заместителей в ксантоновом ядре, их взаимным расположением и принадлежностью растений к определенным семействам [3, 40, 41].

Наиболее подробно с этой точки зрения изучалось распространение ксантонов в семействе *Gentianaceae*. Так, наличие ксантонов характерно для растений родов *Enicostemma*, *Hoppea*, *Canscora*, *Gentiana*, *Swertia*, *Halenia*, *Eustoma*, *Frasera* [42—45].

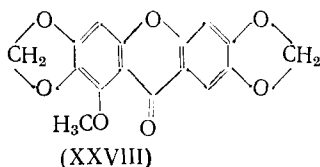
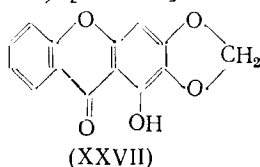
В основном значение полиоксиксантонов как хематаксономического признака ограничено родом *Swertia* и *Gentiana*, где ксантоны встречаются наиболее часто. Так, весьма подробно изучалось распространение ксантоновых гликозидов в пределах отдельных секций рода *Gentiana*. Исследования показали, что растения, относящиеся к различным секциям имеют, как правило, специфичный набор ксантонов, а, кроме того, отдельные виды растений в пределах одной секции могут содержать специфичный только для данного вида ксантоновый гликозид. Например, для большинства растений, относящихся к секции *Cyclostigma*, характерно наличие 1-О-примверозил-7,8-диокси-3-метоксиксантона, 1-О-примверозил-7-окси-3,8-диметоксиксантона и 1-О-примверозил-3,7,8-триметоксиксантона. Вместе с тем гентиабаварутинозид (7-О-ацетилрутинозил-1,8-диокси-3-метоксиксантон), обнаруженный в *Gentiana bavarica* L., отсутствует в других изученных видах секции *Cyclostigma*. В то же время в *Gentiana verna* L. содержится 8-О-глюкозил-1,7-диокси-3-метоксиксантон — единственный гликозид с углеводным заместителем в положении 8 в пределах секции [3, 30, 46]. Специфичным для каждой секции является порядок замещения в ксантоновом ядре. Так, в секции *Cyclostigma* преобладают ксантоны с замещением 1,3,7,8, а, например, в растениях секции *Amarella* — ксантоны с 1,3,5,8- и 1,3,4,5,8-замещением [47]. Для растений секции *Coelanth* характерно наличие 3-О-примверозил-1-окси-7-метоксиксантона [48].

Весьма важным хемотаксономическим признаком для растений семейства *Guttiferae* является наличие в них пиранопроизводных ксантона и ксантонов с изопренильными заместителями.

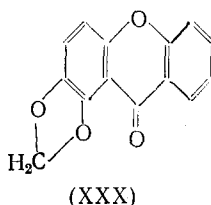
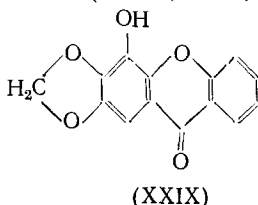
Наиболее подробно изучался качественный состав ксантонов в растениях родов *Garcinia* [49], *Calophyllum* и *Kielmeyera* [50, 51].

Ксантоны, содержащие метилendioкси-группу, встречаются в природе сравнительно редко и наличие их в растениях представляет собой весьма интересный хемотаксономический признак. Ксантоны с метилendioкси-группой были обнаружены в растениях семейства *Polygalaceae*, *Guttiferae*. В растениях ксантонам с таким строением сопутствуют, как правило, полиоксизамещенные ксантоны, частично или полностью метилированные. В семействе *Polygalaceae* моно- и бис-метилendioкси-производные ксантона были обнаружены в растениях рода *Polygala*

(XXVII, XXVIII) [52—55].



В семействе *Guttiferae* ксантоны с таким строением встречаются в представителях рода *Caraipa* [56, 57] и *Kielmeyera* [58—61], причем в растениях рода *Kielmeyera* преобладают ксантоны с метилendioкси-группой в кольце А (XXIX, XXX).

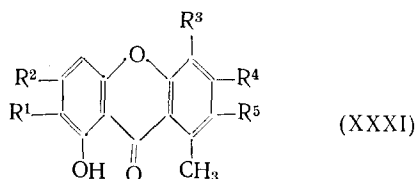


Из всех известных в настоящее время ксантоновых гликозидов наиболее широко распространен в природе мангиферин. Он обнаружен в растениях почти 20 семейств [1, 3, 62, 63]. Наиболее богаты мангиферином растения семейств *Gentianaceae*, *Fabaceae*, *Iridaceae*. Однако попытки установить закономерность распространения мангиферина в растениях в пределах секций рода *Gentiana* не увенчались успехом, так как мангиферин был обнаружен в растениях практически всех секций.

Из растений семейства *Iridaceae* на наличие мангиферина изучались различные виды *Iris* [64, 65]. И, хотя среди изученных растений рода *Iris* встречаются образцы с очень высоким содержанием мангиферина (1—2,7%), его наличие в растениях отдельных секций не имеет сколько-нибудь определенной закономерности [64]. Более успешными оказались исследования растений рода *Hedysarum* (семейство *Fabaceae*). Было изучено 26 различных видов, относящихся к пяти секциям рода *Hedysarum* (представители секции *Spinosissima* не изучались, так как на территории СССР практически не встречаются). Мангиферин был обнаружен в 12 видах растений, относящихся к секции *Obscura* и в одном — относящемся к секции *Subacaulia* [62]. Из растений этой секции мангиферин был обнаружен также в *Hedysarum denticulatus* Rgl. [66]. Таким образом, среди растений рода *Hedysarum* наблюдается некоторая закономерность между содержанием в растении мангиферина и принадлежностью к определенной секции.

Интересно также отметить, что из всех изученных в настоящее время растений семейства *Guttiferae* мангиферин содержат главным образом растения рода *Hypericum* [63, 67]. Системное изучение растений этого вида на содержание мангиферина еще только начинается.

Структурные особенности лишайниковых ксантонов подчинены определенной закономерности: замещение в ксантовом ядре осуществляется в 1,3,6 и 8-положениях, причем по положению 8 присоединена метильная группа, по 1-окси-группа, 3- и 6-положениях занимают оксигили метокси-группы (XXXIa). При изучении низших растений была отмечена оригинальная способность лишайников биосинтезировать хлорпроизводные ксантона. Атомы хлора соответственно могут занимать 2,4,5 и 7-положения в ксантовом ядре. Наиболее часто встречаются ди- и трихлорпроизводные ксантона, реже тетра- и монохлорпроизводные (XXXIб, в) [68—71].



- а) $R^1=R^3=R^5=H$, $R^2=OCH_3$, $R^4=OH$;
 б) $R^1=R^5=Cl$, $R^3=H$, $R^2=R^4=OCH_3$;
 в) $R^1=R^3=R^5=Cl$, $R^2=OCH_3$, $R^4=OH$

IV. БИОГЕНЕЗ КСАНТОНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

В настоящее время в литературе имеются многочисленные работы по биогенезу ксантоновых соединений [2, 3, 72—74]. В высших растениях биосинтез ксантоновых соединений с кислородсодержащими заместителями осуществляется смешанным шикиматно-ацетатным путем, т. е. полупродукты на основе шикимовой и уксусной кислот конденсируются с образованием полиоксибензофенонов, внутримолекулярные превращения которых приводят к образованию ксантонов. Возможные механизмы таких внутримолекулярных превращений представлены на схемах 1—4.

Схема 1

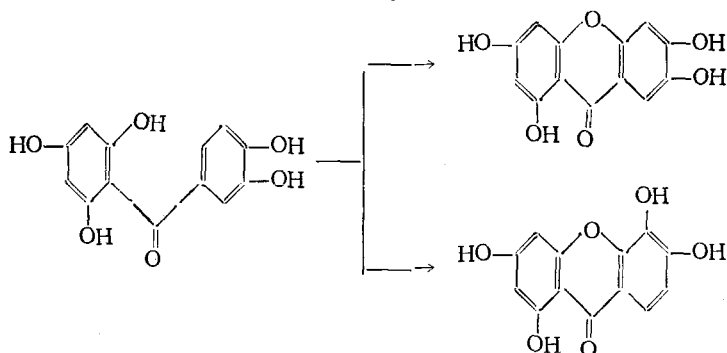


Схема 2

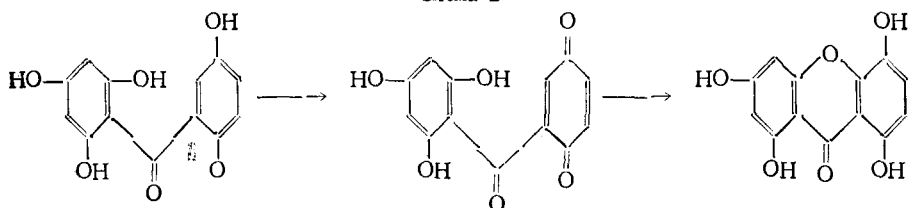
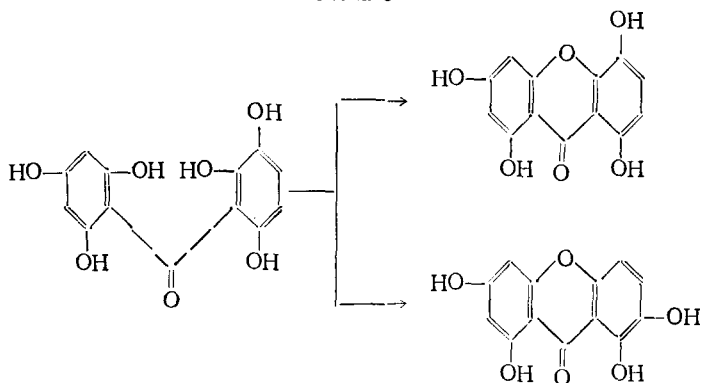
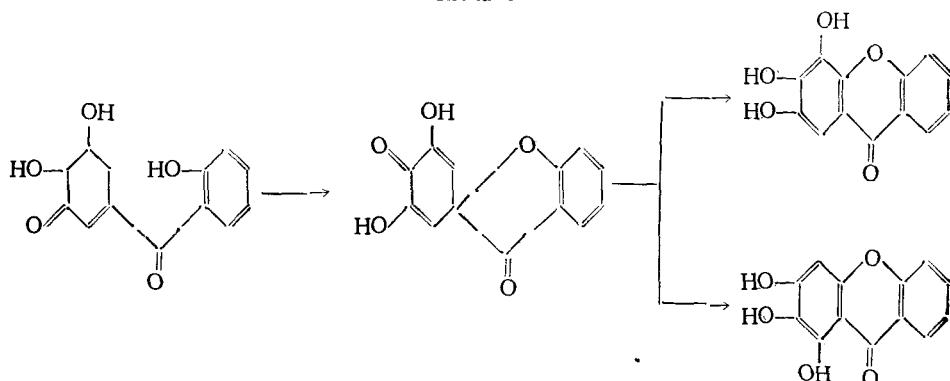


Схема 3

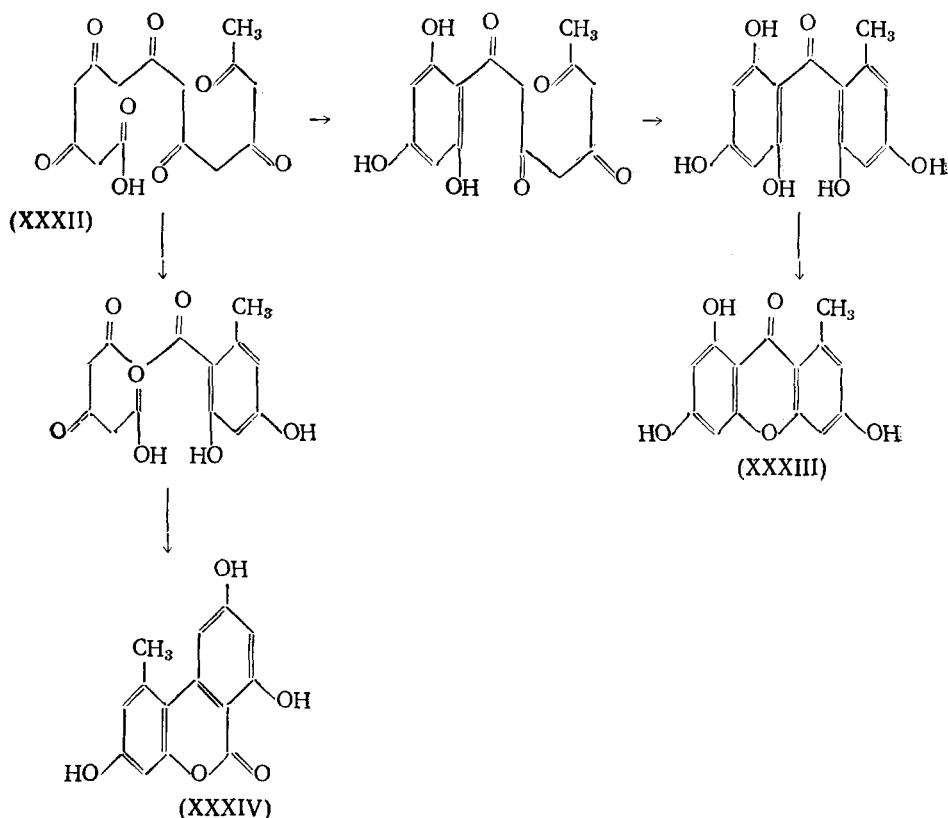


Таким образом, ксантоновые структуры могут получаться: из бензофенонов путем прямого фенольного окислительного присоединения (схема 1), через стадию хинонов (схема 2), реакцией дегидратации между ОН-группами кольца, образованного ацетатным путем, и кольца, образованного шикиматным путем (схема 3) и, наконец, через спиродиеновую структуру с последующим преобразованием ее в ксантон (схема 4).



Имеются сведения, что в высших растениях преобладает прямое фенольное окисление оксibenзофенонов. Образование ксантонов из соединений спиродиненовой структуры более характерно для некоторых микроорганизмов, подтверждением этому является совместное нахождение в них спиранов и ксантонов [50]. В высших растениях ксантоны совместно со спиранами не выделялись [2].

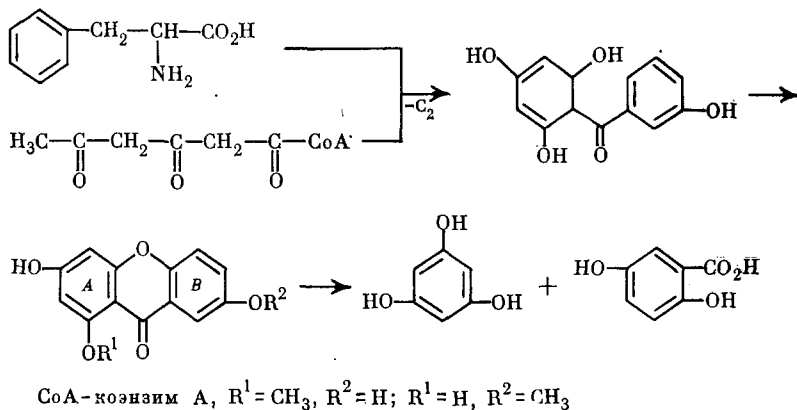
Ранее авторы работы [2] указывали на возможное участие соединений поликетонного типа в механизме образования оксibenзофенонов. При изучении биогенеза лишайниковых ксантонов методом химического синтеза было доказано участие поли- β -кетонной структуры (XXXII) в образовании норлихексанта (XXXIII) [75]:



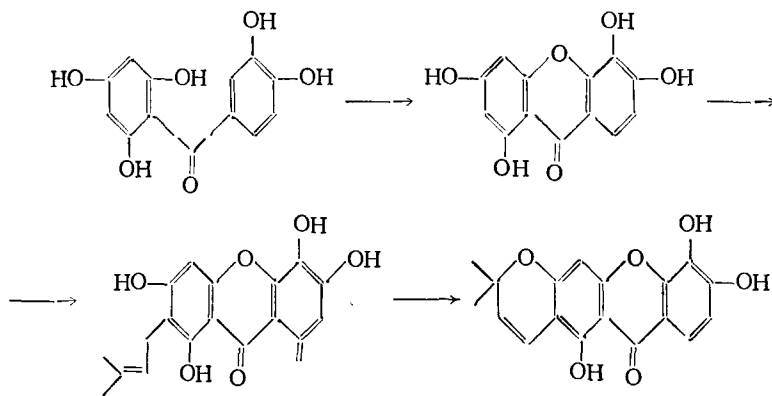
Как видно из схемы, имеются два возможных пути превращения соединения (XXXII): в результате одного из них может образовываться пиранокумарин (XXXIV), в результате другого — норлихексанта (XXXIII). Но в изучаемых лишайниках пиранокумарин такого строения обнаружен не был, следовательно, внутримолекулярные превращения соедине-

ния (XXXII) в лишайниках приводят к образованию ксантоновой структуры.

Для доказательства правильности предположения о биосинтезе оксибензофенонов на основе производных шикимовой кислоты и образованных ацетатным путем полиоксифенолов в *Gentiana lutea* L. был введен ^{14}C -фенилаланин [72]. Из растения были затем выделены ксантоновые соединения — гентизин (XXXV) и изогентизин (XXXVI), содержащие, как показал анализ продуктов пиролиза, радиоактивную метку в кольце В:



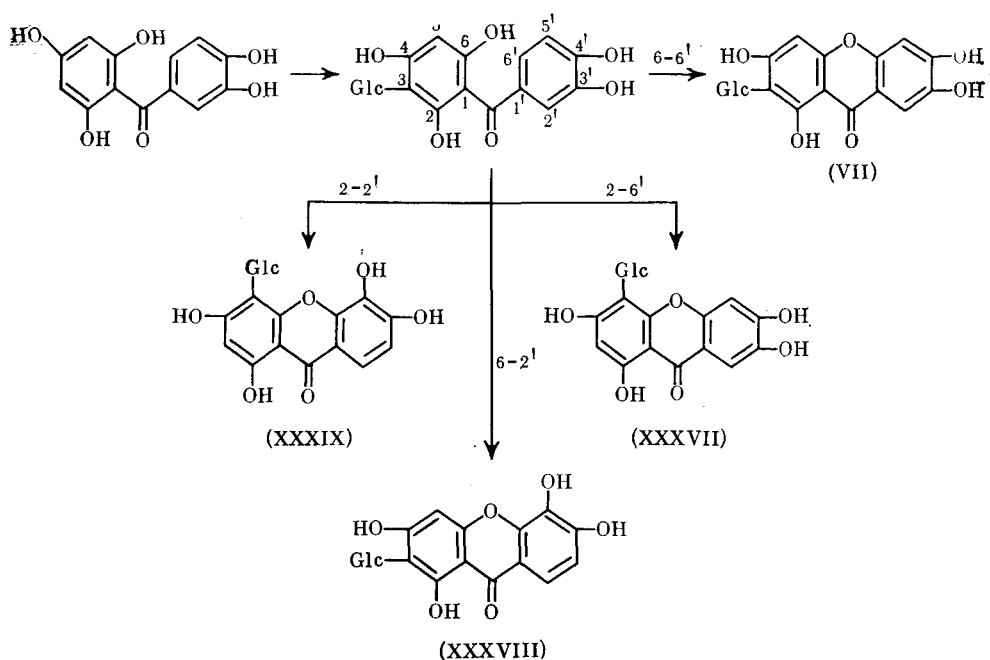
При изучении биогенеза пираноксантонов и ксантонов, содержащих изопренильные заместители, было установлено, что введение изопренильного заместителя происходит после формирования ксантоновой структуры и осуществляется в *орто*- или *пара*-положении к OH-группе, затем происходит замыкание изопренильной цепи на соседнюю гидроксильную группу, что приводит к образованию пиранового цикла:



Правильность сделанных предположений подтверждает наличие в растениях одновременно бензофеноновых предшественников и соответствующих «дочерних» ксантонов с изопренильными заместителями и пирановыми циклами [34, 51, 76].

Возможные пути биосинтеза ксантоновых гликозидов были изучены при введении в *Anemarrhena asphodeloides* Bunge меченых предшественников промежуточных бензофенонов [73]. Оказалось, что гликозилирование предшествует образованию ксантоновой структуры; при этом возможны четыре варианта замыкания γ -пиранового цикла (см. стр. 1764).

Предложенная схема подтверждена выделением из *Anemarrhena asphodeloides* Bunge мангиферина (VII) и изомангиферина (XXXVII) [17], из *Canscora decussata* Schult — 2-C- β -D-глюкопиранозил-1,3,5,6-тетраоксиксантона (XXXVIII) [20]; лишь 4-C-глюкозил-1,3,5,6-тетраоксиксантон (XXXIX) до сих пор не обнаружен в природе.



V. МЕТОДЫ УСТАНОВЛЕНИЯ СТРУКТУРЫ КСАНТОНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Для выделения ксантонов измельченное растительное сырье экстрагируют обычными методами, используя, как правило, растворители с возрастающей полярностью: петролейный эфир, хлороформ, метанол [77—79], гексан, ацетон [80], эфир, ацетон, этанол [81] и т. д. Для извлечения ксантоновых соединений из лишайников обычно используют в качестве растворителя ацетон с последующей щелочной обработкой упаренных экстрактов [82—84].

При обработке сырья неполярными растворителями извлекаются в основном агликоны. Гликозиды экстрагируют обычно полярными растворителями после отделения суммы агликонов. Для очистки соединений используется перекристаллизация, а также колоночная и тонкослойная хроматография [3].

Кроме тонкослойной и колоночной хроматографии для качественного и количественного анализа успешно применяется газо-жидкостная хроматография ТМС-производных ксантонов [89], а также жидкостная хроматография высокого давления [90, 91]. Разделение методом жидкостной хроматографии изучалось применительно к соединениям, полученным из растений рода *Gentiana*. Достигнуто хорошее разделение позиционных изомеров.

Для установления структуры ксантоновых соединений в настоящее время широко используются такие физико-химические методы, как УФ-, ИК-, ПМР-, масс-спектропия и рентгеноструктурный анализ [39, 92].

1. УФ-спектроскопия

Этот метод применяется в основном для установления положения ОН-групп в ксантоновом ядре. Как было установлено, УФ-спектры всех природных ксантонов, независимо от структурных различий, характеризуются четырьмя интенсивными полосами: $\lambda_{\text{макс}}(E)$ 230—260 нм (20000—50000), 260—350 нм (6000—28000), 285—300 нм (3000—10000), 325—395 нм (3000—12000) [4] (рис. 1).

Иногда число полос увеличивается до пяти или сокращается до трех, но характерный рисунок спектра с определенным соотношением интенсивностей коротковолновых и длинноволновых максимумов в общем сохраняется. Таким образом, по характеру поглощения в УФ-области

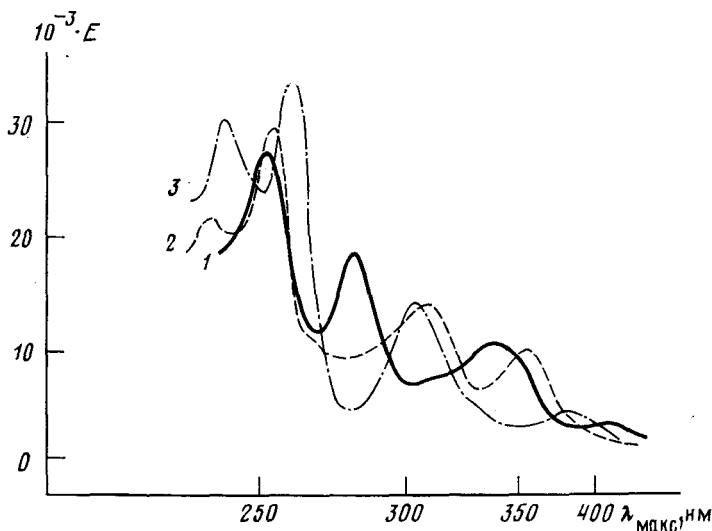


Рис. 1. УФ-спектры ксантонов с различным порядком замещения в ядре (растворитель — метанол), 1 — 1,5,8-триокси-3-метоксиксантон, 2 — 1,3,6,7-тетраоксиксантон, 3 — 1-окси-3,7,8-триметоксиксантон

можно определить принадлежность вещества к классу ксантонов. Для выяснения места расположения ОН-групп используют ионизирующие и комплексообразующие добавки. В качестве ионизирующих добавок обычно используют ацетат, метилат или этилат натрия, едкие щелочи. Так,

Рис. 2. Изменения в УФ-спектре сверциаиберина (1,2,3-триокси-7,8-диметоксиксантона) в присутствии NaOCH_3 (растворитель — метанол), 1 — сверциаиберин, 2 — тоже + NaOCH_3

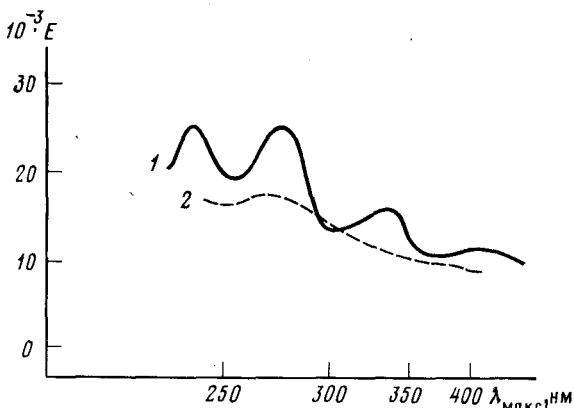


Рис. 3. Химические сдвиги протонов в ПМР-спектре производных ксантона: протоны ОН-групп в положениях 1 и 8 (1), в положениях 2—7 (2); ароматические (3) и алифатические протоны (4); ароматические CH_3O -группы (5); CH_3OSO -группы в положениях 1 и 8 (6), в положениях 2—7 (7), углеводной части (8); группы $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{}$ (9); группы

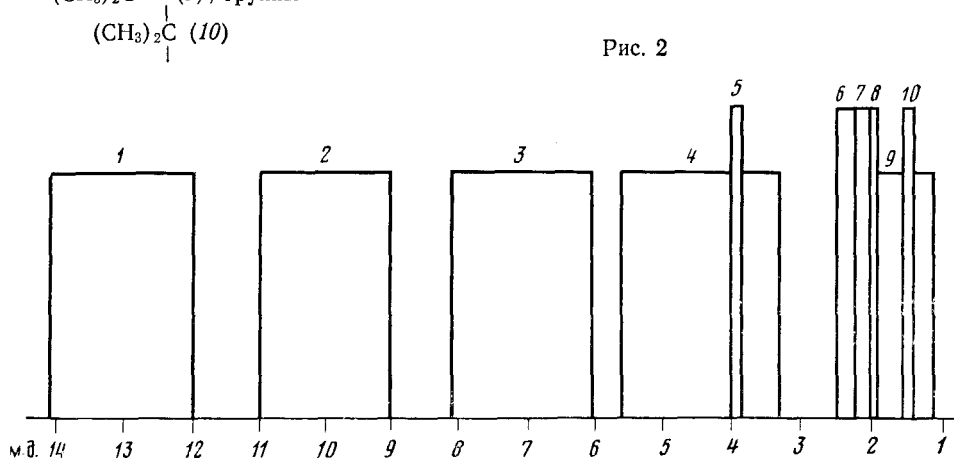


Рис. 3

при наличии свободной ОН-группы в 3- или 6-положениях в УФ-спектре соединения в присутствии ацетата натрия наблюдается bathochromный сдвиг длинноволнового максимума в области 300—330 нм.

С помощью комплексообразующих добавок можно определять ОН-группы в положениях 1 и 8 и устанавливать наличие в молекуле *орто*-диокси-группировки. Наиболее широкое применение для этих целей находят $AlCl_3$ и борная кислота в присутствии ацетата натрия. О наличии ОН-групп в положении 1 и 8 свидетельствует bathochromный сдвиг коротковолнового максимума в области 260—335 нм примерно на 20 нм в присутствии $AlCl_3$. Несмотря на то, что в присутствии $AlCl_3$ bathochromный сдвиг длинноволнового максимума составляет около 60 нм, в качестве теста на присутствие ОН-группы в положениях 1 и 8 используют более интенсивный коротковолновый максимум [93, 94]. *орто*-Диокси-группировки также образуют комплекс с $AlCl_3$, однако этот комплекс разлагается в присутствии соляной кислоты. В качестве теста на *орто*-диокси-группировку используется борная кислота в присутствии ацетата натрия, вызывающая bathochromный сдвиг длинноволнового максимума.

Добавка метилата натрия к аналитическому раствору ксантонов может использоваться при диагностике vicинально расположенных ОН-групп. Эта реакция Баргеллини в ее оптическом варианте проявляется в виде отсутствия в УФ-спектре характерных для ксантоновой структуры четырех максимумов поглощения [95, 96] (рис. 2).

2. ПМР-спектроскопия

ПМР-спектроскопия — наиболее информативный метод для установления структуры ксантоновых соединений, позволяющий получить сведения о характере и взаимном расположении заместителей. Имеется ряд работ, в которых дан анализ протонных спектров окси- и метоксизамещенных ксантонов, снятых в различных растворителях [97—99].

Ароматические протоны ксантоновых соединений проявляются в области 6,00—8,05 м. д. Если соединение является гликозидом, то в области 3,30—5,60 м. д. наблюдаются сигналы алифатических протонов углеводного заместителя [79]. Протоны ароматических метоксильных групп дают сигналы в области 3,80—4,10 м. д. В ПМР-спектре оксизамещенного ксантонового соединения, снятом в растворе диметилсульфоксида, в области 12—14 м. д. наблюдается сигнал протонов ОН-групп в положении 1 и 8, сигналы протонов ОН-групп в других положениях ксантонового ядра сдвинуты в более сильное поле — 9—11 м. д. В последнее время для установления структуры ксантоновых соединений успешно применяется ПМР-спектроскопия ацетильных производных ксантонов [79, 100]. Так, сигналы в области 2,40—2,50 м. д. (растворитель — хлороформ) указывают на наличие ацетильного заместителя в положениях 1 и 8, в то время как ацетильные заместители в других положениях ароматического ядра проявляются в области 2,30—2,35 м. д. Сигналы протонов алифатических ацетильных групп сдвинуты в еще более сильное поле — 1,90—2,20 м. д. (рис. 3).

Протоны ароматического кольца, содержащего хелатный гидроксил (ОН-группы в положениях 1 или 8), дают сигналы в более сильном поле, чем соответствующие протоны кольца, не содержащего хелатный гидроксил. Это объясняется большей электронной плотностью кольца за счет хелатообразования. В случае гликозидов этот эффект лучше всего наблюдается в растворе дейтерированного ДМСО [4].

Сигналы протонов метильных групп изопренильного радикала в молекуле ксантона проявляются обычно в виде трехпротонных синглетов в области 1,1—1,8 м. д. [5]. Сигналы протонов ангулярных метильных групп в молекуле пиранопроизводного ксантона наблюдаются в области 1,4—1,5 м. д. (рис. 4).

Как видно из рис. 4, величины химических сдвигов протонов в положениях 2 и 11 пиранового цикла смещены в более сильное поле в срав-

нении с сигналами протонов в положениях 1 и 12. Это объясняется донорным влиянием протонов анулярных метильных групп у атомов С(3) и С(10).

При установлении структуры ксантоновых гликозидов очень часто возникает вопрос о месте прикрепления углеводного компонента. Для решения этого вопроса весьма эффективным оказался метод исчерпывающего метилирования с последующим гидролизом гликозида, кроме того, непосредственное сравнение спектров гликозидов и их агликонов дает

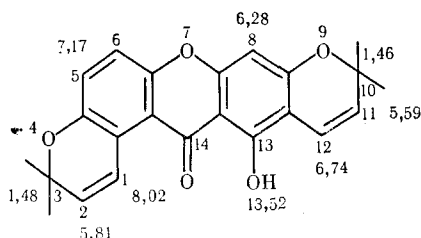


Рис. 4. Распределение величин химических сдвигов протонов (м. д.) в пирано-ксантоне [101]

сведения о месте присоединения углеводного компонента к ксантоновому ядру. Величина константы спин-спинового взаимодействия сигнала аномерных протонов гликозидного центра позволяет получить информацию о характере гликозидной связи.

Для выяснения положения заместителей в ксантоновом ядре используется также эффект Оверхаузера [102].

В последние годы для установления структуры ксантоновых соединений успешно применяется ЯМР- ^{13}C -спектроскопия [103—105]. Изучены ЯМР- ^{13}C -спектры полиоксизамещенных ксантонов (агликоны, О- и С-гликозиды). Метод ЯМР- ^{13}C -спектроскопии имеет особое диагностическое значение для определения характера взаимного расположения моносахаридов в дигликозидных заместителях [4].

3. ИК-спектроскопия

Отнесения в ИК-спектрах ксантоновых соединений осложнены сильным взаимодействием колебаний карбонильной группы и С=С-связей γ -пиронового цикла. По некоторым данным [106], к колебаниям карбонильной группы относили наиболее высокочастотную полосу 1660—1670 cm^{-1} в области 1500—1700 cm^{-1} . Однако дальнейшие исследования показали, что эта полоса обусловлена колебаниями С=С-связей γ -пиронового цикла, а колебания С=О-группы обуславливают полосу в области 1620—1640 cm^{-1} [4, 107].

Сантессон подробно изучал ИК-спектры лишайниковых полиоксизамещенных ксантонов в области 1700—1500 cm^{-1} [108]. Как оказалось, частота полосы, соответствующей С=О-группе, снижается на 15—25 cm^{-1} при введении в положение 1 ОН-группы. Этот эффект обусловлен, очевидно, хелатообразованием, так как при алкилировании или этерификации ОН-группы частота колебаний С=О-группы восстанавливается до первоначальной.

Авторы работы [109] выполнили теоретический расчет колебаний молекулы ксантона; по дихроизму полос поглощения в ИК-спектре была определена симметрия некоторых колебаний.

В ИК-спектрах оксипроизводных ксантонов полоса в области 3200—3500 cm^{-1} обусловлена колебаниями хелатных гидроксильных групп, к колебаниям ароматической связи С=С относят полосы в области 1500—1600 cm^{-1} . Область ниже 1500 cm^{-1} специфична для каждого соединения и может успешно использоваться для идентификации ксантонов.

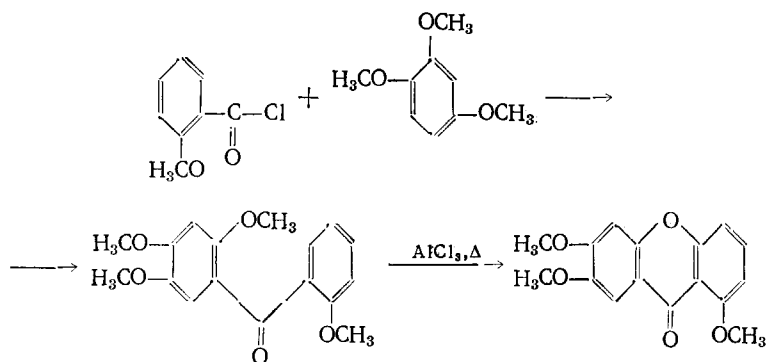
В последние годы для установления структуры ксантоновых соединений стал широко применяться метод масс-спектропии. Авторы рабо-

ты [110] применили этот метод при изучении полностью ацелированных производных мангиферина и изомангиферина. В масс-спектре ксантоновых О-гликозидов отсутствует характерный молекулярный пик, но молекулярный пик агликона (M^+) и характер его фрагментации позволяют получить информацию о строении вещества. Так, в масс-спектрах оксипроизводных ксантона наблюдаются обычно сигналы фрагментов ($M^+ - OH$), ($M^+ - CO$) и ($M^+ - CHO$). При введении в ксантон одной или нескольких метоксильных групп в его масс-спектре появляются сигналы фрагментов ($M^+ - CH_3$), ($M^+ - CH_2O$) и ($M^+ - CH_3CO$) [111, 112]. У полностью метилированных производных ксантоновых О-гликозидов отмечено наличие слабого молекулярного пика [4].

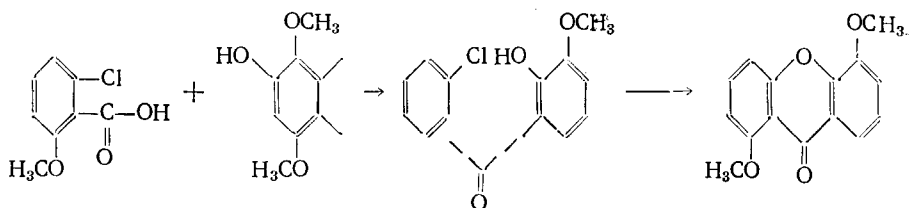
VI. МЕТОДЫ ХИМИЧЕСКОГО СИНТЕЗА В ИЗУЧЕНИИ ПРИРОДНЫХ КСАНТОНОВ

Получение синтетических производных ксантона использовалось ранее только для подтверждения строения природных ксантонов [1]. В настоящее время область применения синтеза для изучения природных ксантонов расширилась и позволяет решать некоторые биогенетические вопросы. Кроме того, химический синтез используется для получения биологически активных природных ксантоновых соединений.

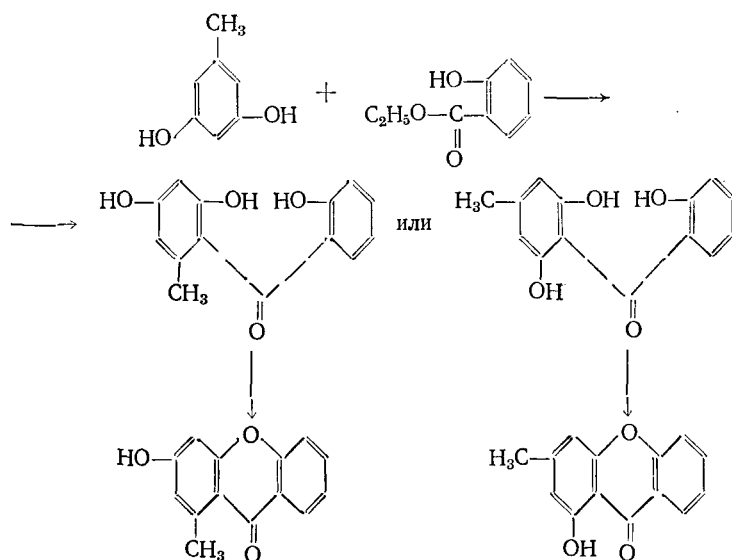
Одной из распространенных реакций для получения ксантонов является реакция Фриделя — Крафта между хлорангидридами ароматических карбоновых кислот и полиоксифенолами [113—116]. Промежуточным продуктом реакции является соответствующий бензофенон. Циклизация бензофенона в ксантон происходит при нагревании реакционной смеси до $200-220^\circ$ [117]. Если в реакции участвуют полиметокси-замещенные фенолы, то образовавшийся в качестве промежуточного продукта бензофенон подвергают частичному деметилированию в *о*-положении к карбонильной группе. В качестве деметилирующего агента используют обычно хлористый алюминий [113, 118]:



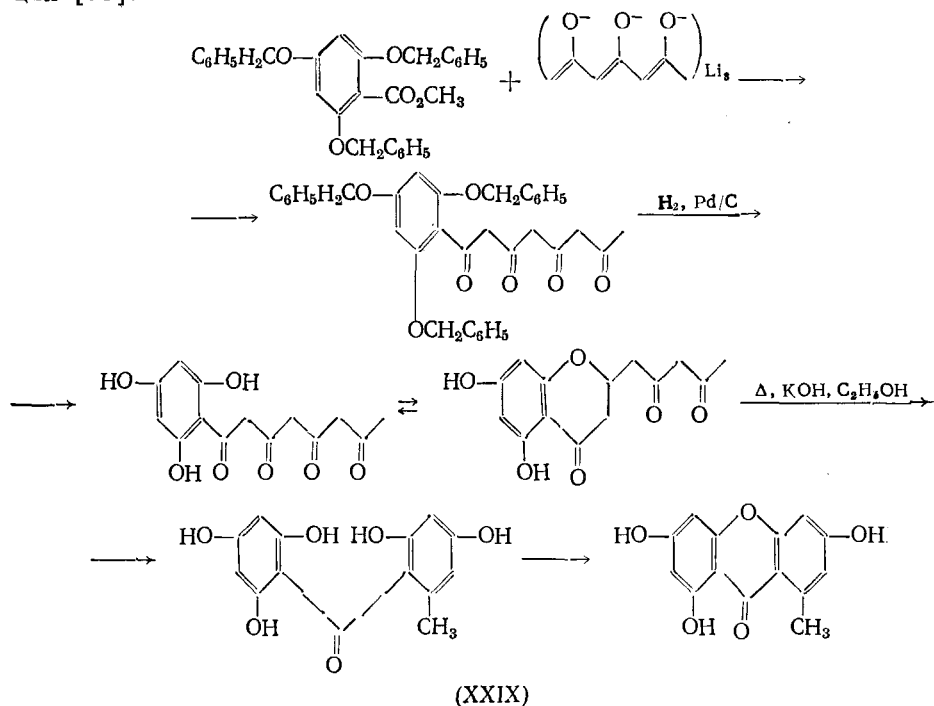
Если в реакции используются *о*-хлорбензойные кислоты, то циклизация бензофенона в ксантон происходит в более мягких условиях [117]:



Ксантоны могут быть получены по реакции циклоконденсации фенолов с метиловыми или этиловыми эфирами *о*-оксиарилкарбоксилатов в дифенилоксиде [119]:



При моделировании процессов, протекающих при биогенезе ксантонов в лишайниках, для получения природных ксантонов использовалась реакция циклизации альдольного типа 1-(2,4,6-триоксифенил)-октан-1,3,5,7-тетраона. При этом промежуточным продуктом реакции является соответствующий бензофенон, который затем подвергали дегидратации [75]:



Для получения полиоксиксантонов может быть использована катализируемая кислотами реакции циклоконденсации оксипроизводных дифенилового эфира и фосгена [120], а также внутримолекулярная циклизация 2-карбоксильных производных дифенилового эфира [121].

Описана реакция получения ксантонов из ω -ацетокси-2-ацилциклогексанонов [122].

Наиболее удобный метод получения пираноксантонов был разработан авторами работ [123—126]. Он базируется на приготвлении 2-аллил-1-оксиксантонов из 1-аллилоксиксантонов перегруппировкой Кляй-

зена с последующей модификацией боковой цепи. Полученные таким образом производные 1-окси(3-метилбут-2-енил)ксантона подвергают обработке бромистоводородной или йодистоводородной кислотами. В зависимости от условий проведения реакции получают ангулярные или линейные пираноксантоны.

Изучены пути синтеза ксантоновых гликозидов. Присоединение гликозидного остатка к агликону осуществляется по реакции конденсации агликона с ацетил- α -D-гликозилбромидом, причем в зависимости от условий реакции возможно получение как С-, так и О-гликозидов. Так, при проведении реакции в метаноле в присутствии метилата натрия углеводный заместитель присоединяется к агликону С—С-связью [118]. О-гликозиды образуются при проведении реакции в пиридине в присутствии карбоната серебра [127, 128].

VII. ФАРМАКОЛОГИЯ КСАНТОНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Растения, содержащие ксантоновые соединения, издавна применяли в народной медицине [129, 130]. Как показали современные исследования, ксантоновые соединения обладают весьма разнообразным фармакологическим действием. Отмечено антидепрессивное, антимикробное, кардиотоническое, диуретическое, противовирусное действие ксантонов.

В настоящее время наиболее подробно изучено стимулирующее действие на центральную нервную систему (ЦНС) и противотуберкулезная активность некоторых природных и синтетических производных ксантона.

Поиск природных соединений, обладающих антидепрессивным действием, проводился главным образом среди растений семейства *Gentianaceae* [131]. Объектами исследований являлись ксантоны, различающиеся по количеству и взаимному расположению окси- и метокси-групп. Было отмечено, что наиболее выраженным антидепрессивным действием обладают агликоны [130], а также ксантоновый С-гликозид — мангиферин [132]. Весьма интересным оказался тот факт, что ксантоновые О-гликозиды, напротив, обладают депрессивным действием на ЦНС и антиконвульсивным действием [133]. Однако природные ксантоны не имеют четкой зависимости между характером антидепрессивного действия и структурой соединений. С целью более подробного изучения зависимости характера и силы антидепрессивного эффекта от структуры был проведен скрининг ряда полусинтетических метокси-, амино- и хлорпроизводных ксантона, замещенных по положениям 2,3,4 и 6 [134, 135]. Введение окси-группы в положение 3 повышало активность ксантонового соединения, а замещение положения 6 атомом хлора значительно изменяло характер антидепрессивного действия и увеличивало токсичность соединения.

Весьма плодотворными оказались работы по изучению противотуберкулезной активности природных ксантонов [136, 137]. Так, при исследовании ксантонов из этанольного экстракта *Canscora decussata* Achult было обнаружено, что сумма агликонов оказывает более выраженное туберкулостатическое действие, чем ксантоновый гликозид мангиферин [138]. Для более подробного изучения этой закономерности было проведено исследование 14 природных и полусинтетических ксантоновых соединений, различающихся по расположению окси- и метокси-групп, наличию или отсутствию углеводного заместителя [139]. Результаты опытов позволили отметить определенную закономерность между характером замещения в ксантоновом ядре и туберкулостатической активностью: активность ксантоновых соединений проявляется при наличии окси- или метокси-групп в положениях 1,3,5,6 или 1,3,8 ксантонового ядра. С увеличением числа гидроксильных групп в указанных положениях увеличивается активность. Так, наиболее активными оказались 1,3,5,6,7- и 1,3,6,7,8-пентаоксиксантоны. При введении в молекулу углеводного заместителя активность падает.

Из продуктов метаболизма *Penicillium patulum* был выделен 3,6,8-

триокси-1-метилксантон, обладающий значительной антибактериальной активностью [140].

В последние годы начаты работы по изучению противоопухолевой активности природных ксантонов. Так, из 18 природных ксантонов, выделенных из *Mammea americana*, для 1,6-диоксиксантона и 1,3-диокси-ксантона отмечена значительная ингибиторная активность в отношении саркомы 180 [141].

1,8-диокси-3-метилксантон, обладающий противогрибковым действием, был получен из обезжиренных семян *Cassia tora*. Соединение проявляет активность в отношении некоторых видов *Trichophyton*, *Microsporum* и *Geotrichum* в присутствии 100 мг/мл L-аскорбиновой кислоты в качестве антиоксиданта [10]. Противогрибковая активность в отношении некоторых видов *Fusarium* была отмечена также у мангиферина [142, 143].

Мангиферин является наиболее изученным соединением как с физико-химической, так и с фармакологической точек зрения. Помимо стимулирующего действия на ЦНС [132] он обладает кардиотоническим и диуретическим эффектом [144], оказывает влияние на водный метаболизм [145], проявляет некоторую противотуберкулезную активность [138, 142, 143]. Разработаны лекарственные формы: таблетки, свечи и инъекционные растворы [144].

В 1979 г. были опубликованы результаты фармакологического изучения мангостина (3,6,8-триокси-2-метокси-1,7-ди-(3-метилбут-2-енил)-ксантона) и его производных [146]. Почти все соединения обладали депрессивным действием на ЦНС, кроме того, 3,6-ди-О-глюкозид мангостина оказывает стимулирующее действие на сердечную мышцу и увеличивает кровяное давление. Мангостин, 1-изомангостин и триацетат мангостина обладают значительным противовоспалительным действием, проявляющимся даже при билатеральной адреналэктомии у крыс; у мангостина отмечено также противоязвенное действие.

В последние годы наряду с изучением природных ксантонов проводятся исследования в области фармакологических свойств синтетических производных ксантона с целью осуществления направленного синтеза соединений с определенным спектром фармакологического действия.

Наиболее интересным направлением является получение различных алкиламинозамещенных ксантонов. Так, Флеминг и др. [147] синтезировали ряд бис(аминоацетил)производных ксантона, оказывающих воздействие на некоторые вирусы, поражающие теплокровных животных, в том числе вирусы энцефаломиокардита, вирусы группы Герпес и др.

Баум [148] изучал антиаритмическую активность в эксперименте на собаках бис(диалкиламино)этоксипроизводных ксантона. Наиболее высокая активность отмечена у 1,6-бис-2-(диизопрениламино)этоксиксантона.

Весьма интересными оказались работы по изучению фармакологического действия различных производных 2-ксантонкарбоновой кислоты, оказавшихся активными при астматических явлениях [149].

* *

*

Проведенные к настоящему времени исследования в области природных ксантонов неоспоримо показывают их огромную ценность в плане создания новых лечебных препаратов. На постоянно возрастающий интерес к этому классу соединений указывает и тот факт, что в последние годы начали проводиться исследования механизма фармакологического действия ксантонов на биохимическом уровне. Так, при изучении стимулирующего действия природных ксантонов на ЦНС был подробно исследован механизм ингибирования моноаминоксидазы изогентизином и его 3-О-глюкозидом [150]. Проведено изучение зависимости между структурой ксантонов и их способностью ингибировать АМФ-фосфодиэстеразу [151].

Несомненно, что дальнейшие углубленные исследования в этом направлении позволят расширить область фармакологического применения природных ксантонов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Roberts J. C. Chem. Rev., 1961, p. 591.
2. Carpenter L., Locksley H. D., Scheinmann F. Phytochemistry, 1969, v. 8, p. 2013.
3. Sultanbawa M. U. S. Tetrahedron, 1980, v. 36, p. 1465.
4. Hostettmann K., Wagner H. Phytochemistry, 1977, v. 16, p. 821.
5. Перельсон М. Е., Шейнкер Ю. Н., Савина А. А. Спектры и строение кумаринов, хромонов и ксантонов. М.: Медицина, 1975.
6. Tammami B., Torrance S. J., Fabela F. V., Wiedhopf R. M., Cole J. R. Phytochemistry, 1977, v. 16, 2040.
7. Bhardwaj D. K., Seshadri T. R., Singh R. Ibid., 1977, v. 16, p. 1616.
8. Kudav N. A., Kulkarni A. B. Indian J. Chem., 1974, v. 12, p. 1042.
9. Assante G., Comarda L., Merlini L., Nasini G. Phytochemistry, 1979, v. 18, p. 311.
10. Acharya T. K., Chatterjee I. B. Lloydia, 1975, v. 38, p. 218.
11. Lee Hiok-Huang, Chan Heng-Kee. Phytochemistry, 1977, v. 16, p. 2038.
12. Iseda S. Bull. Chem. Soc. Japan, 1957, v. 30, p. 625.
13. Bhatia V. K., Ramanathan J. D., Seshadri T. R. Tetrahedron, 1967, v. 23, p. 1363.
14. Subramanian S. S., Nair A. G. R. Indian J. Chem., 1966, v. 4, p. 335.
15. Bohm Bruce A. Phytochemistry, 1975, v. 14, p. 287.
16. Bellmann G., Jacot-Guillarmod A. Helv. Chim. Acta, 1973, v. 56, p. 287.
17. Aritomi M., Kawasaki T. Tetrahedron Letters, 1969, p. 941.
18. Aritomi M., Kawasaki T. Chem. Pharm. Bull., 1968, v. 16, p. 760.
19. Глызин В. И., Баньковский А. И., Пименов М. Т., Боряев К. И. Хим. природн. соедин., 1973, с. 434.
20. Ghosal S., Chaudhuri R., Nath A. J. Pharm. Sci., 1973, v. 62, p. 137.
21. Arisawa M., Morita N., Kondo Y. Chem. Pharm. Bull., 1973, v. 21, p. 2562.
22. Ghosal S., Jaiswal D. K., Biswas K. Phytochemistry, 1978, v. 17, p. 2119.
23. Goetz M., Jacot-Guillarmod A. Helv. Chim. Acta, 1977, v. 60, p. 2104.
24. Verney A. M., Debelmas A. M. Ann. Pharm. Fr., 1973, v. 31, p. 415.
25. Ghosal S., Ballava R., Chauhan P. S., Biswas K., Chaudhuri R. K. Phytochemistry, 1976, v. 15, p. 1041.
26. Kaldas M., Hostettmann K., Jacot-Guillarmod A. Helv. Chim. Acta, 1975, v. 58, p. 2188.
27. Ghosal S., Sharma P. V., Jaiswal D. K. J. Pharm. Sci., 1978, v. 67, p. 55.
28. Hostettmann K., Tabacci R., Jacot-Guillarmod A. Helv. Chim. Acta, 1974, v. 57, p. 294.
29. Hostettmann K., Jacot-Guillarmod A., Chari V. M. Ibid., 1976, v. 59, p. 2592.
30. Hostettmann K., Miura I. Ibid., 1977, v. 60, p. 262.
31. Kaldas M., Miura I., Hostettmann K. Phytochemistry, 1978, v. 17, p. 295.
32. Денисова О. А., Соловьева Е. В., Глызин В. И., Патудин А. В. Хим. природн. соедин., 1980, с. 724.
33. Соловьева Е. В., Денисова О. В., Глызин В. И., Патудин А. В. Там же, 1980, с. 840.
34. Owen P. J., Scheinmann F. J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1974, p. 1018.
35. Gunasekera S. P., Sivapalan K., Sultanbawa M. U. S., Ollis W. D. Ibid., 1977, p. 11.
36. Locksley H. D., Murray I. G. J. Chem. Soc., C, 1971, p. 1332.
37. Deshpande V. H., Rao A. V. R., Varadan M., Venkataraman K. Indian J. Chem., 1973, v. 11, p. 518.
38. Hamasaki T., Mitsui K., Isono K., Hatsuda Y. Agr. Biol. Chem., 1973, v. 37, p. 1769.
39. Hamasaki T., Makagomi T., Hatsuda Y., Fukuyama K., Katsube Y. Tetrahedron Letters, 1977, p. 2765.
40. Rezendi C. M. A., Gottlieb O. R. Biochem. Syst., 1973, v. 1, p. 11.
41. Lebreton P., Bouchez M. P. Phytochemistry, 1967, v. 6, p. 1601.
42. Daniel M., Sabnis S. D. Curr. Sci., 1978, v. 47, p. 109.
43. Sullivan G., Stiles F. D., Rosler K. H. A. J. Pharm. Sci., 1977, v. 66, p. 828.
44. Stout O. H., Christensen E. N., Balkenhol W. G., Stevens K. L. Tetrahedron, 1969, v. 25, p. 1961.
45. Stout G. H., Balkenhol W. G. Ibid., 1969, v. 25, p. 1947.
46. Hostettmann K., Jacot-Guillarmod A. Phytochemistry, 1977, v. 16, p. 481.
47. Carbonnier J., Massias M., Molho D. Bull. Mus. Natl. Hist. Nat. Sci. Phys.-Chim., 1977, v. 13, p. 23.
48. Bellmann G., Jacot-Guillarmod A. Helv. Chim. Acta, 1973, v. 56, p. 284.
49. Kumar P., Baslas R. K. Herba Hung., 1980, v. 19, p. 81.
50. Gottlieb O. R. Phytochemistry, 1968, v. 7, p. 411.
51. Gottlieb O. R., Magalhaes M. T., Ottoni da Silva P. M. Tetrahedron, 1968, v. 24, p. 1601.
52. Dreyer D. L. Ibid., 1969, v. 25, p. 4415.
53. Ghosal S., Banerjee S., Chauhan R. B. P. S., Srivastava R. S. J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1977, p. 740.
54. Andrade C. H. S., Fo R. B., Gottlieb O. R., Silveira E. R. Lloydia, 1977, v. 40, p. 344.
55. Ito H., Taniguchi H. K. T., Tachikawa E., Fujita T. Phytochemistry, 1977, v. 16, p. 1614.
56. Alves De Lima R., Gottlieb O. R., Mesquita A. A. L. Ibid., 1972, v. 11, p. 2307.

57. *Alves De Lima R., Gottlieb O. R., Mesquita A. A. L.* Ann. Acad. Brazil. Cienc., 1970, v. 42, p. 133.
58. *Gottlieb O. R., Mesquita A. A. L., Nagem T.* Phytochemistry, 1971, v. 10, p. 2253.
59. *Gottlieb O. R., Mesquita A. A. L., De Olivera G. G., Teixeira De Melo M.* Ibid., 1970, v. 9, p. 2537.
60. *Correa D. de B., Fonseca S. L. G., Gottlieb O. R., Goncalves S. J.* Ibid., 1970, v. 9, p. 447.
61. *Gottlieb O. R., Stefani G. M.* Ibid., 1970, v. 9, p. 453.
62. *Кузавев В. Б., Глызин В. И., Глызина Г. С., Баныковский А. И.* Раст. ресурсы, 1972, т. 8, с. 367.
63. *Китанов Г., Блинова К. Ф.* Хим. природн. соед., 1978, с. 524.
64. *Денисова О. А., Глызин В. И., Патудин А. В., Гавриленко Б. Д.* Хим.-фарм. ж., 1980, с. 76.
65. *Блинова К. Ф., Калюпанова Н. И.* Хим. природн. соед., 1974, с. 535.
66. *Денисова О. А., Глызин В. И., Русакова С. В., Пименов М. Г.* Там же, 1977, с. 283.
67. *Китанов Г. М., Блинова К. Ф.* Там же, 1980, с. 256.
68. *Harper S. H., Leteher R. M.* Proc. Trans. Rhodesia Sci. Ass., 1966, v. 51, p. 156; C. A. v. 68, 64003.
69. *Santesson J.* Acta Chem. Scand., 1968, v. 22, p. 1698.
70. *Santesson J.* Ark. Kemi., 1969, v. 31, p. 121.
71. *Santesson J.* Ibid., 1969, v. 31, p. 57.
72. *Gupta P., Lewis J. K.* J. Chem. Soc., C, 1971, p. 629.
73. *Fujita M., Inaue T.* Tetrahedron Letters, 1977, p. 4503.
74. *Gottlieb O. R., Magalhaes M. T.* An. Acad. Brazil. Cienc., 1966, v. 38, p. 439.
75. *Sandifer Ronda M., Harris T. M.* Chem. Commun., 1979, p. 442.
76. *Rao A. V. R., Sharma M. R., Venkataraman K., Yemul S. S.* Phytochemistry, 1974, v. 13, p. 1241.
77. *Gunatilaka A.-A. L., Balasubramaniam S., Kumar V.* Ibid., 1979, v. 18, p. 182.
78. *Goes M., Hostettmann K., Jacot-Guillarmod A.* Ibid., 1976, v. 15, p. 2014.
79. *Hostettmann K., Tabacchi R., Jacot-Guillarmod A.* Helv. Chim. Acta, 1974, v. 57, p. 294.
80. *Govindachari T. R., Pai B. B., Muthukumaraswamy N., Rao U. R., Rao N. N.* Indian J. Chem., 1968, v. 6, p. 57.
81. *Rivaille P., Raulais D.* Compt. rend., 1969, v. 269, p. 1121.
82. *Santesson J.* Ark. Kemi., 1969, v. 31, p. 57.
83. *Santesson J., Wachtmeister C. A.* Ibid., 1969, v. 31, p. 445.
84. *Santesson J.* Acta Chem. Scand., 1968, v. 22, p. 1698.
85. *Chawla H. M., Chibber S. S., Khera U. J.* Chromatography, 1975, v. 111, p. 246.
86. *Saleh N. A. M.* Ibid., 1974, v. 92, p. 467.
87. *Arends P.* Ibid., 1970, v. 47, p. 550.
88. *Santesson J.* Acta Chem. Scand., 1967, v. 21, p. 1162.
89. *Jefferson A., Stacey C. I., Scheinmann F. J.* Chromatography, 1971, v. 57, p. 247.
90. *Pettei M. J., Hostettmann K.* Ibid., 1978, v. 154, p. 106.
91. *Hostettmann K., McNair H. M.* Ibid., 1976, v. 116, p. 201.
92. *Slout G. H., Shun Lin T., Singh Y.* Tetrahedron, 1969, v. 25, p. 1975.
93. *Mesquita A. A. L., De Barros Correa D., Gottlieb O. R.* An. Chim. Acta, 1968, v. 42, p. 311.
94. *Mesquita A. A. L., De Barros Correa D., Gottlieb O. R.* An. Acad. Bras. Cienc., 1968, v. 40, p. 167.
95. *Bargellini G., Peratoner E.* Gazz. Chim. Ital., 1919, v. 49, p. 64.
96. *Денисова О. А., Глызин В. И., Патудин А. В., Фесенко Д. А.* Хим. природн. соед., 1980, с. 190.
97. *Barracclough D., Locksley H. D., Scheinmann F., Magalhaes M. T., Gottlieb O. R.* J. Chem. Soc. B, 1970, p. 603.
98. *Finnegan R. A., Merkel K. E. J.* Pharm. Sci., 1977, v. 66, p. 884.
99. *Haynes L. J., Taylor D. R.* J. Chem. Soc. C Org., 1966, p. 1685.
100. *Rivaille P., Massicot J., Guyot M., Plouvier V., Massias M.* Phytochemistry, 1969, v. 8, p. 1533.
101. *Dahanayake M., Kitagawa I., Somanathan R., Sultanbawa M. U. S. J.* Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1974, p. 2510.
102. *Bacher G. E., Schaefer T.* Chem. Rev., 1971, v. 71, p. 617.
103. *Chaudhuri R. K., Zymalkowski F., Frahm A. W.* Tetrahedron, 1978, v. 34, p. 1837.
104. *Miura I., Hostettmann K., Nakanishi K.* Nouv. J. Chim., 1978, v. 2, p. 653.
105. *Westerman P. W., Gunasekera S. P., Uvais M., Sultanbawa S., Kazlauskas R.* Org. Magn. Reson., 1977, v. 9, p. 631.
106. *BuLock J. D., Smith H. G. J.* Chem. Soc., 1960, p. 502.
107. *Cook D.* Canad. J. Chem., 1963, v. 41, p. 505.
108. *Santesson J.* Ark. Kemi., 1969, v. 30, p. 479.
109. *Клименко В. Г., Гастилович Е. А., Шигорин Д. Н.* Ж. физ. химии, 1979, т. 53, с. 580.
110. *Aritomi M., Komori T., Kawasaki T.* Justus Lieb. Ann. Chem., 1970, B. 734, S. 91.
111. *Tomimori T., Yoshizaki M., Namba T.* Yakugaku Zasshi, 1974, v. 94, p. 647; C. A. v. 81, 68429.
112. *Ghosal S., Sharma P. V., Chaudhuri R. K.* Phytochemistry, 1975, v. 14, p. 1393.
113. *Quillinan A. J., Scheinmann F. J.* Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1973, p. 1329.
114. *Kudav N. A., Triverdi B. K., Kulkarni A. B.* Indian J. Chem., 1974, v. 12, p. 1045.
115. *Pinto M. M., Polonia J.* Helv. Chim. Acta, 1974, v. 57, p. 2613.

116. Quillinan A. J., Scheinmann F. J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1975, p. 241.
117. Arends P., Helboe P. Dan. Tidsskr. Farm., 1972, v. 46, p. 133; C. A., v. 78, 71847.
118. Bhatia V. K., Seshadri T. R. Tetrahedron Letters, 1968, p. 1741.
119. Patolia R. J., Trivedi K. N. Chem. Ind., 1978, v. 7, p. 235.
120. Ullmann M., Alokasoff K. Ber., 1905, B. 38, S. 2111.
121. Hassall C. H., Lewis J. R. J. Chem. Soc., 1961, p. 2312.
122. Lhomme G., Maitte P. Bull. soc. chim. Fr., 1976, p. 1913.
123. Jackson B., Locksley H. D., Scheinmann F. J. Chem. Soc. C, 1967, 2500.
124. Carpenter I., Locksley H. D., Scheinmann F. Phytochemistry, 1969, v. 8, p. 2013.
125. Locksley H. D., Quillinan A. J., Scheinmann F. Chem. Commun., 1969, p. 1505.
126. Locksley H. D., Quillinan A. J., Scheinmann F. J. Chem. Soc. C, 1971, p. 3804.
127. Chari V. M., Klapfenberger R., Wagner H., Hostettmann K. Helv. Chim. Acta, 1979, v. 62, p. 678.
128. Chari V. M., Klapfenberger R., Wagner H. Z. Naturforsch. B.: Anorg. Chem., Org. Chem., 1978, B. 33B, S. 946.
129. Chapeli J. P. Planta Med., 1974, v. 26, p. 301.
130. Ghosal S., Sharma P. V., Chaudhuri R. K., Bhattacharya S. K. J. Pharm. Sci, 1975, v. 64, p. 80.
131. Bhattacharya S. K., Reddy P. K. S. P., Ghosal S. Ibid., 1976, v. 65, p. 1547.
132. Bhattacharya S. K., Ghosal S., Chaudhuri R. K., Sanyal A. K. Ibid., 1972, v. 61, p. 1838.
133. Ghosal S., Sharma P. V., Chaudhuri R. K. Ibid., 1974, v. 63, p. 1286.
134. Da Re P., Sagromora L., Mancini V. J. Med. Chem., 1970, v. 13, p. 527.
135. Valenti P., Salvadorini S., Da Re P., Cima L. Europ. J. Med. Chem., 1975, v. 10, p. 390.
136. Яп. пат. 27558 (1971); C. A., 1971, v. 75, 143990.
137. Яп. пат. 16676 (1972); C. A., 1972, v. 77, 85878.
138. Ghosal S., Chaudhuri R. K. J. Pharm. Sci., 1975, v. 64, p. 888.
139. Ghosal S., Biswas K., Chaudhuri R. K. Ibid., 1978, v. 67, p. 721.
140. Broadbent D., Mabelis R. P., Spenser H. Phytochemistry, 1975, v. 14, p. 2082.
141. Finnegan R. A., Merkel K. E., Patel J. K. J. Pharm. Sci., 1973, v. 62, p. 483.
142. Ghosal S., Biswas K., Chakrabarti D. K., Chaudhary K. C. B. Phytopathology, 1977, v. 67, p. 548.
143. Ghosal S., Chakrabarti D. K., Srivastava R. S. Experientia, 1979, v. 35, p. 83.
144. Англ. пат. 1099764 (1968); C. A., 1968, v. 69, 38737.
145. Adriantsiferana R. Comp. rend., 1967, v. 264, p. 1215.
146. Shankaranarayan D., Gopalakrishnan C., Kameswaran L. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 1979, v. 239, p. 257.
147. Пат. США 3957989 (1976); C. A., 1976, v. 85, 59883.
148. Пат. США 3920826 (1976); C. A., v. 84, 54329.
149. Пат. США 3873714 (1975); C. A., 1975, v. 83, 178820.
150. Suzuki O., Katsumata Y., Oya M., Chari V. M., Klapfenberger R., Wagner H., Hostettmann K. Biochem. Pharmacol., 1978, v. 27, p. 2075.
151. Boretz A., Joly M., Stoclet J. C., Anton R. Planta Med., 1979, v. 36, p. 193.

И Московский медицинский институт
им. И. М. Сеченова, кафедра фармакогнозии