УСПЕХИ ХИМИИ

Т. 61 1992 Вып. 8

УДК 542.91:547.92

ДОСТИЖЕНИЯ В ОБЛАСТИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ РЯДА ЛАНОСТЕРИНА

© 1992 г. *Решетова И.Г., Тхапер Р.К., Камерницкий А.В.*

Обзор посвящен обобщению работ (вплоть до 1991 г) по выделению, установлению строения, биологической активности и синтезу физиологически активных полиокисленных производных ланостерина растительного (инотодиол, ганодериковые кислоты) и животного (сейшелогенины) происхождения. Цитотоксическая, кардиоваскулярная и др. типы активности такого рода соединений представляет существенный интерес для медицинского использования. Отмечено, что ответственность за проявление активности производных ланостерина несет, как правило, функционализированная боковая цепь (в раскрытой форме или содержащая лактоны, лактолы и т.д.). Обозначено два основных подхода к созданию таких структур: либо полной реконструкцией боковой цепи ланостерина (деградацией и вновь наращиванием с кислородсодержащими фрагментами), либо постепенной функционализацией Δ^{24}-боковой цепи ланостерина. Описываются синтезы известного противоракового соединения «инотодиол», сейшелогенинов, ганодериковых кислот и пр.

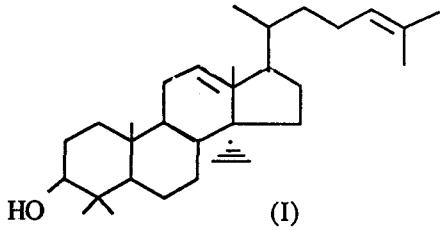
Библиография – 105 ссылок.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение 1564
II. Природные производные ланостерина 1565
III. Синтетические подходы к функционально замещенным в боковой цепи производным ланостерина 1575

I. ВВЕДЕНИЕ

Тритерпеноиды природного происхождения с полифункциональными боковыми цепями при C(17), C(20) и ланостановым скелетом (I) (иначе – производные 4,4,14-триметилпрегн-5α-8(9)-ена(или 7,9(11)-диена)) привлекают [1] большое внимание исследователей в силу высокой и разносторонней биологической активности



(I)

Распространению их в природе (в частности, в растительном мире и грибах) посвящен ряд обзоров [2–4], охватывающих литературу вплоть до 1977 г. Установлено, что наибольшую ответственность за проявление биологической активности несет функционализированная боковая цепь ланостерина, содержащая гидроксильные, карбонильные и др. группы, вплоть до 18,20-лактонного цикла, придающего антигрибковые и

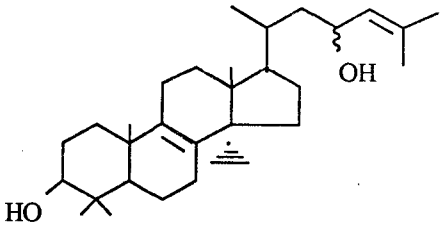
канцеролитические свойства производным ланостана. Эти лактоны составляют отдельную группу тритерпеноидов – голотуригенинов [5, 6]. Исключение представляет лишь влияние на регуляцию биосинтеза холестерина, когда важно наличие О-функциональной группы вблизи скелета (8(9)-двойной связи) [7].

В настоящем обзоре мы поставили своей задачей акцентировать внимание на анализе особенностей структуры полиокисленных производных ланостерина, выделенных вплоть до 1991 г., проследить влияние их строения на проявление цитотоксической, антисклеротической и др. видов биологической активности и обсудить наиболее перспективные методы синтеза. Материал систематизирован и изложен в порядке увеличения степени окисленности боковой цепи ланостерина. В обзоре не рассматриваются работы, связанные со скелетными перегруппировками ланостерина, ведущими к производным кукурбитана и фузидиевой кислоты [8, 9].

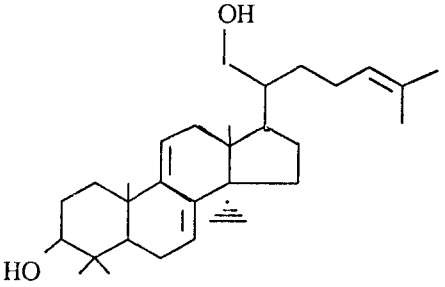
II. ПРИРОДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ЛАНОСТЕРИНА

1. Природные производные ланостерина с раскрытыми боковыми цепями, содержащими кислородные функции

Из монооксипроизводных ланостерина впервые был выделен 23ξ-гидроксиланостерин (II) в 1968 г. как метаболит из мицелия гриба *Scleroderma aurantiumpers* [10–12]. Абсолютная конфигурация при C(23) в природном 23-оксиланостерине определена по корреляции знака его молекулярного вращения с молекулярным вращением известных *R*(–)- и *S*(+)-4-метилпент-3-ен-2-олов: разница M_D природного (23*S*)23-спирта по сравнению с ланостерином является положительной величиной, а синтетического (23*R*) – отрицательной величиной [11]. Впоследствии было установлено, что этот аллильный спирт малоустойчив и дегидратируется в условиях хроматографического выделения [13]. Выделены также 21-оксипроизводные со скелетом ланоста-7,9(11),24-триена и 8,24-диена (IIIа,б) [14].



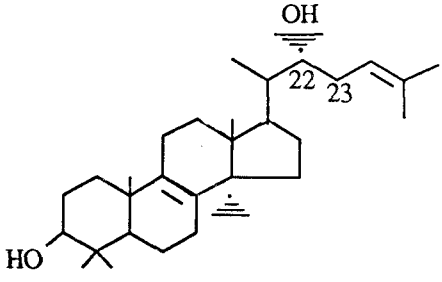
(II)



а : $\Delta^{8\,(9)}$

б : $\Delta^{7,9\,(11)}$

(III)

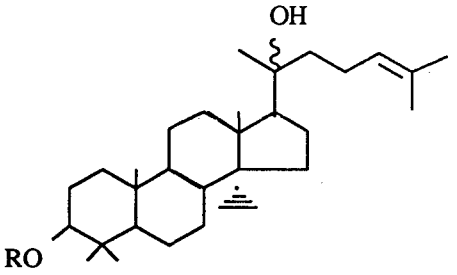


(IV) инотодиол

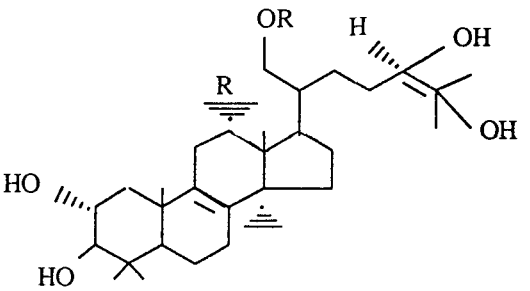
Из гриба *Jnonotus obliquus* и растения *Euphorbia corollatta* выделены [15, 16] 22- и

24-гидроксипроизводные, наиболее интересным из которых является 22*R*-оксиланостерин (IV) – так называемый «инотодиол» – высокоактивное соединение по отношению к раковым клеткам, культивируемым *in vitro*. Оно ингибирует рост саркомы 180 и карциномы 755 [17]. Из гриба *Fomex senex* [18] выделен близкий по структуре инотодиолу 22-оксиланостерин с 4-карбоксильной группой. Японскими исследователями выделен 25-оксиланостерин [19]. Из гриба *Verticillium lecanii* выделен ланостан с укороченной 22-оксибоковой целью [20].

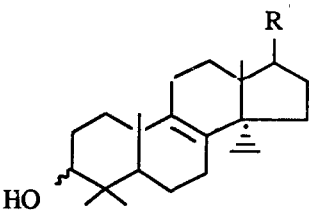
Весьма богатым источником 20-оксиланостерина (V) оказалось индийское растение *Euphorbia antiquorum L.* Его смола обладает диуретическими, слабительными и ядовитыми свойствами [21]. Она используется в стоматологии, при лечении нервных заболеваний и при обработке ран. При выделении активного начала был получен коричный эфир 20-оксиланостерина (V), названный антикулолом А. Его масс-спектр не показал пика молекулярного иона, а пик дегидратированного с *m/z* 556. Положение 20-оксигруппы подтверждено данными ЯМР ^{13}C (δ 75,4 м.д.). В спектрах ПМР кроме химсдвигов (δ), соответствующих протонам коричной кислоты, имеются сигналы 21-CH_3-группы при C(20)-OH (δ 1,15 м.д.) и C(18)-CH_3 (0,98 м.д.). Структура скелета 8(9)-дигидроланостана подтверждена анализом спектров ЯМР ^{13}C и ^1H. Из растения *Naematoloma fasciculara* японские ученые выделили 2α,3β,21,24,25-пентаоксипроизводные ланостерина (VI), так называемые фасикулолы – новые ингибиторы роста растений [22]. Из грибов *Pisolithus tinctorius* выделены 22,24-, 22,25-, 22,23-диоксипроизводные ланостерина (VIIа–г) [23]. Эти соединения проявили заметную цитотоксическую активность на клетках гепатомы и тиномы *in vitro*. Структура боковых цепей, в частности, положение OH-групп доказано совокупностью известных физических методов, включая ядерный эффект Оверхаузера (ЯЭО) и образование производных.



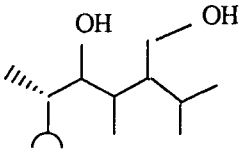
(V), R = PhCH=CHO



(VI)

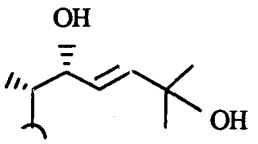


(VII)

R = 

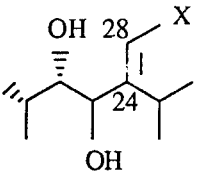
;

(а)



;

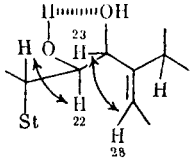
(б)

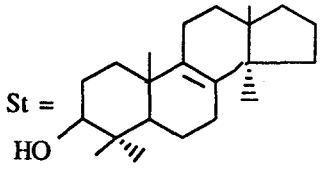


, X =H (в) CH_3 (г)

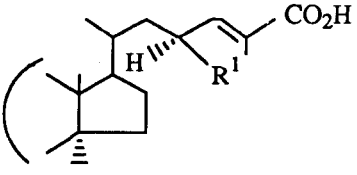
Так, наличие группировки C–CH=CX(где X=CH_3) подтверждено сигналами δ 1,47 м.д.

(3H, д, *J* 6 Гц) и δ 5,63 м.д. (1H, кв, *J* 6 Гц), а вторичные ОН-группы определены мультиплетами при δ 3,98 м.д. (1H, *J* 9 Гц) и δ 3,62 м.д. (1H, *J* 9 Гц) от протонов, присоединенных к углеродам, несущим эти ОН-группы. Их 22-ацетаты дают химические сдвиги в более слабом поле (δ 5,2 и 4,2 м.д.). Масс-спектры характеризуются фрагментами, соответствующими отрыву от молекулы боковой цепи одного протона, что указывает на отличие всех соединений только в степени и замещения стероидной боковой цепи. Двойная связь в боковой цепи подтверждена окислением гликоля (VIIг) до 22-альдегида и 3-метил-2-метиленбутаналя, выделенного в виде ДНФ-производного. Стереохимия заместителей в боковой цепи стероида доказана с помощью экспериментов по ЯЭО в ПМР-спектрах. Таким образом приписана Z-геометрия 24(28)-олефину – из-за взаимодействия H(28) с H(22) и H(23), а не с H(25). Показано существование внутримолекулярной водородной связи.

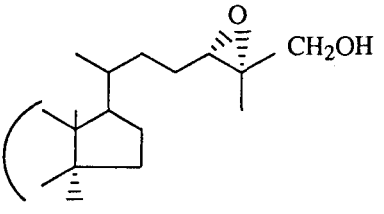




Чрезвычайно интересными по своим биологическим свойствам оказались экстракты из мицелия гриба *Ganoderma lucidum* [24]. Фармакологическое изучение показало их влияние на кардиоваскулярную систему (понижение кровяного давления). Из мицелия и плодового тела этого гриба выделены спирты и кислоты ланостанового ряда – 24,25,26-триолы, 23-окси-26-кислоты [25], причем для последних установлена *S*-конфигурация 23-центра измерением эффекта Коттона (ЭК) 23-монодиметил-*n*-аминобензоата.



(VIII), R^1 = OH,$OCOC_6H_4NH_2$,

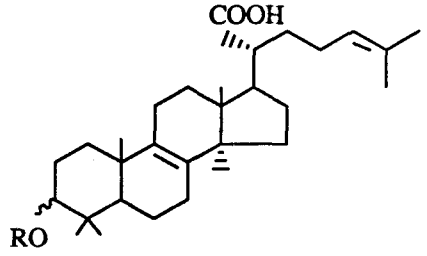


(IX)

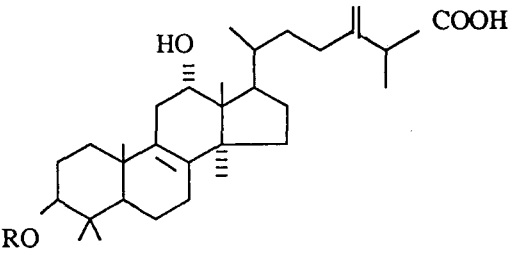
Из этого же гриба выделено 24,25-эпоксипроизводное 26-спирта (IX) [26], конфигурация окисного цикла в котором определена по данным ЯЭО и по методу, описанному в [27], заключающемуся в восстановлении α-эпоксида алюмогидридом лития и определении знака ЭК в спектре КД в присутствии $Pr(dpm)_3$ по эмпирическому правилу Наканиши [27].

Из грибов *Polyporaceae Fomes Hartigii Allescher* несколькими группами ученых [28, 29] выделены 21-карбоксипроизводные ланостерина (X), названные траметеноловыми кислотами; впоследствии некоторые из них названы эбурикоевыми кислотами [4]. Выделены также ланоста-7(8), 9(11), 24-триен-21-кислота [30] и ланоста-17(20), 24-диен-21-кислота, замещенная при C(6), C(7), C(11) [31]. Широко распространены в природе 26-кислоты, так называемые полипореновые (XI) [4]. Из метаболитов гриба

Daedalea quercina выделена новая 23-кето-26-кислота (XII) в виде 3-малоната, названная карбоксакварцениковой кислотой [32].

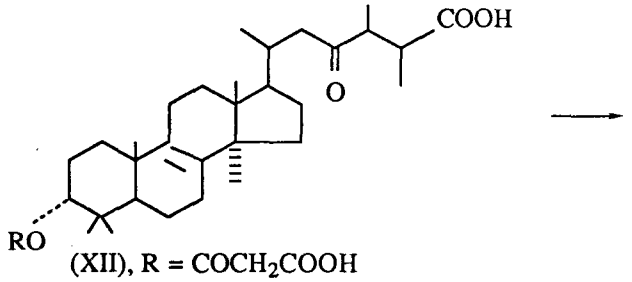


3α– или 3β–(X)

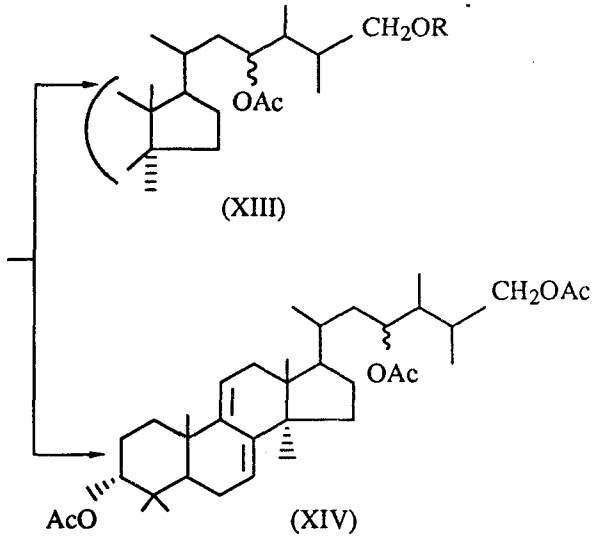


(XI)

Ее структура доказана совокупностью данных ПМР и масс-спектрометрии, а также химическими трансформациями в диоксипроизводные (XIII) и (XIV).



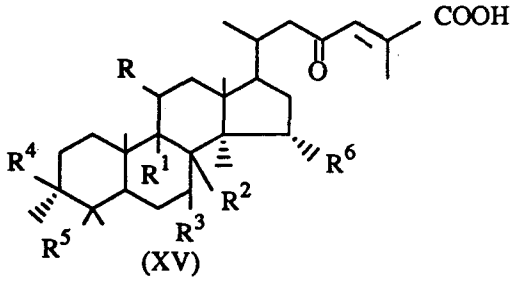
(XII), R = $COCH_2COOH$



(XIII) (XIV)

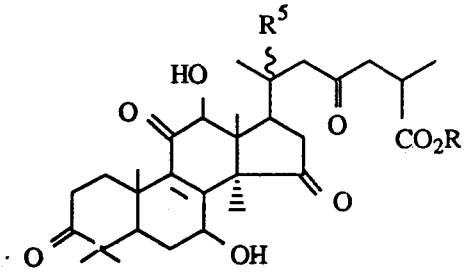
26-Кислоты ланостанового ряда, отличающиеся конфигурацией заместителей при C(3), выделены из китайских [33] и мексиканских [34] растений. Большую группу тритерпеноидов, выделенных из мицелия гриба *Ganoderma lucidum* составляют 26-кислоты с функционализированным ланостановым скелетом (XV) [35]. Полезные биологические свойства «ганодериковых» кислот, в частности, цитотоксичность в отношении клеток гепатомы [36–40] послужили причиной глубоких исследований экстрактов из грибов, применяемых в народных китайской, индийской и корейской медицинах в качестве болеутоляющих средств. К настоящему времени опубликовано более 30 работ [35], в которых сообщается о выделении из грибов *Ganoderma lucidum*

и *Ganoderma applanatum* ганодериковых и ганодерениковых кислот (обозначаемых буквами латинского алфавита от А до Т). Их выделяют из хлороформно-этанольного экстракта хроматографированием на колонках с силикагелем; иногда разделение более эффективно после превращения смесей кислот в метиловые эфиры. Ганодериковые кислоты различаются по степени окисленности боковой цепи. Так, выделена особая группа 23-кето-26- [40, 43], 22-окси-26-кислот [40]. Из *Ganoderma lucidum Karst* выделены $\Delta^{20(22)}$-23-кето-26- (XV), 20-окси-23-кето-26-кислоты (XVI) с той же функциональностью в скелете, названные ганодерениковыми кислотами [44, 45] и 21,26-дикислоты [46]. Выделен также амид 26-кислоты (XVII) [47].

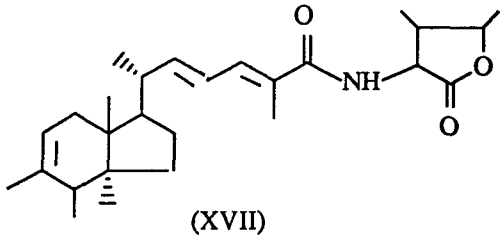


(XV)

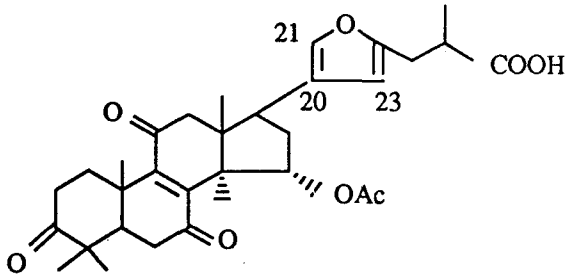
R = H, OH, O; R^1 = H; R^1, R^2 = Δ;
R^3 = H, α-OH; R^4, R^5 = O; R^4 = OH;
R^5 = H, OH; R^6 = H, OH.



(XVI), R^5 = H, OH; $\Delta^{20(22)}$



(XVII)



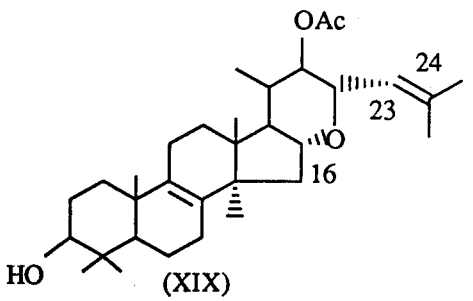
(XVIII)

Выделена [35] фураноганодериковая кислота (XVIII). Идентификация и приписание структуры ганодериковым кислотам основано на применении анализа спектров ЯМР ^{13}C и ^{1}H и фрагментации в масс-спектрах. Особенностью структуры скелета является наличие кросс-сопряженной 7,9(11)-дикетосистемы, иногда 7β-оксигруппы, 3-карбонила и в некоторых случаях разной конфигурации 3-оксигруппы. Отмечено [23], что разница в конфигурации заместителя при С(3) в ганодериковых кислотах обусловлена источ-

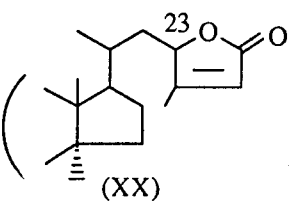
ником ее выделения: из плодовой части гриба (3β-окси) или из культуры мицелия (3α-окси). Этот факт интересен с точки зрения возможных путей биосинтеза третерпеноидов в *Ganoderma lucidum*. Изучая биосинтез ганодериковых кислот в культуре мицелия с помощью меченного (1,2-^{13}C) ацетата сквалена авторы [33] обнаружили, что, например, ганодериковая кислота Т образуется из 3*S*-оксидосквалена через 3-кетосоединение тем же путем, как это происходит в высших растениях с образованием 3α-оксизаместителя. Все ганодериковые кислоты имеют в ПМР-спектрах сигналы, соответствующие 4,4,14,18,19CH_3-группам. Присутствие двойных связей отражается в появлении сигналов от олефиновых протонов в области 5–6 м.д. Сопряженные кетогруппировки доказываются поглощением в УФ-спектрах. Иногда наличие двойной связи в молекуле природной кислоты подтверждают озонированием и идентификацией полученных производных. Конфигурацию гидроксила при С(3) определяют по данным ПМР-спектра: 3β-ОН проявляется в виде дублета дублетов δ 3,5 м.д. с 10,5 Гц, в то же время 3α-ОН имеет меньшую константу спин-спинового взаимодействия. В ПМР-спектре фураноганодериковой кислоты (XVIII) не обнаружен сигнал 21-группы CH_3 при 2,2 м.д., а имелись два сигнала от олефиновых протонов при δ 6,90 и 5,77 м.д. в виде синглетов. Эти данные вкупе с сигналами в ЯМР ^{13}С-спектре δ 107,7 и 138,4 м.д. (от двух метиновых олефиновых углеродов) и δ 153,2; 153,6; 150,9 и 124,9 м.д. (от 4-х олефиновых третичных углеродов) позволили [53] приписать существование в боковой цепи новой ганодериковой кислоты 2,4-замещенного фуранового кольца. Структура фураноганодериковой кислоты – 21,23-эпокси-15α-гидрокси-3,7,11-трикето-5α-ланоста-8,20(21),22-триен-26-овой кислоты (XVIII) находится в соответствии с биогенезом.

2. Природные производные лапостерина с лактонным, лактольным, фурановым циклами в боковой цепи

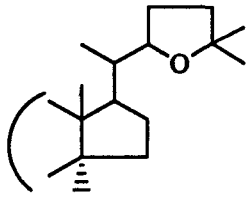
Среди природных полиокситритерпеноидов найдены соединения с ланостановым скелетом и гетероциклической структурой боковых цепей [18, 48–51]. Высказываются, однако, соображения, что они могут быть вторичными продуктами, образующимися в момент выделения в результате конденсации окси- и кето-кислот [32]. К числу таких соединений принадлежат эхинодол (XIX) [49] и абиеслактон (XX) [51]. Эхинодол выделен из грибов *Echinodontium tsugicola* [52] и растений, обладающих противораковой активностью. Структура (XIX) доказана последовательностью превращений, включающих дегидратацию, кислотный гидролиз, окисление по Джонсу и восстановление по Вольфу-Кижнеру, приведших к ланостерину, а также подтверждена данными ПМР-спектра [52]. Структура абиеслактона (XX) установлена с помощью РСА. Он представляет собой (23*R*)-3α-метокси-5α, 9β-ланоста-7,24-диен-23,26-олид. 22,25-Тетрагидрофурановый фрагмент содержит сенексенол (XXI), выделенный из грибов *Fomes senex* [18].



(XIX)

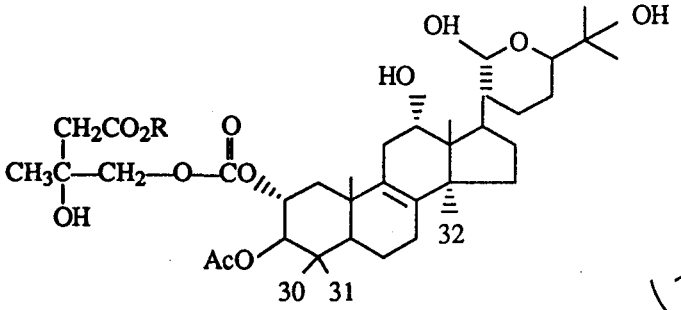


(XX)

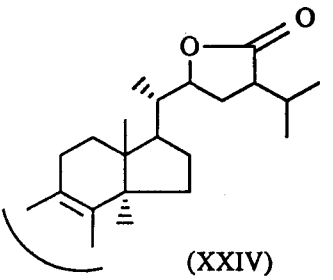


(XXI)

Из грибов *Hebeloma species* выделен активный против лейкемии 3β-ацетил-2α-(3'-гидрокси-3'-метил)глутанилкрустилинол (XXII) [53]. Структура молекулы (XXII) определена на основании данных ЯМР ^{13}C. Три ацетильных углерода дают сигналы в области δ 170–174 м.д.; метины, связанные с двумя кислородами, проявляются при δ 93,2 и 5,48 м.д. В спектре ПМР тетразамещенная 8(9)-двойная связь дает сигналы δ 135,8 и 132,7 м.д. Окисление гемиацеталя (XXII) по Фетизону – ацетатом серебра на целите – привело к δ-лактону (XXIII). Конформация тетрагидропиранового кольца в форме «лодки» в (XXII) установлена на основании данных спектра ПМР. Конформация аномерной ОН-группы и изопропильной группы – псевдоаксиальны. Близкий по структуре полуацеталю (XXII) γ-лактон (XXIV) выделен из гриба *Pisolithus* [23] и также проявил заметную цитотоксическую активность. Авторы отмечают [54], что это первый природный представитель тритерпеновых производных карбоновых кислот. Его строение доказано с помощью элементного анализа, данными ЯМР- и масс-спектроскопии. Так, 4 синглета (δ 0,72; 0,97; 0,81; 0,88 м.д.) приписаны сигналам от CH_3-групп при C(18), C(19), C(30), C(31). Группы C(21), C(26), C(27) проявляются в виде синглетов при δ 1,66; 1,02; 0,94 м.д. Масс-спектр характеризуется фрагментом с *m/z* 155 ($C_9H_{15}O_2$), отвечающим разрыву между стероидным скелетом и боковой цепью. Окончательно структура и конфигурация (XXIV) подтверждена РСА.



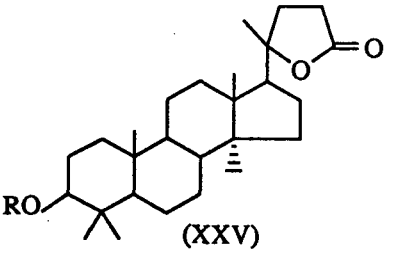
(XXII)



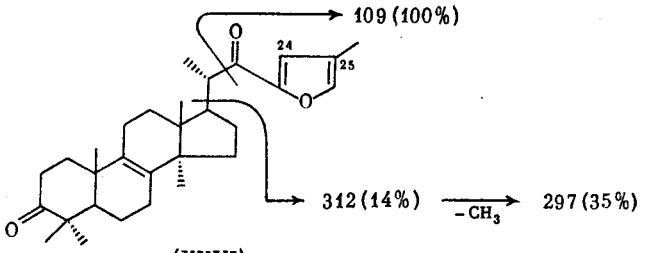
(XXIV)

γ-Лактон при C(20) боковой цепи ланостана выделен [55] из листьев индийского растения *Lansium qn bedd* и получил название лансилактон. Структура (XXV) приписана согласно данным спектров ЯМР ^{13}C и ^{1}H, а место присоединения лактонной единицы определено по характеру фрагментации в масс-спектрах [55].

Новый фураноидный тритерпеноид – помацерон (XXVI) [56] выделен из гриба *Phellinus pomaceus.*

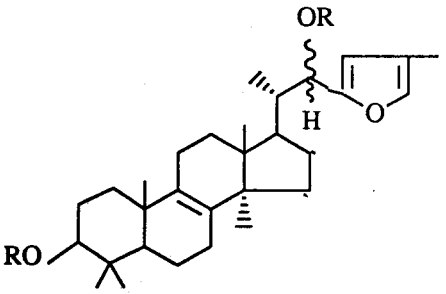


(XXV)

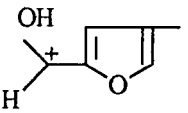


(XXVI)

Наличие фуранового фрагмента подтверждено поглощением в УФ-спектре: λ_{max} 234, 254, 292 нм, полосами поглощениями в ИК-спектре 1660, 1600 $см^{-1}$. Основной фрагмент в масс-спектре соответствует разрыву по C(20)–C(22)-связи (*m/z* 109, 100%). ПМР-Спектр (XXVI) характеризуется сигналами ангулярных CH_3-групп при δ 0,81; 0,92; 1,05; 1,07 и 1,11 м.д. и одной вторичной CH_3-группы в виде дублета при δ 1,17 м.д., типичного для CH_3 при C(21). Боковая цепь проявляется в виде следующих сигналов: δ 2,07, 3,22 (1H, дк, *J* 6,8; 10,5 Гц), 7,04 (1H, ш.с.), 7,35 (1H, ш.с.), соответствующих C(27)-, C(20)-, C(24)-, C(26)-протонам. Сигналы протонов, проявляющихся между δ 2,50 и 0,90 м.д., соответствуют двум метинам, восьми метиленам (один из них находится в α-положении к карбонилу δ 2,45 м.д.). При двойном резонансе симметричный квартет от H(17) превращается в триплет при облучении на ядрах H(20) при δ 3,22 м.д. Это указывает, что *J* H при C(16), (17) того же порядка как *J* H при C(17), (20) и согласуется с уравнением Карплуса для структуры (XXVI); при этом определены *J* протонов при C(20), (21) – 6,8; C(24), (26) – 9,9; C(16), (17) – 10,0; C(17), (20) – 10,5; C(26), (27) – 1,5 Гц. Таким образом, подтверждено взаимодействие между протонами при C(24), (26), (27), с одной стороны, и при C(20) с метином H(17) и H(21). Соединение (XXVI) было восстановлено алюмогидридом лития. Образовавшийся 3,22-тетрагидропомацерон (XXVII) проявился в ПМР-спектре сигналами от фурановых протонов при δ 6,10 и 7,15 м.д. и при 3,20 и 4,72 м.д. от H(3)- и H(22)-протонов геминальных к обеим OH-группам. Эти сигналы не проявляются при восстановлении алюмодейтеридом лития. Ацетилирование производного (XXVII) привело к 3,22-диацетокси-23,26-дикетоланоста-8(9),23,25-триену (XXVIII), в ПМР-спектре которого сигналы фурановых протонов H(24) и H(26) сдвинуты к δ 6,14 и 7,15 м.д., а сигналы от H(3) и H(22) проявляются при δ 4,55 и 5,84 м.д. Масс-спектр (XXVIII) характеризуется фрагментом *m/z* 111 ($C_6H_7O_2$).



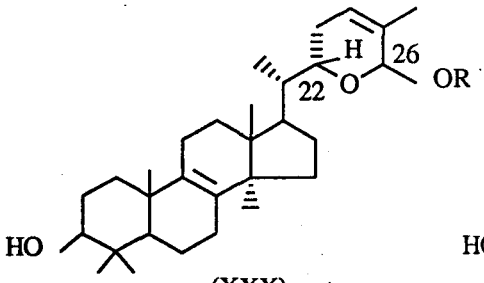
(XXVII), R = H;
(XXVIII), R = Ac



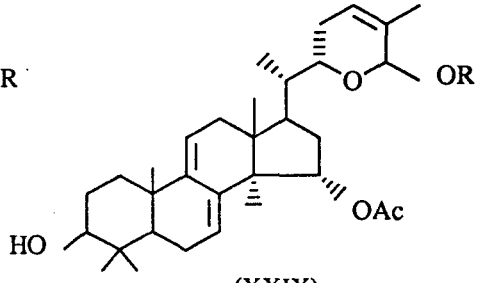
m/z 111

Впервые из мицелия высших грибов *Perennipria ochroleuca* выделены тритерпеноиды с шестичленным полуацетальным фрагментом в боковой цепи – так называемые «перениполиолы». Эти соединения со структурными чертами группы природных витанолидов [57–60] представляют собой интерес в силу их высокой и разносторонней биологической активности. Витанолиды со скелетом ланостана выделены в минорных

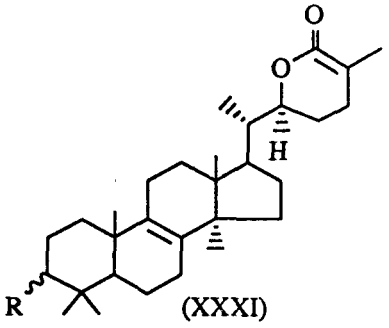
количествах [61, 62]. Структура и особенности конфигурации 22*S*, 26*S*-диаксиально взаимодействующих центров в (XXIX) установлены путем сравнения данных спектров ЯМР ^{13}C и РСА и обозначена как 22*S*,26*S*-15α-ацетокси-22,26-эпокси-3, 26-дигидроксиланоста–7,9(11), 24-триен (перенипориол). Выделен также 15-дезацетокси-7,11-дигидроперенипориол (XXX). Идентичность конфигурации лактольных циклов в обоих соединениях подтверждена сравнением данных спектров ПМР: *J* и положением сигналов от H(22) δ 3,95 м.д. (дд, *J* 12 и 2,5 Гц) и δ 5,16 м.д. (д, *J* 4,9 Гц)



(XXX)



(XXIX)



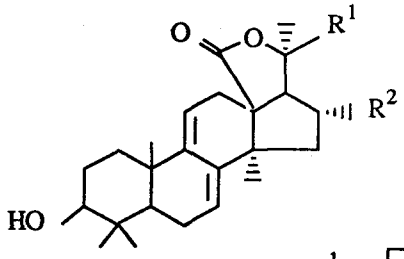
(XXXI)

R = α-H, β-OH (а)
β-H; α-OH (б)

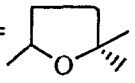
Близкий по структуре δ-лактон – астрагигрол (XXXI) – выделен из плодового тела гриба *Astraeus hygrometricus* (*Pers*) *Morgan* (*Gasteromyc*), известного в народной медицине Китая как кровоостанавливающее средство [62]. Наличие в молекуле (XXXI) двух вторичных и пяти третичных CH_3-групп в спектрах ПМР подтвердило ланостановый скелет, а фрагмент с *m/z* 314, соответствующий отрыву боковой цепи от молекулярного иона в масс-спектре подтердил существование δ-лактонной единицы в боковой цепи. Данные ЯМР ^{13}C удостоверили присутствие двойной связи между циклами. Строение боковой цепи в виде δ-лактона также однозначно подтверждено соответствующими сигналами в спектре ПМР: однопротонным дублетом дублетов при δ 4,3 м.д. с *J* 11,6 и 3,0 Гц от протона при C(22), однопротонным дублетом квартета при δ 2,61 м.д. с *J* 10 и 7 Гц от H(25) и однопротонным дублетом при δ 0,99 м.д. с *J* 6,3 Гц от H(21).

Тритерпеноиды с γ-18,20-лактонным кольцом и двойной связью в положении 8(9) или двойными связями в положении 7(8), 9(11) выделены из морских огурцов – голотурий – в виде гликозидов и поэтому получили название голотуригенины или сейшелогенины. Иногда они содержат кислородные заместители при C(16), C(23) и др. положениях [7, 63–67]. Эти соединения являются мощными ингибиторами роста пато-

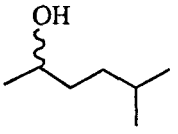
генных грибов и обладают значительной канцеростатической активностью.



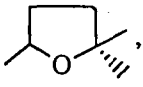
(XXXII)



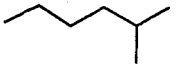
R^2 = H, 17-дезокси-22,25-окси--доголотуриногенин;



R^2 = OH, гризеогенин;

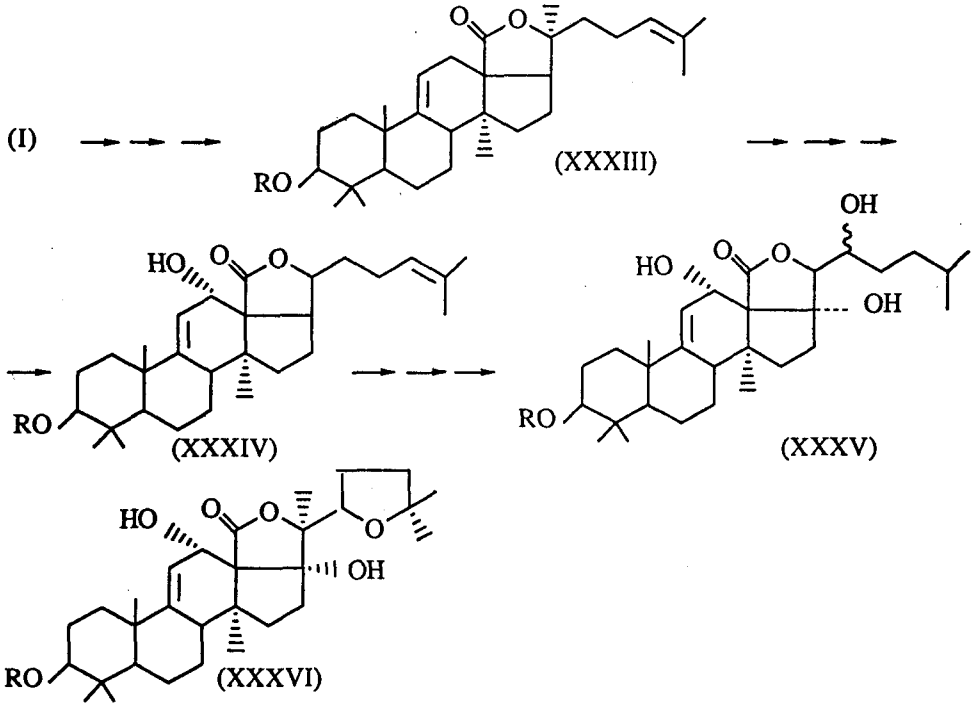


R^2 = OH, 22,25-оксидоголотуриногенин;



R^2 = H, сейшелогенин

Предполагается, что голотуриногенины образуются в результате биотрансформаций, включающих окисление ланостерина по ниже указанной схеме. В большинстве случаев 8(9)-двойная связь предшественников мигрирует в положение 7(8). Последующее гидроксилирование, ацетилирование, насыщение 24(25)-двойной связи дает вещества общей формулы (XXXIII). Окисление боковой цепи ведет к производным (XXXIV) – (XXXVI) и др.



Таким образом, можно видеть, что природные источники содержат целый ряд веществ, функционализированных как в ланостановом скелете, так и в боковой цепи молекулы. Имеющиеся, как правило, отрывочные данные об их биологической активности, в частности о целительных свойствах содержащих эти соединения растений и грибов, часто употребляемых в народной медицине, особенно стран Востока, указывают на возможность нахождения среди них и их аналогов интересных и перспективных препаратов. Однако «активные начала» присутствуют в исчезающе малых количествах и при выделении подвергаются порой нежелательным трансформациям. Поэтому синтез этих сложных структур и их биологическое изучение был и остается важной задачей.

III. СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫМ В БОКОВОЙ ЦЕПИ ПРОИЗВОДНЫМ ЛАНОСТАНА

Одним из возможных направлений модификации ланостерина с целью выхода к биологически активным производным является введение кислородсодержащих заместителей в боковую цепь. В литературе имеется ряд примеров осуществления такого рода подхода.

Введение кислородных заместителей в молекулу ланостерина проводилось без нарушения C(18)-боковой цепи с использованием имеющейся 24(25)-двойной связи 3β-оксиланоста-8,24-диена (I). Альтернативный путь – деградация боковой цепи до C_2–C_4 и ее реконструкция.

1. Частичные трансформации боковой цепи ланостерина

Окисленные стерины являются потенциальными ингибиторами деметилирования ланостерина в холестерин. Высказано предположение, что окисленные в боковой цепи производные ланостерина могут быть трансформированы в метаболиты, обладающие способностью ингибировать биосинтез холестерина [5, 68]. Для изучения этого вопроса были синтезированы моно- и полиокисленные производные ланостана: 22ξ-окси- ,24-окси-, 26-окси-25-оксиланостерины и выстроен ряд активности в убывающей последовательности: 26-окси- > 25-окси- > 24*R*- и 24*S*-окси-24,25-дигидроланостерин > 22*R*- и 22*S*-оксиланостерин [5, 68].

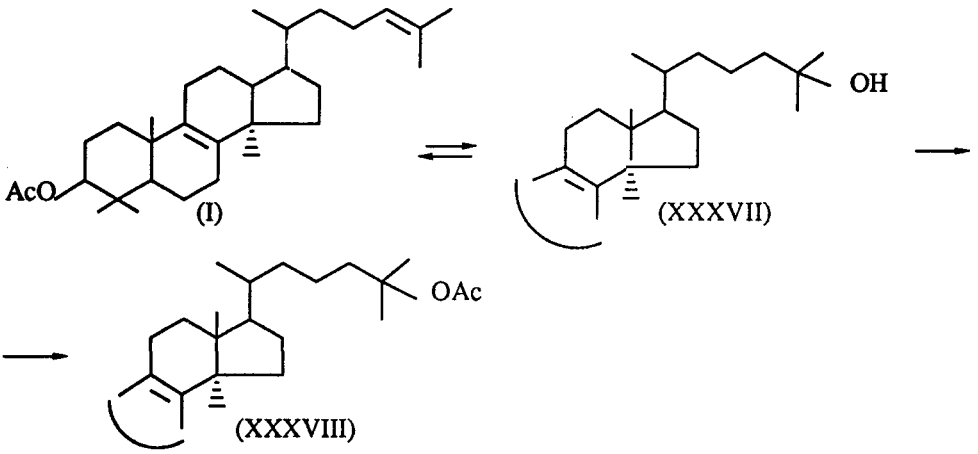
Наиболее простым является синтез 25-спиртов [69]. Разработано несколько методологий: непосредственная гидратация Δ^{24}-связи и использование промежуточного 24-25-эпоксида.

Гидратация Δ^{24}-связи с выходом к 25-оксидигидроланостерину была использована польскими авторами [70–74] как метод синтеза 25-спиртов и как селективная защита этой связи для выделения аналитически чистого ланостерина из смеси с сопутствующими дигидроланостерином и дигидроагностерином в коммерческом продукте.

Дело в том, что все методы выделения чистого ланостерина, разработанные в 60-е годы, связанные с применением селективного присоединения брома в боковой цепи, кристаллизацией смеси бромидов и восстановлением цинком в уксусной кислоте образующегося 24ξ,25-дибромпроизводного в 24-ен, дают нужный стартовый продукт с низкими выходами. Предложен метод селективной гидратации с помощью реакции оксимеркурирования – демеркурирования. С этой целью смесь обрабатывают ацетатом ртути в смеси ТГФ – вода [70] и образующееся ртутьорганическое соединение восстанавливают борогидридом натрия. Разделение на колонке с силикагелем с количественным выходом приводит к аналитически чистому 25-спирту (XXXVII). При необходимости регенерацию Δ^{24}-связи проводят кипячением в смеси уксусного ангидрида и уксусной кислоты. Таким образом, общий выход чистого 8,24-диена составляет более 70% в расчете на коммерческий продукт. Этот же 25-спирт (XXXVII) был получен низкотемпературным эпоксидированием Δ^{24}-связи, восстановлением оксида алюмогидридом лития и ацетилированием 3β-оксигруппы.

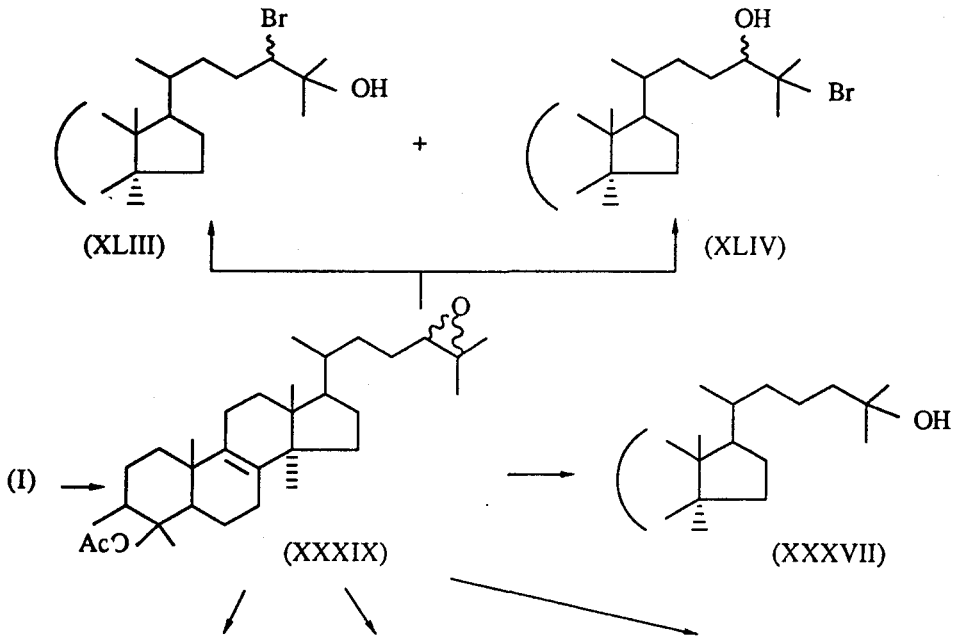
25-Оксиланостерин интересен и сам по себе как возможный предшественник

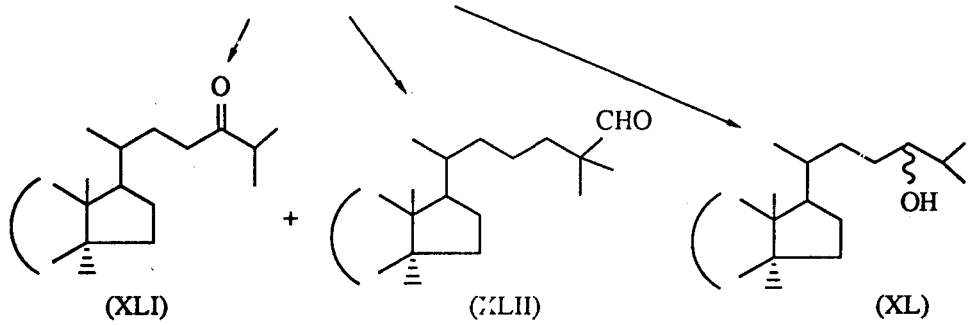
аналога витамина D. Использование 25-гидроксилирования как защиты двойной связи исследовалось в процессе окисления 8(9)-двойной связи ланостерина при выходе к секопроизводным [71]. Показано, что спирт устойчив в условиях окисления хромовым ангидридом, при щелочных обработках. Однако в кислых условиях наблюдается дегидратация в боковой цепи. Для предотвращения побочных процессов 25-оксигруппу в (XXXVII) ацетилируют изопропенилацетатом; 25-ацетат (XXXVIII) устойчив к элиминированию в кислой среде.



25-Спирт образуется также при раскрытии 24,25-эпоксида (XXXIX) HBr с последующим удалением брома. Абсолютная конфигурация 24ξ,25-эпоксиланостанов установлена превращением их в соответствующие 24ξ-спирты (XL) восстановлением оксида дибораном и борогидридом натрия (без затрагивания C(24)–O-связи). Конфигурация 24-спиртов определена по методу Уро [75, 76].

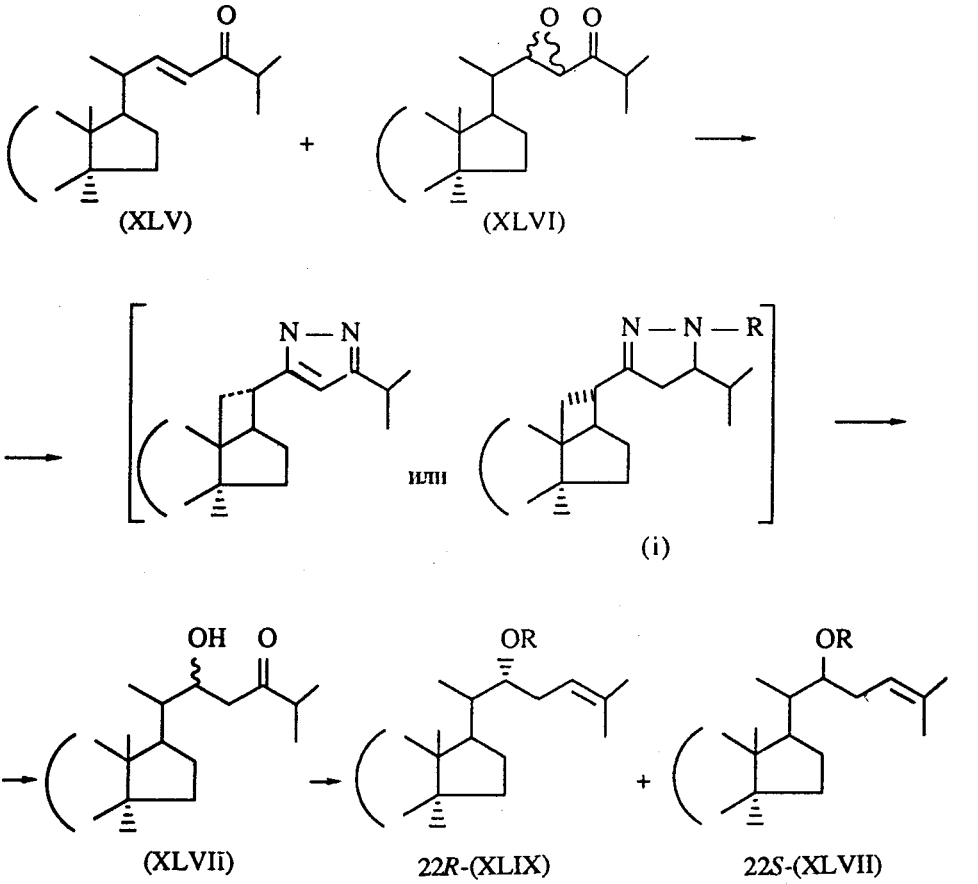
24-Оксипроизводные могут быть получены и изомеризацией 24,25-эпоксида под действием эфирата трехфтористого бора с последующим восстановлением соответствующего кетона (XLI) [77]. Однако в этой реакции наряду с образованием 24-кетона (XLI) наблюдается изомеризация оксида (XXXIX) в 24-альдегид (XLII) [77, 78].





(XLI) (XLII) (XL)

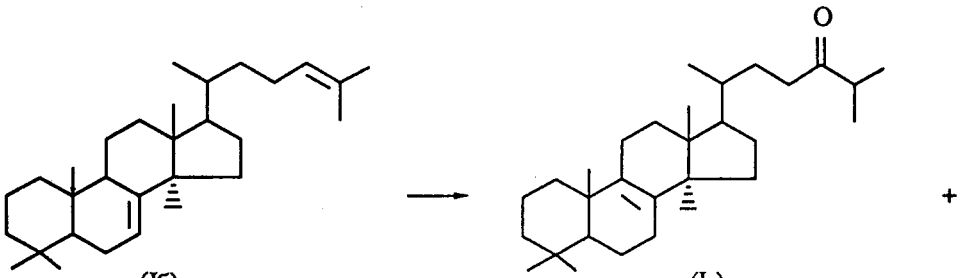
При дегидрировании 24-кетона (XLI) с помощью диоксида селена [77] получают, правда с низким выходом, α,β-ненасыщенный 24-кетон (XLV). Его эпоксидируют пероксидом водорода в щелочной среде. Образующийся преобладающий изомер 22,23-эпоксикетона (XLVI) при попытке восстановления в условиях реакции Вольфа-Кижнера дает интермедиат типа (i), который затем трансформируется с разрушением диимида под действием щелочи в смесь 22-окси-24-кетостероидов (XLVII), изомерных по C(22). Последующее ацетилирование, восстановление 24-кетогруппы борогидридом натрия, дегидратация при обработке $POCl_3$ и омыление приводит к 22*S*- и 22*R*-оксиланостеринам (XLVIII) и (XLIX) в соотношении 2:1 [79].



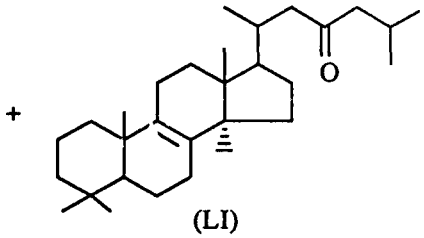
(XLV) (XLVI) (i) (XLVII) 22*R*-(XLIX) 22*S*-(XLVII)

24-Кетон 3-дезоксиланостана (L) синтезирован японскими учеными [80] гидроборированием Δ^{24}-связи с последующим окислением образующегося 24-спирта. Авторы обнаружили, что в зависимости от условий реакции (гидроборирование непосредст-

венно дибораном или борогидридом натрия в присутствии эфирата трехфтористого бора) наряду с ожидаемым продуктом образуется в ничтожно малых количествах 23-производное (LI). Механизм образования 23-кетодигидро-3-дезоксиланостерина (LI) не ясен; предполагается, что это продукт перегруппировки, обнаружен он с помощью высокоразрешающей жидкостной хроматографии.

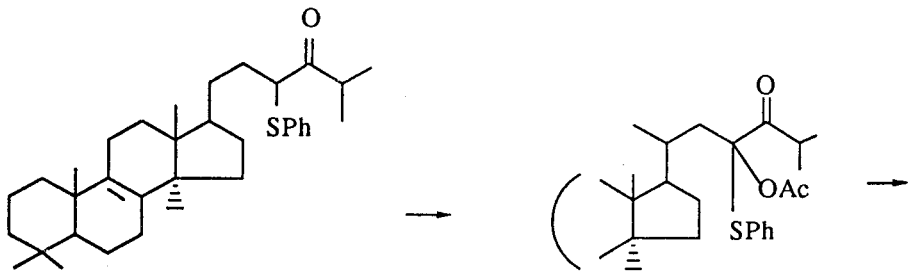


(Iб) (L)

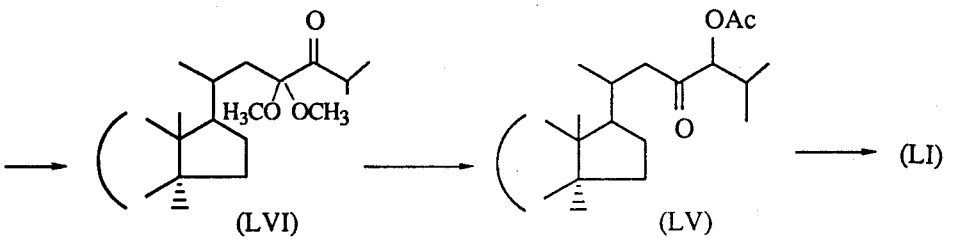


(LI)

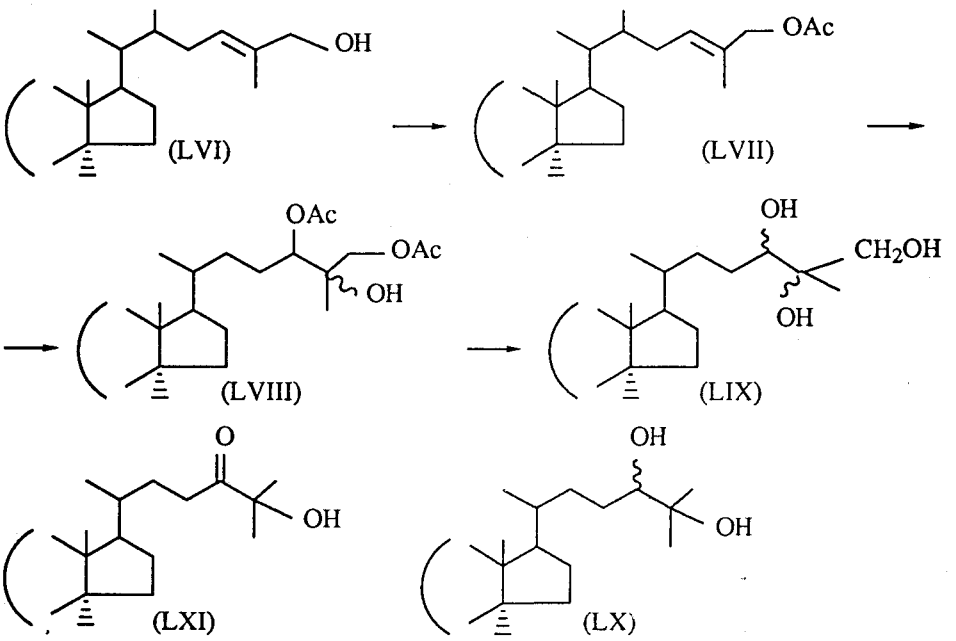
Наличие в ланостановом скелете дополнительных по сравнению со стероидами метильных групп при C(4) и C(14) оказывает заметный стерический эффект на реакционную способность α-углеродных по отношению к 24-кетону атомов боковой цепи. С этим связывают [81] трудность енолизации в направлении C(23) и предпочтительную ее направленность к C(25). Многочисленные попытки функционализировать 23-положение 24-кето-3-дезоксиланостана были неудачны. Региоселективное сульфенилирование при C(23) осуществлено [82] на примере 24-кетоланостана (L) лишь в кинетически контролируемых условиях добавлением (L), изопропиламида лития, ГМФА, ТГФ, при –78°C в раствор дифенилдисульфида. Ключевое серосодержащее соединение (LII) после обработки тетраацетатом свинца превращено в смесь диастереоизомеров при C(23) (LIII); последующая обработка метанолом и иодом дала 23-диметилацеталь (LIV), восстановление 24-карбонильной группы, снятие ацетальной защиты и ацетилирование привели к 24-ацетокси-23-кетону (LV). Гидрогенолиз 24-ацетата с помощью кальция в жидком аммиаке приводит к 23-кетоланостану (LI).



(LII) (LIII)

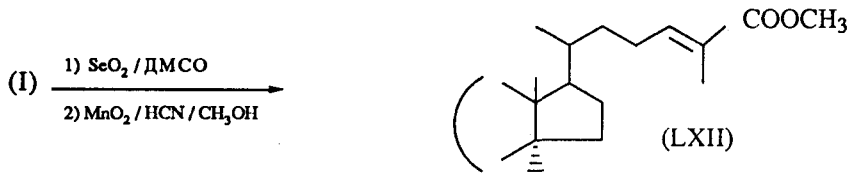


Последовательное введение оксигрупп в С(8)-боковую цепь ланостерина для получения 26-окси-, 24,25,26-триоксипроизводных описано в работах [77, 83]. 26-Спирт (LVI) получен аллильным окислением ланостерина диоксидом селена. Эпоксидирование его ацетоксипроизводного (LVII) перуксусной кислотой в присутствии концентрированной серной кислоты [84] дало 24ξ,26-диацетокси-25ξ-оксипроизводное (LVIII), омыление ацетоксигрупп в котором привело к 24ξ,25ξ,26-триоксиланостерину (LIX). 24ξ,25-Диоксиланостерин (LX) получен восстановлением 25-окси-24-кетона (LXI), обнаруженного в работе [77] среди продуктов окисления ланостерина окисью $KMnO_4$–$NaIO_4$ с помощью борогидрида натрия. Эти полиоксипроизводные ланостерина показали заметную антихолестеринэмическую активность.



24,25-Вицинальный диол (LX) является удобным исходным соединением для получения 24-альдегида, используемого для достраивания боковой цепи по реакции Виттига [85].

Применение более жестких условий при аллильном окислении ланостерина позволяет получать 26-кислоты типа полипореновых [4].



2. Химические пути деградации боковой цепи ланостерина

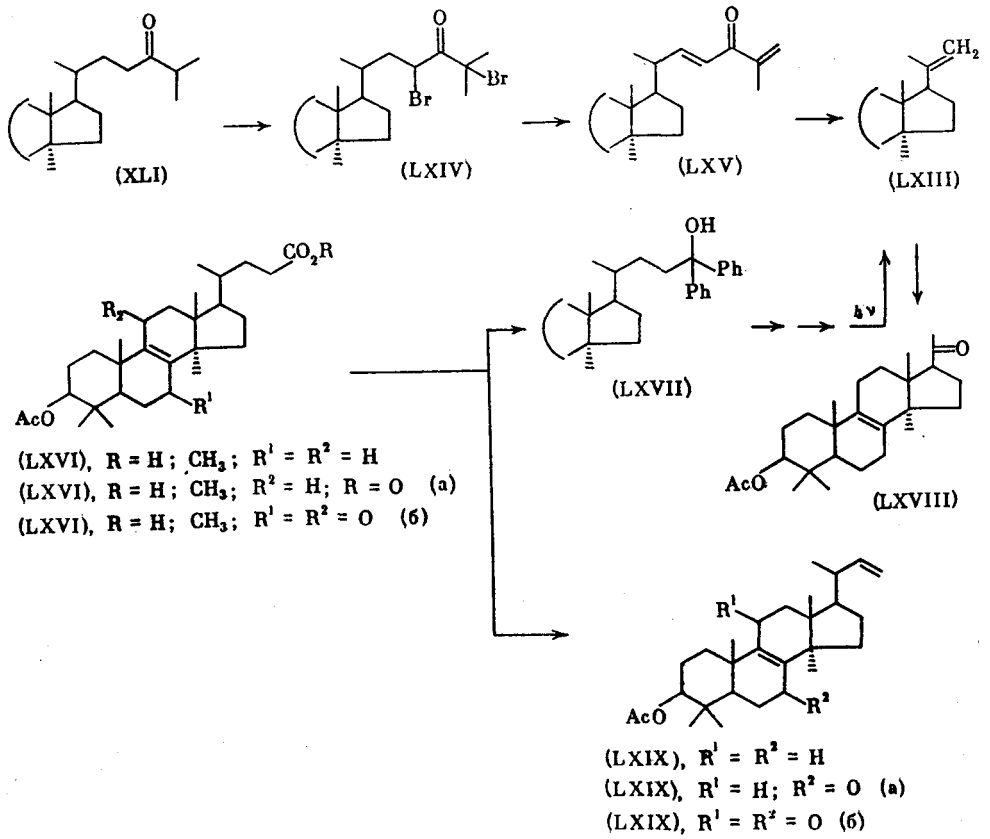
Все описанные в литературе методы деградации боковой цепи ланостерина сводятся в основном к получению ключевых 17(20), 20(22), 22(23)-олефинов. Последующее их эпоксидирование, гидроксилирование или непосредственное озонирование может дать целевые или промежуточные эпоксиды, альдегиды или кетоны (с укороченной боковой цепью).

Сразу же следует заметить, что деградация боковой цепи 3β-оксиланоста-8,24-диена не всегда проста, так как часто образуются побочные глубокоокисленные в скелете соединения.

Разработано несколько схем деградации боковой цепи ланостерина химическими методами. Все они, как правило, многостадийны и отличаются числом стадий и выбранной последовательностью реакций; выходы при этом невысоки.

Так, для выхода к 20(22)-олефину (LXIII) описано три основных подхода. Первый (самый многостадийный и малоэффективный) [78] включает бромирование вышеописанного 24-кетоланостерина (XLI) в дибромид (LXIV); его дегидробромирование и последующее облучение. Другая схема [87] включает расщепление Δ^{24}-связи в ланостерине до 24-кислоты (LXVI). Превращение (LXVI) с фенилмагнийбромидом в третичный спирт (LXVII), последующая изомеризация и облучение кетопроизводного приводят к (LXIII). Третий [88] самый эффективный путь получения 20(22)-олефина (LXIII) заключается в обработке 24-кислоты (LXVI) карбонилдимидазолом с последующим облучением при λ_{max}^{220} нм [89].

Гидроксилирование олефина (LXIII), сопровождающееся окислением иодной кислотой, приводит к аналогу прегненолона со скелетом ланостана (LXVIII) [87].

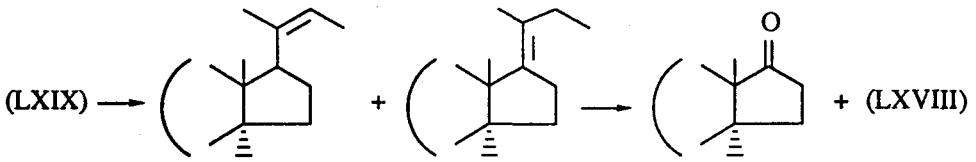


Ключевые олефины ланостанового ряда с иным, чем 20(22)-положением двойной

связи были получены декарбоксилированием 24-кислот. Показано [90], что помимо Δ^8-кислоты (LXVI), образуются Δ^8-7-кето- (LXVIa), Δ^8-7;11-дикето- (LXVIб) кислоты при окислении ланостерина по Лумье-фон Рудольфу. Декарбоксилированием последних получены 24,25,26,27-тетранор-Δ^8,Δ^8-7-кето- и Δ^8-7,11-дикетоланоста-8,22(23)-диены (LXIX) – (LXIXб), послужившие интермедиатами в стереоспецифическом введении кислородных функций в молекулу ланостерина [91].

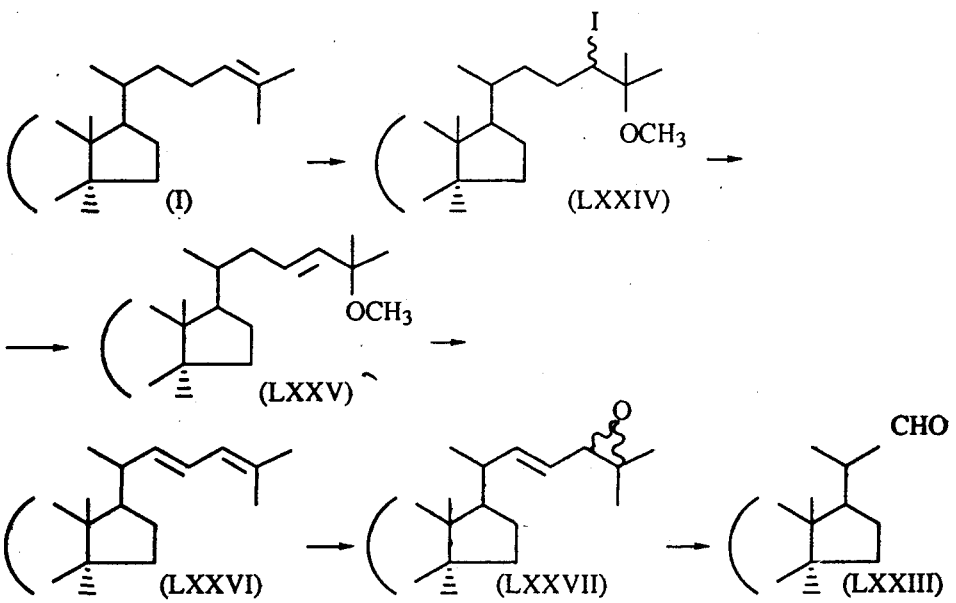
В работах [77, 92] первоначально образующийся 22(23)-терминальный олефин (LXIX) при обработке литием в этилендиамине изомеризовали в 20(22)- и 17(20)-олефины (LXX), (LXXI) [77, 92].

В большинстве работ все описанные олефины использовались в основном для выхода к 17- или 20-кетоланостанам или альдегидам. Однако, как правило, озонирование мало селективно и приводит к смеси глубокоокисленных аналогов 17-кетонов, 17-кислот и т.д. [77, 92].



(LXX) (LXXI) (LXXII)

Более эффективным, чем в работе [77], оказался метод [93] деградации боковой цепи ланостерина для получения 22-альдегида (LXXIII) с использованием электрофильного присоединения метоксииодида к Δ^{24}-связи; последующее элиминирование из (LXXIV) иодистоводородной кислоты с помощью *трет*-бутилата калия, сопровождающееся элиминированием метанола при обработке хлористым ацетилом, иодистым натрием в смеси ацетонитрила и хлористого метилена, привело к образованию 22,24-диена (LXXVI) [94]. При изучении озонирования этого диена было показано, что образуются оба C(22)- и C(24)-альдегида с некоторым преобладанием последнего. Дальнейшее озонирование 24-альдегида не даст целевого 22-альдегида. Поэтому было предпринято региоселективное эпоксидирование диена (LXXVI) комплексом МХПБК с KF, что привело к 24,25ξ-моноэпоксиду (LXXVII). Озонирование эпоксиена (LXXVII) с высоким выходом (~60%) дало 22-альдегид (LXXIII).



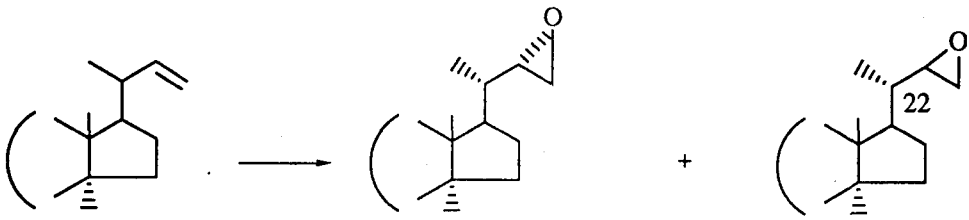
Синтезированные таким образом производные ланостана с C_2,C_3-боковыми цепями используются во многих работах в реакциях нуклеофильного присоединения для создания новых полифункциональных аналогов ланостерина.

3. Формирование кислородсодержащих боковых цепей ланостерина

В стероидном ряду разработано много методологий для стереоспецифического построения полифункциональных боковых цепей [95]. Однако они, как показано на моделирующих циклы *C/D* ланостана соединениях [96], не могут быть непосредственно перенесены и применены к тритерпеноидам и 14α-метилстероидам, особенно в тех случаях, когда реакции протекают по соседству с циклом *D*, где α-область также или более затруднена, чем β-область молекулы. Именно это является, вероятно, причиной сравнительно небольшого числа работ по наращиванию боковых цепей. Работ по построению боковых цепей на примерах 17-кетоланостанов практически нет.

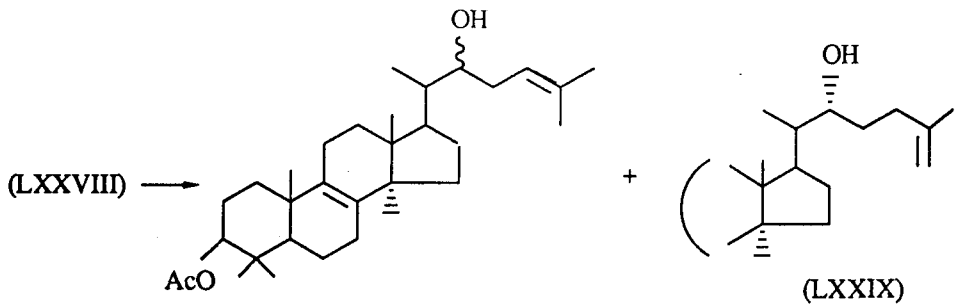
Методы конструирования боковых цепей тритерпеноидов разрабатываются на основе терминальных олефинов [97] типа (LXIX), (LXIII), образующихся при декарбоксилировании 24-кислот (как описано выше), 20-кетонов [98], 22-альдегидов [9, 97] и 24-альдегидов [85, 99].

Стратегия использования 22,23-олефинов в работе [97] состоит в превращении их в соответствующие эпоксиды и вовлечение последних в реакцию Гриньяра с подходящим галогеналкилом. Однако уже в самом начале исследования этого пути было показано [97], что эпоксидирование перкислотами в обычных условиях, как правило, затрагивает внутрициклическую 8(9)-двойную связь, вследствие чего образуется целая гамма побочных продуктов реакции. Поэтому выход к 22,23-эпоксидам (LXXVIII) осуществляется через бромгидрины с последующим дегидробромированием. Эта процедура, однако, приводила к смеси изомерных 22*S*- и 22*R*-эпоксидов.



(LXIX) 22*S* (LXXVIII) 22*R*

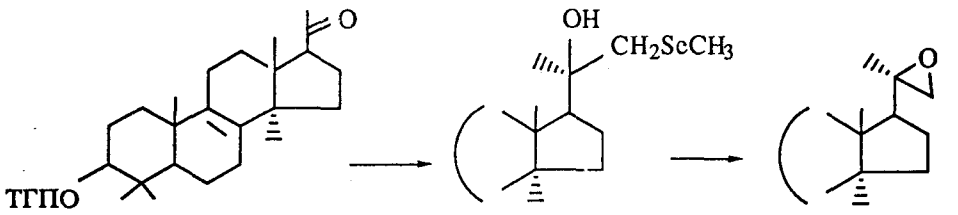
В результате реакция Гриньяра с изобутенилмагнийбромидом приводила к трудноразделимой смеси 22*S*- и 22*R*-22-оксиланостеринов (XLVIII) и (XLIX). Кроме того наблюдалось образование терминального олефина (LXXIX) – продукта изомеризации Δ-связи во время реакции. Попытка окисления смеси 22-спиртов до кетона и последующее восстановление алюмогидридом лития не дала положительных результатов [97].



(XLVIII) + (XLIX) (LXXIX)

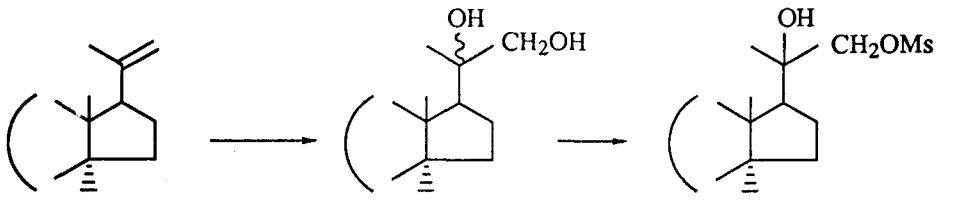
Известно, что эпоксиды реагируют с магнийорганическими реагентами различным образом, давая, в зависимости от природы реагентов и используемых условий, спирты (без изменения конфигурации, как описано выше), возникающие при нуклеофильном раскрытии кольца, или перегруппировочные спирты, возникающие при атаке реагента на альдегидный интермедиат.

Таким образом, 22-оксизамещенные ланостерины могут быть получены из 22-альдегидов, образующихся, как описано нами выше, из 20(22)-олефина или в момент перегруппировки 20(22)-оксидов. При этом могут быть подобраны условия для стереоспецифического создания хирального центра при C(20). Проблема стереоизбирательного синтеза 20(22)*R*(*S*)-эпоксидов ланостана была решена [98] использованием 3-тетрагидропиранилокси-20-кетоланостана (LXVIII) в реакции с метилселенометиллитием. Образующийся 20-спирт (LXXX) при обработке основанием с 60%-ным выходом дал 20*R*-эпоксид (LXXXI)

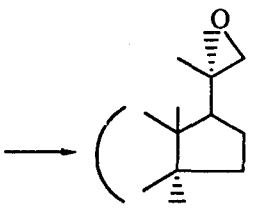


(LXVIII) (LXXX) (LXXXI)

В то же время 20*S*-эпоксид (LXXXII) получен из 20,22-олефина (LXIII), его гидроксилированием осмиевым ангидридом, мезилированием 22-оксигруппы и элиминированием метансульфокислоты при щелочной обработке:



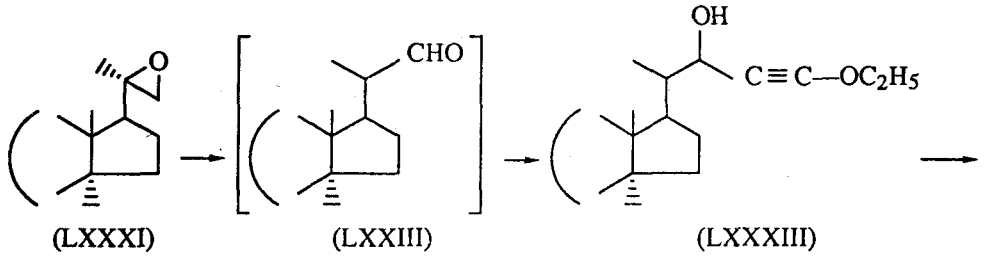
(LXIII)



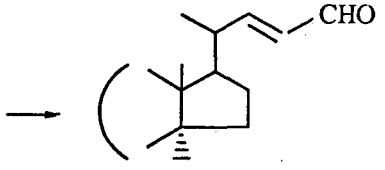
(LXXXII)

Стереоселективное по C(20) получение 22-спиртов авторы [98] тщательно исследовали варьированием условий реакции Гриньяра с этоксиэтинилмагнийбромидом. Причем этот реагент был взят вместо изобутенилмагнийбромида во избежание образования побочных региоизомерных (по положению Δ-связи в боковой цепи) продуктов реакции. Обнаружено, что в контролируемой реакции магниевой соли с эпоксидами решающую роль играет растворитель. Проведением реакции в эфире при 20°C

достигнуты высокие выходы ацетиленового спирта (LXXXIII) (через 22-альдегид).



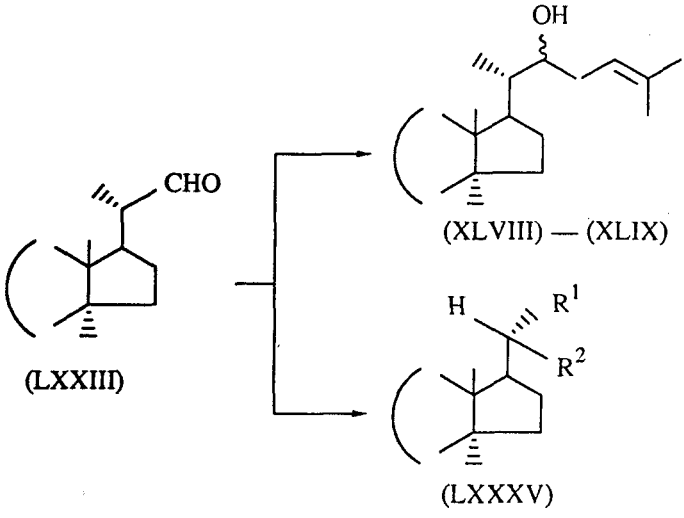
(LXXXI) (LXXIII) (LXXXIII)



(LXXXIV)

Восстановление енольного эфира (LXXXIII) алюмогидридом лития, последующий кислый гидролиз образующегося γ-оксиенольного эфира привело к (*E*)α,β-ненасыщенному альдегиду (LXXXIV), представляющему в основном (на 98%) 20*R*-изомер, который явился предшественником в синтезе [98] 20*R*-ланостерина (после гидрирования альдегида и его реакции Виттига с изопропилидентрифенилфосфораном). Такой же последовательностью реакций авторы получили 20*S*-ланостерин. Кажется вполне перспективным использование этой стратегии в синтезе функциональных производных 20*R*- и 20*S*-ланостана.

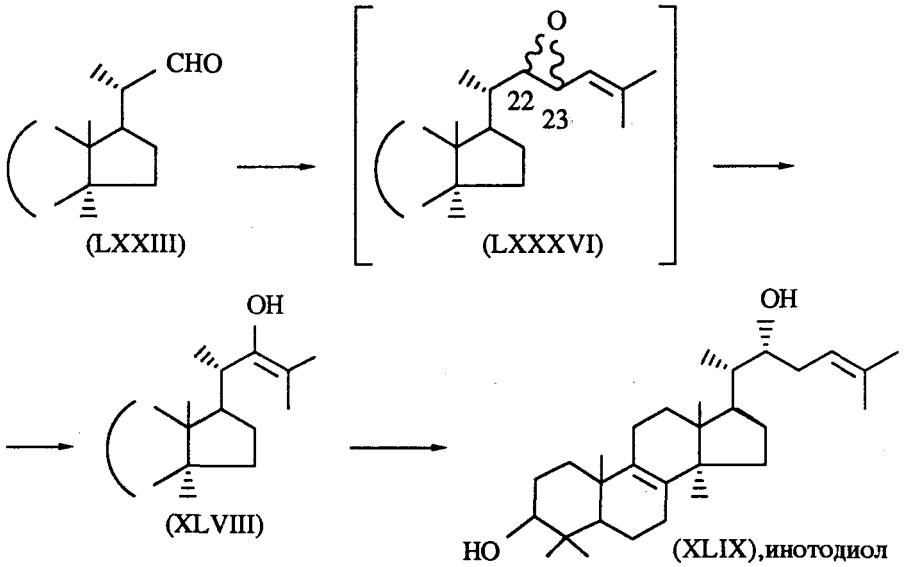
Для наращивания боковой цепи 22-альдегид может быть получен озонированием олефина либо его гидроборированием [99] с последующим мягким окислением. Использование (LXXIII) в реакции Виттига [99] либо Гриньяра с 4-хлор-2-метилбут-2-енилмагнием привело авторов к новым функциональным боковым цепям ланостана.



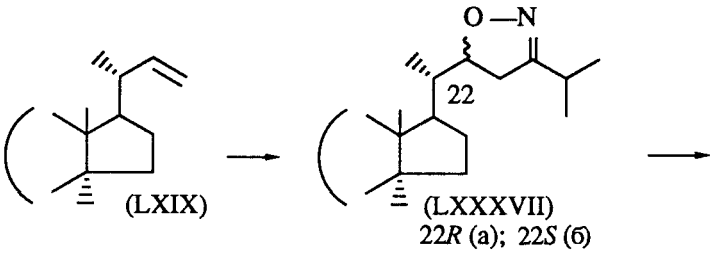
$R^1 = CH_3$, $R^2 = C_6H_{11}$, CH_2OH, $CH{=}CH_2$, $(CH_2)_2CHO$ и т.д.

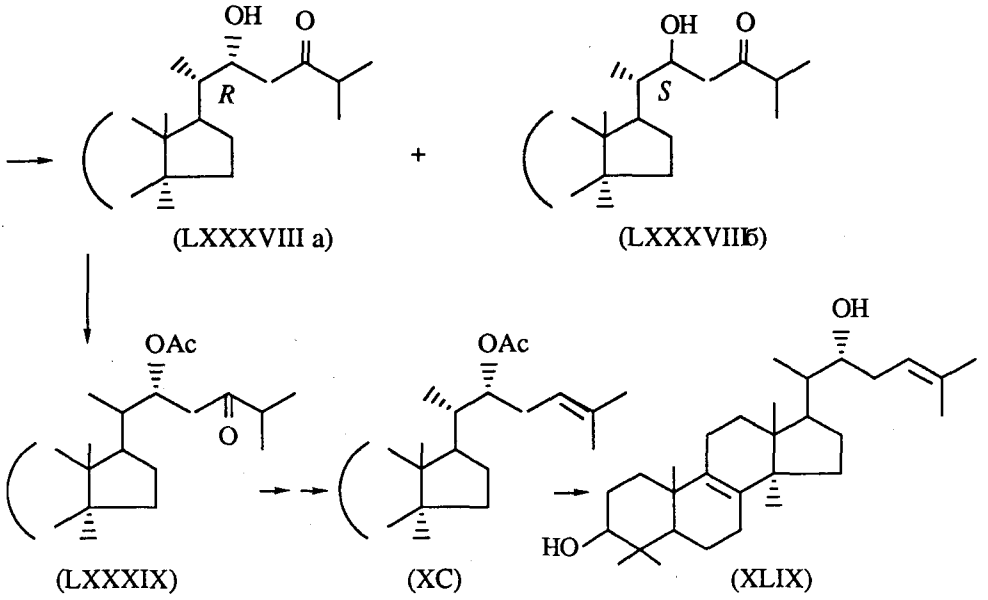
Однако детальное изучение [93] условий реакций с 22-альдегидом для создания 22-

окси-$\Delta^{24(25)}$-фрагмента показало, что ни реагент Гриньяра, ни сернистый илид не могут быть успешно использованы. Как уже было упомянуто выше, диметилаллильный фрагмент перегруппировывается. Если же с альдегидом (LXXIII) конденсировать α-анион сульфона, то в последующем не элиминируется остаток сульфината. Решение проблемы было найдено [93] в применении илида мышьяка, полученного из (метил-3-бут-2-енил)-трифениларсоний тетрафторбората [100] и *н*-бутиллития. Конденсация этого илида с 22-альдегидом (LXXIII) привела к 22,23-эпокси-24(25)-еновому интермедиату (LXXXVI), его восстановление триэтилборогидридом лития стереоселективно ведет к (22*S*)-22-оксиланоста-8,24-диену (XLVIII). Для обращения конфигурации 22*S* на 22*R*, присущую биологически активному «инотодиолу», авторы применили метод Кори: мезилирование в пиридине с последующей обработкой KO_2 и 18-краун-6-эфиром в смеси ДМФ и ДМСО. Таким образом, общий выход «инотодиола» по этой схеме синтеза составил ~30%.



Ключевыми интермедиатами в стереоспецифическом введении кислородных функций в положение C(22) ланостерина послужили 22(23)-терминальные олефины (LXIXa,б), полученные декарбоксилированием 24-кислот ланостанового ряда, применением к ним реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения [101, 102]. Расщеплением изопропилизоксазолиноланостанов (LXXXVIIa,б) в атмосфере водорода в присутствии борной кислоты после разделения 22-эпимеров и последующего ацетилирования осуществлен выход к (22*R*)-3β, 22-диацетоксиланост-8-ен-24-ону (LXXXIX). Этот изомер был удачно использован в высокоэффективном новом стереоселективном синтезе «инотодиола» (XLIX) [101–103], отличающегося от выше описанного синтеза простотой исполнения, большей доступностью реагентов и меньшим числом стадий. Выход целевого продукта ~26%, и он может быть увеличен, если применить изомеризацию по Кори 22*S*-изомера [93].

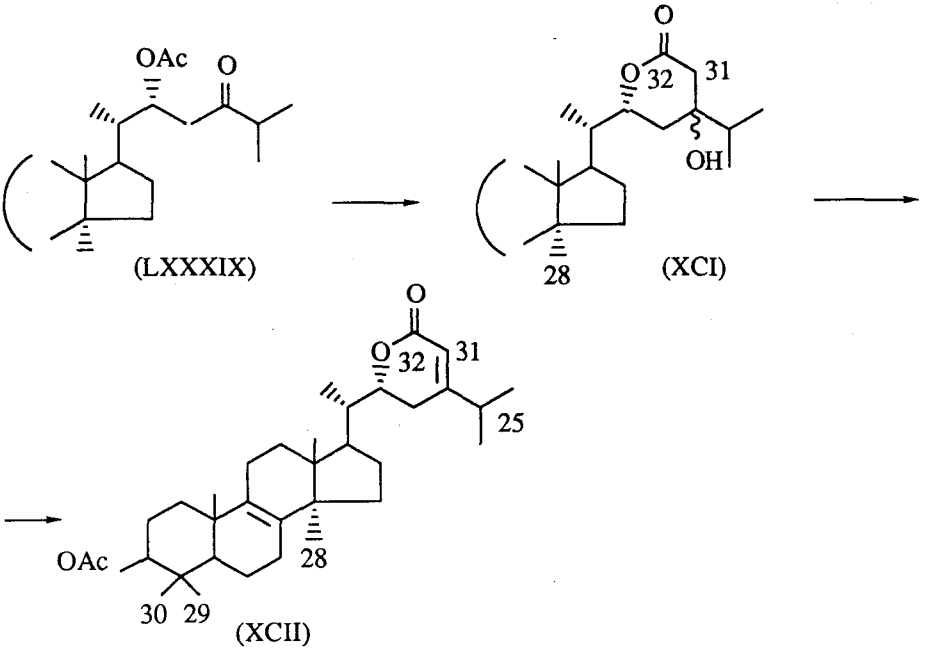




(LXXXVIII а) (LXXXVIIIб)

(LXXXIX) (XC) (XLIX)

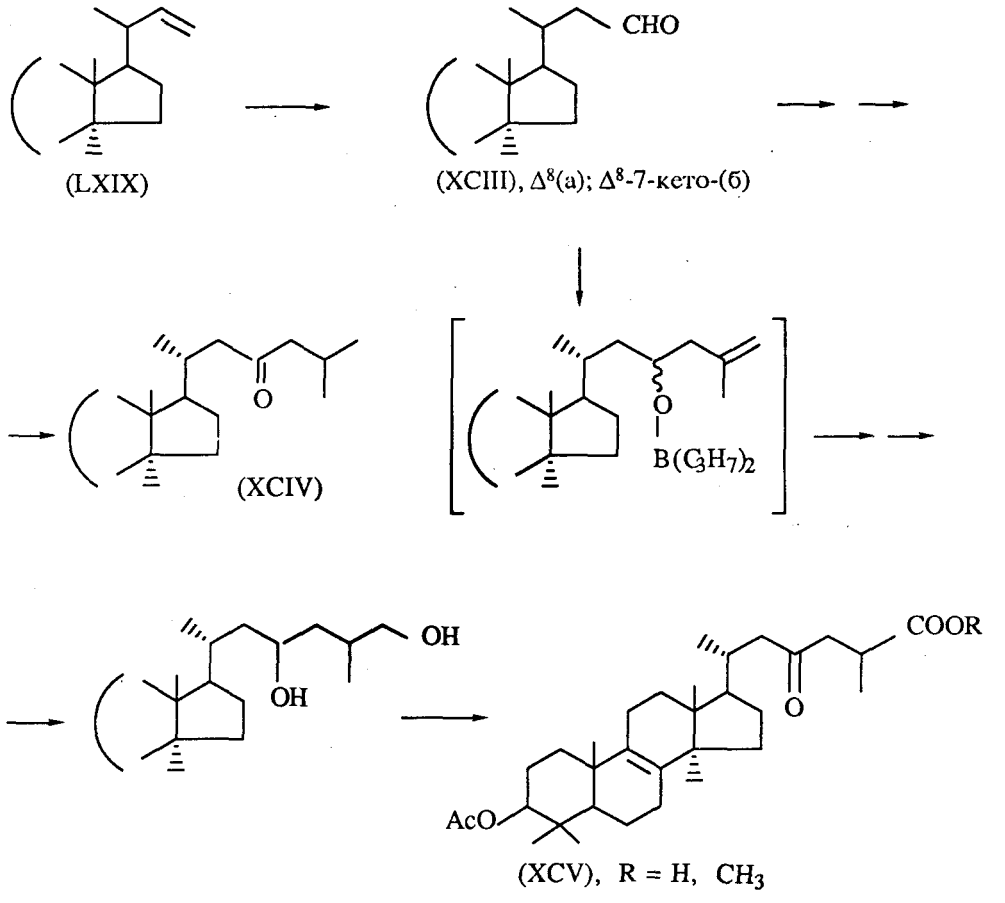
Использование этого же диацетата (LXXXIX) в реакции Реформатского с бромуксусным эфиром с последующей дегидратацией привело к δ-лактону (22*R*)-3β-ацетокси-22-гидроксиланоста-8,24(31)-диен-32-овой кислоты (XCII) – первому ланостановому аналогу полового гормона водяных грибов *Achlya* [101]



(LXXXIX) (XCI)

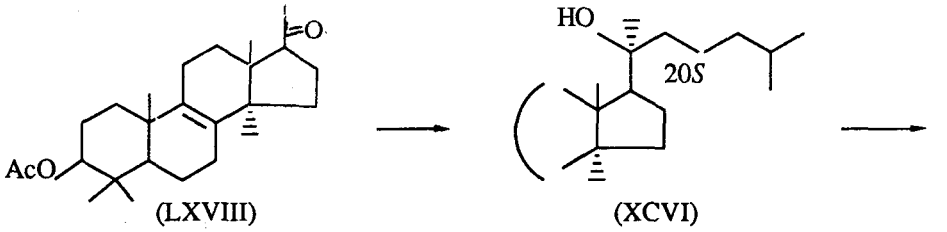
(XCII)

Превращение 22(23)-олефинов в 23-альдегиды (XCIIIа,б) гидроборированием [91] с последующим окислением сделало 23-альдегид (XCIIIа) удобным стартовым продуктом в синтезе 23-кетоланостанов (потенциальных кардиотоников) (XCIV) [102]. Реакцией аллилборана с 23-альдегидом (XCIIIа) в сочетании с последующим гидроборированием и окислением в один прием осуществлен первый двухстадийный синтез 3β-ацетоксиланост-8-ен-23-кето-24-овой кислоты (XCV) – аналога ганодериковой кислоты [91].

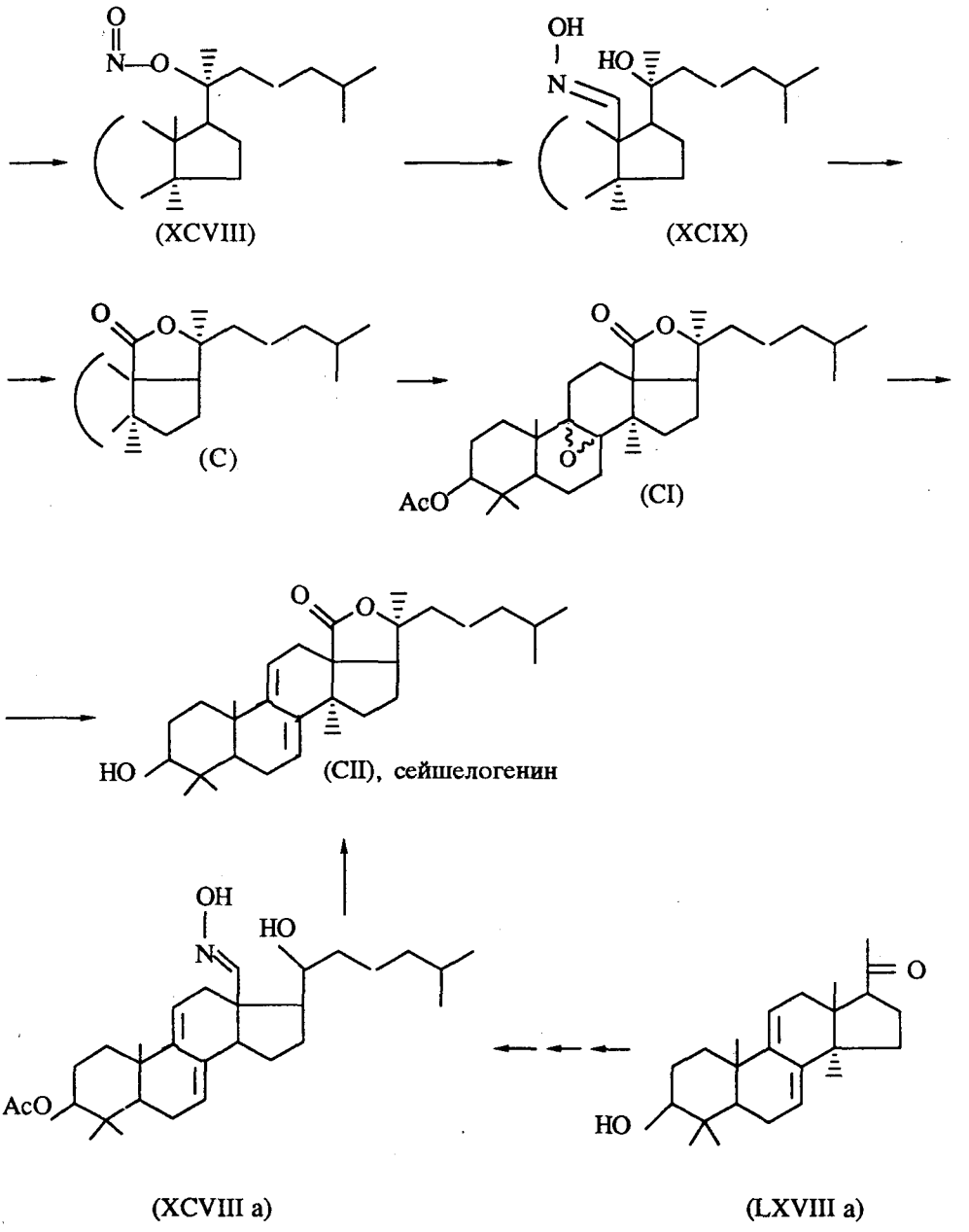


(LXIX) (XCIII), Δ^8(а); Δ^8-7-кето-(б) (XCIV) (XCV), R = H, CH_3

Разнообразными полезными биологическими свойствами обладают сейшелогенины. Ввиду ограниченной их доступности из природного сырья серьезное внимание было уделено их синтезу. После того как были разработаны методы деградации боковой цепи ланостерина и превращение его в 20-кетон (LXVIII) [78] начались предприниматься попытки функционализации 18-метильной группы. Первоначальная схема синтеза сейшелогенина [104] состояла в превращении 20-кетона (LXVIII) реакцией Гриньяра с изогексилмагнийбромидом в 20*S*-дигидроланост-8-ен, который с нитрозилхлоридом превращен в нитрозопроизводное (XCVIII), его фотоизомеризация в оксим (XCIX) протекала с выходом 8%, и это определило низкий 2%-ный общий выход (CII), включавший окисление в γ-лактон (C), эпоксидирование межциклической двойной связи и кислый гидролиз 8,9-эпоксида (CI) в 7(8),9(11)-диеновую систему (CII). Альтернативный вариант этой же схемы основывался на 20-кетоне 3-оксиланоста-7,9-диена (LXVIIIa).

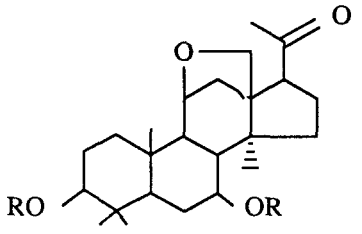


(LXVIII) (XCVI)

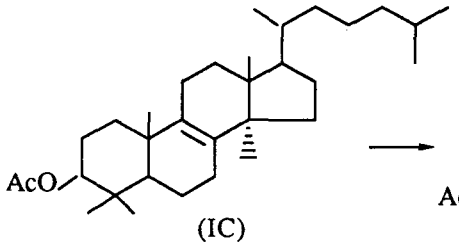


Целью второго принципиально отличного подхода [6, 105] было улучшить выход целевого сейшелогенина (CII). На первой стадии синтеза коммерческий ланостерин, содержащий некоторое количество 24,25-дигидроланостерина, был прогидрирован, и при этом получен чистый дигидроланостерин (Ic). После окисления хромовым ангидридом аллильных метиленовых групп в циклах при C(7) и C(11), центральная двойная связь была восстановлена с помощью цинка в уксусной кислоте. Дальнейшее восстановление алюмогидридом лития с последующим селективным ацетилированием привело к 3,7-диацетокси-11-оксиланостану (CIII). В условиях фотореакции с тетраацетатом свинца в присутствии иода он был превращен в циклический эфир (CIV). Расщепление последнего с эфиратом трехфтористого бора в безводной уксусной кислоте, гидролиз с KOH и гидрирование 9(11)-двойной связи дали соединение (CVI) с

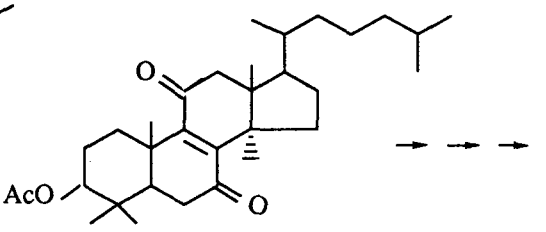
желаемым *B/C-транс*-сочленением колец. Следующим важным моментом было селективное ацетилирование, чтобы остался свободным гидроксил при C(18); после решения этой проблемы и получения (CVII) в описанных выше условиях была проведена фотореакция и получен циклический эфир (CVIII), окисление которого четырехокисью рутения, гидролиз и вновь избирательное ацетилирование дали соединение (CX). После дегидратации и окислительного введения диеновой системы с помощью ацетата ртути был получен с удовлетворительным выходом ацетат сейшелогенина (CII). Авторы описанного выше синтеза сейшелогенина считают, что прекрасным предшественником в синтезе других голотуригенинов мог бы быть 20-кетон, имеющий структуру (CXII). Его несложно получить комбинацией обоих методов синтеза [104, 105] с деградацией боковой цепи ланостерина.

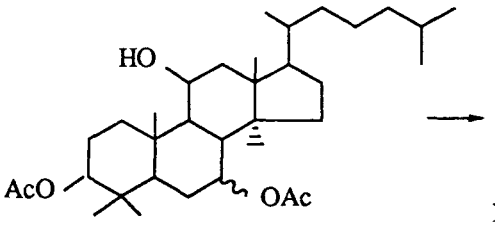


(CXII), R = Ac

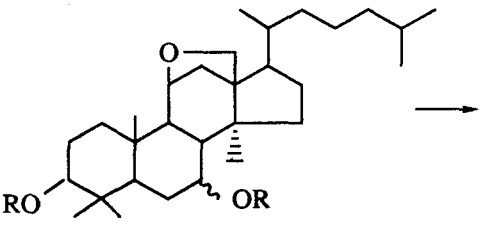


(IC)

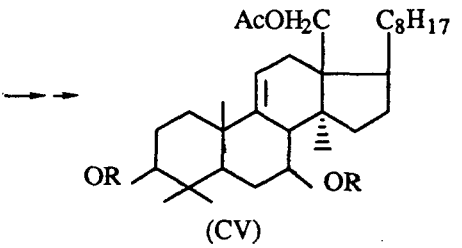




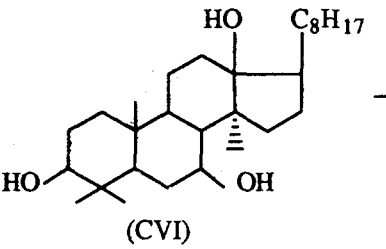
(CIII)



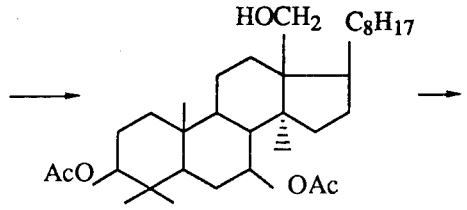
(CIV)



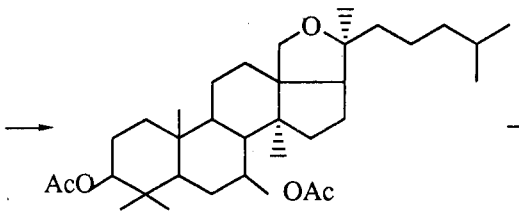
(CV)



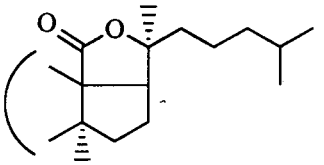
(CVI)



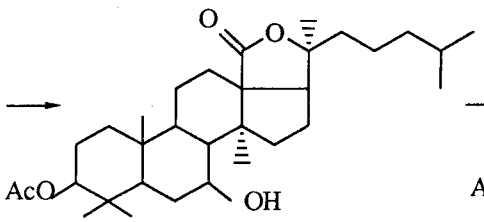
(CVII)



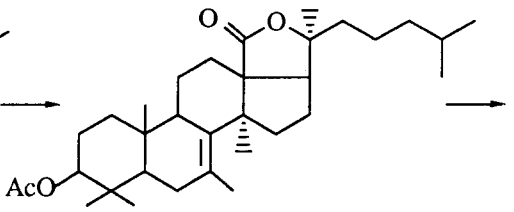
(CVIII)



(CIX)



(CX)



(CXI)

→ (CII)

Молекула (CXII) обладает способностью превращаться в 17α-оксипроизводное, так же как и в соединение с природной 9(11)-двойной связью после расщепления циклического эфира. Хотя большинство из интермедиатов в этих синтезах были превращены в гемисукцинаты для придания молекулам лучшей растворимости в воде, ни одно из производных не обнаружило такой же активности (токсичности), как природные гликозиды [7]. В дальнейшем авторы [5] предполагают таким образом модифицировать молекулу природного сейшелогенина, чтобы изучить зависимость «структура – функция».

Итак, из анализа литературы можно заключить, что природа богата разнообразными полифункциональными производными ланостерина, обладающими полезными для человека лечебными свойствами. Ланостерин сам по себе – дешевый доступный продукт, выделяемый из шерстного «жиропота» наряду с холестерином. Это делает его привлекательным источником в создании синтетических тритерпеноидов и стероидов, обладающих гидрофобными алкильными группами в молекуле, которые играют важную роль при взаимодействии с рецепторами. Поэтому в химии ланостерина открываются большие возможности для исследования как новых реакций, так и применения уже известных методов химии стероидов для выхода к биологически активным полифункциональным структурам.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ruzicka L., Denss R., Ieger O.* // Helv. Chim. Acta. 1945. V. 28. P. 759.
2. *Boiteau P.P., Ratsimamanga R.* Triterpenoids en Physiologie Vegetable et Animale. Paris: Gauthier-Villars, 1964.
3. *Pant P., Rastogi R.P.* // Phytochemistry. 1979. V. 18. P. 1095.
4. *Решетова И.Г.* // Антибиотики. 1970. Т. 6. С. 670.
5. *Habermehl C.G., Kirsch I.N.* // Toxicon. 1983. V. 3. P. 179.
6. *Stonik V.A., Elyakov G.B.* // Bioorganic Marine Chemistry. 1988. V. 2. P. 60.
7. *Sonoda Y., Sato Y.* // Chem. Pharm. Bull. 1983. V. 31. P. 1698.
8. *Камерницкий А.В., Решетова И.Г., Черноь С.В.* // Хим.-фарм. журн. 1987. Т. 10. С. 1239.
9. *Paryzek Z., Wydra R.* // Can. J. Chem. 1985. V. 63. P. 1280.
10. *Entwistle N., Pratt A.D.* // Tetrahedron. 1968. V. 24. P. 3949.
11. *Entwistle N., Pratt A.D.* // Ibid. 1969. V. 25. P. 1449.
12. *Entwistle N., Pratt A.D.* // J. Chem. Soc. 1973. P. 1235.
13. *Entwistle N., Pratt A.D.* // Phytochemistry. 1976. V. 15. P. 1782.
14. *Halsall T.G., Sayer G.C.* // J. Chem. Soc. 1959. P. 2031.
15. *Hirtzbach F.G., Ourisson G.* // Compt. rend. Acad. sci. Ser. C. 1971. V. 273. P. 1448.
16. *Piatak D.M., Reimann K.A.* // Tetrahedron Lett. 1972. P. 4525.
17. *Kahlos K., Hiltunen R., Schants M.V.* // Planta Medica. 1984. P. 197.
18. *Batta A.K., Rangaswami S.* // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1975. P. 451.
19. *Kahlos K.* // Acta Pharm. Fennica. 1986. V. 95. P. 113.
20. *Grova J.F.* // Phytochemistry. 1984. V. 23. P. 1721.
21. *Gewall M.B., Haltori M., Tezuka Y. et al.*// Ibid. 1990. V. 29. P. 1625.
22. *Ikeda M. et al.*// C.A. 1979. V. 90. P. 204294.
23. *Lobo A.M., De Abreu P.M. et al.* // Tetrahedron Lett. 1985. V. 26. P. 2589.
24. *Lee Seung Y, Rhee Hee M.* // Chem. Pharm. Bull. 1990. V. 38. P. 1359.
25. *Nishitoba T., Oda K et al.* // Agric. Biol. Chem. 1988. V. 52. P. 367.
26. *Nishitoba T., Sato H., Oda K. et al.* // Ibid. 1988. V.52. P. 211.
27. *Dillon J., Nakanishi K.*// J. Amer. Chem. Soc. 1975. V. 97. P. 5417.
28. *Halsall T.G., Hodges R., Sayer G.C.* // J. Chem. Soc. 1959. P. 2036.
29. *Canonica L., Fedeli E., Fiecchi A.* // Gazz. Chim. Ital. 1959. P. 818.
30. *Anderson C.G., Epstein W.W., Lear G.V.* // Phytochemistry. 1972. V. 11. P. 2847.
31. *Kaise I.H., Munakata K.* // Tetrahedron Lett. 1972. P. 3789.
32. *Adam H.K., Bryce T.A., Campbell I M., et al.* // Ibid. 1967. P. 1461.
33. *Tiasen L., Meifen H.* // C.A. 1984. V. 101. P. 3913.
34. *Dominguez X.A., Franco R. et al.* // Ibid. 1984. V. 100. P. 39495y.
35. *Nishitoba T., Goto S., Sato H. et al.* // Phytochemistry. 1989. V. 28. P. 193.
36. *Hirotani M., Itsaka I., Ino C. et al.* // Ibid. 1987. V. 26. P. 2797.
37. *Morigava A., Kitabatake K., Fujimoto Y. et al.* // Chem. Pharm. Bull. 1986. V. 34. P. 3025.
38. *Lin L.J., Shiad M.S., Yhr S.F.* // J. Nat. Prod.-Lloydia. 1988. V. 51. P. 918.
39. *Toth J.O., Luu B., Beck J.P. et al.* // J. Chem. Res. Synop. 1983. P. 299; C.A. 1984. V. 100. P. 117512t.
40. *Hirotani M., Ino C., Furuya T. et al.* // Chem. Pharm. Bull. 1986. V. 34. P. 2282.
41. *Kikuchi T., Matsuda S., Kadota S. et al.* // Ibid. 1985. V. 33. P. 2624.
42. *Kikuchi T., Kanoni S., Murai Y. et al.* // Ibid. 1986. V. 34. P. 4018.
43. *Kikuchi T., Kanoni S., Kadota S. et al.* // Ibid. 1986. V. 34. P. 3695.
44. *Komoda Y., Nakamura H. et al.* // Ibid. 1985. V. 33. P. 4829.
45. *Nishitoba T., Sato H., Sakamura D.* // Phytochemistry. 1987. V. 26. P. 1777.
46. *Cambie R.C., Duve R.N., Parnell J.C.* // C.A. 1972. V. 77. P. 126887.
47. *Bila B., Kilonda A., Toppet S. et al.* // Tetrahedron. 1989. V. 45. P. 5907.
48. *Gonzalez A.G., Cortes M., Suares L.E.* // A. Quim. 1973. V. 69. P. 817.
49. *Bond F.T., Fullerton D.S. et al.* // J. Amer. Chem. Soc. 1966. V. 88. P. 3832.
50. *Matsunaga S., Okada I., Uyeo S.* // J. Chem. Soc. Chem. Communs. 1965. P. 525.
51. *Kutney T.P., Westcott N.D.* // Tetrahedron Lett. 1971. P. 3463.

52. *Kanematsu A., Natori S.* // Chem. Pharm. Bull. 1972. V. 20. P. 1993.
53. *De Bernardi M., Fronza G., Gianotti M.P. et al.* // Tertahedron Lett. 1983. V. 24. P. 1635.
54. *Lobo A.M., De Abreu P., Prabhakar S. et al.* // Ibid. 1983. V. 24. P. 2205.
55. *Purushohaman K.K., Sarada A., Saraswathy A.* // Can. J. Chem. 1987. V. 65. P. 150.
56. *Gonzalez A.G., Bermejo J., Mediavilla M.J. et al.* // Heterocycles. 1990. V. 31. P. 841.
57. *Камерницкий А.В., Решетова И.Г.* // Химия природ. соединений. 1977. Т. 2. С. 156.
58. *Турсунова Р.М, Масленникова В.А., Абубакиров Н.К.* // Там же. 1977. Т. 2. С. 147.
59. *Glotter E., Kirson I., Lavie D.* // Bioorgan. Chem. 1978. P. 57.
60. *Kirson I., Glotter E.* // J. Natur. Prod. 1981. V. 44. P. 633.
61. *Hirotani M., Ino Ch., Furuya T. et al.* // Phytochemistry. 1984. V. 23. P. 1129.
62. *Takaishi Y., Murakami Y., Ohashi T. et al.* // Ibid. 1987. V. 26. P. 2341.
63. *Halstead B.W.* // 2 Poisonous and Venomous Marine Animals of the World Washingron: U.S. Printing Office, 1965. V. 1. P. 570.
64. *Kitagawa I., Sugawara T., Yosioka I.* // Tetrahedron Lett. 1974. V. 47. P. 4111.
65. *Nigrelli K.F., Sullivan T.D., Ladne K.T.* // Zoologica. 1955. V. 40. P. 49; J. Amer. Chem. Soc. 1969. V. 91. P. 4918.
66. *Miyamoto T., Togawa K., Higuchi R. et al.* // Lieb. Ann. Chem. 1990. P. 39.
67. *Miyamoto T., Togawa K., Higuchi R. et al.* // Ibid. 1990. P. 453.
68. *Sonoda Y., Sato Y., Sekigawa Y.* // Chem. Pharm. Bull. 1988. V. 36. P. 966.
69. *Boar R.B., Lewis D.A., McGhie J.F.* // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1972. P. 2231.
70. *Morisaki M., Lightbourn T.R., Ikekawa N.* // Chem. Pharm. Bull. 1973. V. 21. P. 457.
71. *Rodewald W.J., Jagodzinski J.J.* // Polish J. of Chem. 1981. V. 55. P. 1751.
72. *Rodewald W.J., Jagodzinski J.J.* // Ibid. 1979. V. 53. P. 1203.
73. *Rodewald W.J.,Jagodzinski J.J.* // Ibid. 1978. V. 52. P. 2473.
74. *Rodewald W.J., Jagodzinski J.J.* // Ibid. 1979. V. 53. P. 2529.
75. *Horeau A.* // Tetrahedron Lett. 1961. P. 506.
76. *Barenkow D.E., Cardellina II J.H.* // Ibid. 1989. V. 30. P. 3629.
77. *Sato Y., Sonoda Y.* // Chem. Pharm. Bull. 1981. V. 29. P. 356.
78. *Fetizon F., Kakis F.J., Ignatadou V. et al.* // J. Org. Chem. 1974. V. 39. P. 1959.
79. *Sonoda Y., Sato Y.* // Chem. Pharm. Bull. 1983. V. 31. P. 907.
80. *Yamashita M., Naora M., Murae T. et al.* // Bull. Chem. Soc. Japan. 1987. V. 60. P. 1383.
81. *Namikawa K., Murae T., Takahashi T.* // Chem. Lett. 1981. V. 6. P. 733.
82. *Trost B.M.*// Chem. Rev. 1978. V. 78. P. 363.
83. Пат. 61172895 Япония // С.А. 1987. V. 106, 84908v.
84. *Nictra F., Ronchetti F., Russo G.* // J. Labelled Comp. 1978. V. 14. P. 541.
85. *Sato Y., Sonoda Y.* // Chem. Pharm. Bull. 1984. V. 32. P. 1912.
86. *Toth J.O., Luu B., Ourisson G.* // Tetrahedron Lett. 1983. V. 24. P. 1081.
87. *Fetizon M., Kakis F.T., Ragoussis* // J. Org. Chem. 1973. V. 38. P. 4308.
88. *Kakis F.J., Brase D., Oshima A.* // Ibid. 1971. V. 36. P. 4117.
89. *Iwasaki S.* // Helv. Chim. Acta. 1976. V. 59. P. 2753.
90. *Решетова И.Г., Тхапер Р.К., Камерницкий А.В. и др.* // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1990. С. 687.
91. *Thaper R.K.* // Dissertation for the Award of the Degree of Doctor of Philosophy in Organic Chemistry. M., 1991.
92. *Kreiser W., Ulrich W.* // Lieb. Ann. Chem. 1976. P. 1199.
93. *Amann A., Ourisson G., Luu B.* // Synthesis. 1987. P. 696.
94. *Bisseck P., Charles G.* // Tetrahedron Lett. 1983. P. 4223.
95. *Камерницкий А.В., Решетова И.Г., Чернобурова Е.И.* // Химия природ. соединений. 1988. С. 3.
96. *Wu-Yi Wang, Reusch W.* // Tetrahedron. 1988. V. 44. P. 1007.
97. *Poyser J.P., Hirtzbach F.R., Ourisson G.* // Ibid. 1974. V. 30. P. 977.
98. *Schauder J.R., Krief A.* // Tetrahedron Lett. 1982. V. 23. P. 4389.
99. *Herin M., Delbar P., Remion J. et al.* // Ibid. 1979. V. 33. P. 3107.
100. *Дианова Е.Н., Заботина Е.И.* // Успехи химии. 1991. Т. 60. С. 317.
101. *Тхапер Р.К., Решетова И.Г. и др.* // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1991. С. 969.

102. *Lindeman S.V., Alexanyan M.S., Struchkov Yu.T., Thaper R.K.* // Acta. Cryst. 1991. V. C47. P. 91.
103. *Тхапер Р.К., Решетова И.Г., Камерницкий А.В.* // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1991. С. 2654.
104. *Habermehl G.G., Seib K.H.* // Naturwiss. 1978. B. 65. S. 155.
105. *Habermehl G.G., Kirsch J.H., Rebstein K.J.* // Heterocycles. 1982. V. 17. P. 183.

Институт органической химии
им. Н.Д. Зелинского РАН

Дата поступления
24.12.1991 г.

PROGRESS IN THE FIELD OF PHYSIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES OF LANOSTEROL SERIES

Reshetova I.G., Tkhaper R.K., Kamernitskii A.V.

The review covers and summarized data (up to 1991) concerning isolation, structure determination, biological activity and synthesis of physiologically active polyoxygenated lanosterol derivatives of plants (e.g. inotodiol, ganoderic acids) and animal (e.g. seychellogenin) origin. Cytotoxic, cardiovascular and various other activity of this kind for the latter compounds present the sufficient interest from the point of view the medical application. The responsibility for the activity manifestation has been stated to lay in the functional side chain either in the open or in the closed (lactone of lactole) form. Two major approaches for the creation of the mentioned structures, namely by reconstruction of the side lanosterol chain (degradation and prolongation with the renewed oxygen-containing fragments) of by stepwise funtionalization of 24 side lanosterol chain have been developed. Synthesis of the well-known anticancer compounds like inotodiol, seychellogenin and ganoderic acids have been described.

Bibliography includes 105 references.