

Морские полярные стероиды

В.А.Стоник

Тихоокеанский институт биоорганической химии

Дальневосточного отделения Российской академии наук

690022 Владивосток, просп. 100-летия Владивостока, 159, факс (423)231–4050

Рассмотрены структура, таксономическое распределение и биологическая активность полярных стероидов, выделенных из морских организмов за последние 8–10 лет. Обсуждены особенности биогенеза стероидов в морской биоте и их возможные биологические функции. Приведены синтезы некоторых высокоактивных морских полярных стероидов.

Библиография — 254 ссылки.

Оглавление

I. Введение	763
II. Полигидроксистероиды и родственные соединения	764
III. Стероидные сульфаты	775
IV. Стероидные гликозиды	783
V. Стероидные алкалоиды	795
VI. Другие морские стероиды	800
VII. О выделении и структурном анализе морских полярных стероидов	802
VIII. Заключение	803

I. Введение

Морская биота существенно отличается от наземной своим таксономическим составом и разнообразием. Здесь обитают представители гораздо большего числа крупных таксонов (типов животных и отделов растений), чем на суше. Причем многие таксоны являются либо сугубо морскими (иглокожие, мшанки, асцидии, почти все отделы водорослей), либо включают только небольшие группы наземных представителей. Например, из огромного числа семейств губок только одно обитает в пресноводных водоемах, тогда как все другие — в морях и океанах. Таксономическое своеобразие продуцентов, а также необычные условия их обитания, очевидно, и объясняют, почему структуры абсолютного большинства морских вторичных метаболитов и природных соединений, найденных в наземных организмах, не совпадают.

Оригинальность и разнообразие структур природных соединений, выделенных из морских организмов, привлекают внимание химиков к этой области научных исследований. Сейчас сообщения на эту тему можно найти практически в каждом номере большинства международных химических журналов. Химические исследования морских организмов быстро развиваются. К настоящему времени уже открыто ~12000 новых соединений, причем около 1400 из них являются морскими стероидами.

В.А.Стоник. Член-корреспондент РАН, профессор, заведующий лабораторией химии морских природных соединений ТИБОХ ДВО РАН. Телефон: (423)231–2360, (423)231–1168; e-mail: piboc@stl.ru
Область научных интересов: структура и свойства морских природных соединений.

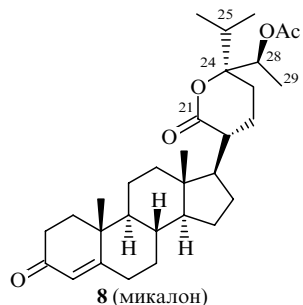
Дата поступления 14 мая 2001 г.

Хорошо известно, что стероиды имеют важное биологическое значение: они являются компонентами биомембран, гормонами, защитными соединениями, стимуляторами роста растений. Представители этой группы веществ широко используются в медицине в качестве активных субстанций многих противовоспалительных, анаболических и противозачаточных средств. Разнообразную биологическую активность проявляют и стероиды, выделенные из морских организмов (морские стероиды). Они обладают экстремально высокой токсичностью для опухолевых клеток, антимикробным и другими типами действия. Не случайно морские стероиды вызывают значительный интерес не только у химиков, но и у фармакологов и медиков. Исследования этих веществ тесно связаны также с биологией и биохимией. В самом деле, изучение таксономического распределения морских стероидов позволяет обнаружить такие группы соединений, которые могут быть использованы в качестве хемотаксономических маркеров для решения спорных вопросов систематики морских организмов и филогенетических отношений в морской биоте. Поскольку среди морских организмов много так называемых живых ископаемых, то сравнение их метаболизма с таковым у представителей более молодых таксонов позволяет установить некоторые особенности эволюции биохимических процессов вторичного обмена.

Среди морских стероидов значительную часть составляют полярные (часто водорастворимые) соединения.[†] Именно среди них много высокоактивных и оригинальных по химическому строению соединений. Выполненные до 1987 г. исследования по морским стероидам, в том числе по полярным соединениям, рассмотрены в монографии¹.

[†] К полярным стероидам мы относим стероидные соединения, имеющие три или более атома кислорода, а также стероидные алкалоиды, сульфаты, фосфаты и гликозиды стероидных агликонов.

являются не минорными компонентами фракций, как в некоторых растениях, а преобладающими (а иногда и просто единственными стеринами). Стероидный кетон микалон (**8**) из австралийской губки *Mycale* sp. содержит в боковой цепи лактон, образующийся при окислении предшественника кетона по атомам C(21) и C(24).¹³

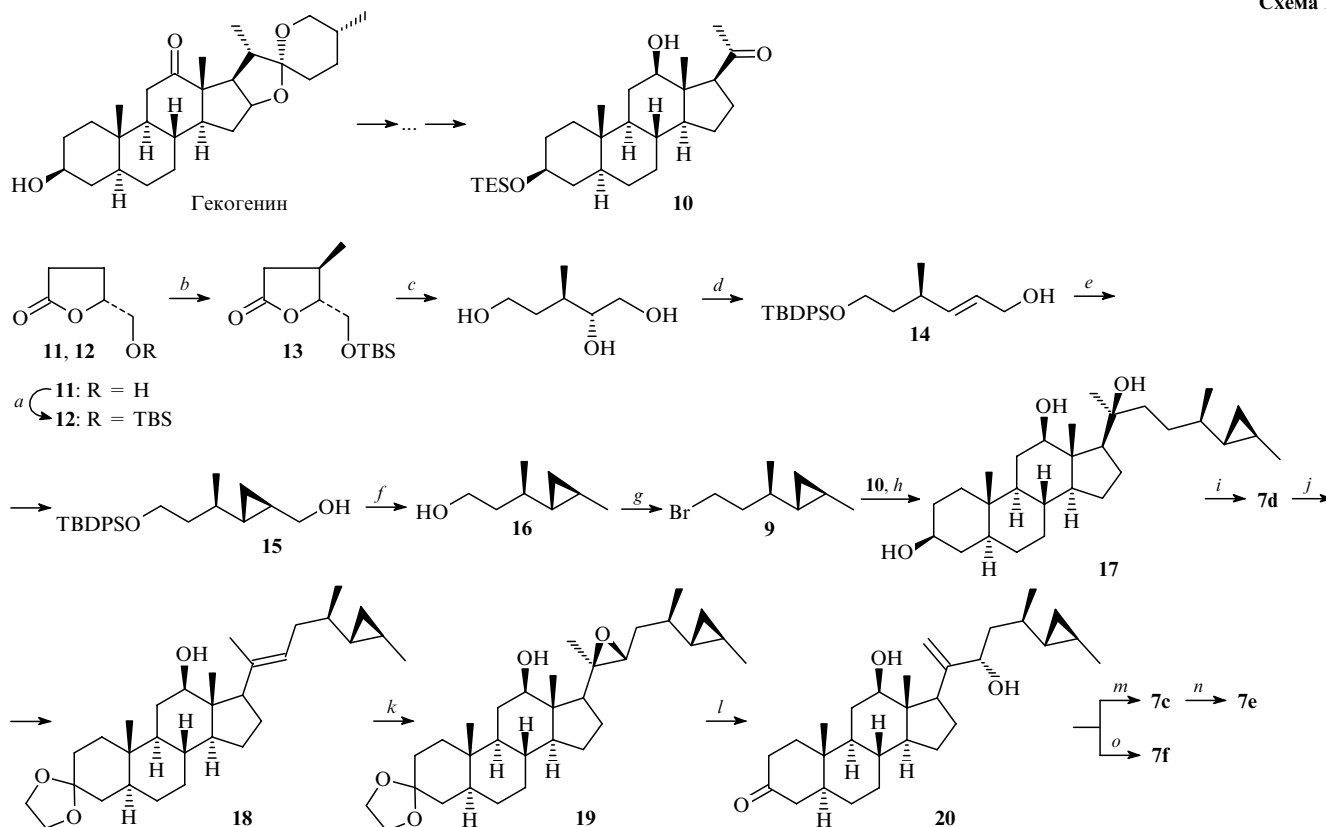


Из упомянутых соединений наиболее интересны по своим свойствам арагустеролы, которые проявляют сильную цитотоксическую и противоопухолевую активности. Так, ИК₅₀ арагустеролов **7c** и **7d** против опухолевых клеток KB равны 0.042 и 0.041 мкг·мл⁻¹ соответственно. Эти же стероиды в дозе 1.6 мг·кг⁻¹ в условиях *in vivo* на мышах с лейкемией L-1210 увеличивают продолжительность жизни животных на 220 и 257% соответственно.

Из дезоксиголевой кислоты был синтезирован 5-эпиарагустерин А, который продемонстрировал цитотоксические

свойства, сравнимые со свойствами арагустерола А (**7c**).¹⁴ Синтез самих арагустеролов из (+)-гекгогенина был описан в работе¹⁵. Он включал стереоселективное построение боковой цепи и присоединение соответствующего фрагмента **9** к 20-кетостероиду **10**, полученному из гекгогенина, что привело через интермедиат **17** к арагустеролу В (**7d**), а также последующую трансформацию **7d** в **7c**, **7e** и **7f** (схема 1). Триэтилсилильное (TES) производное **10** получали в шесть стадий из доступного гекгогенина. Фрагмент **9**, сходный по своему строению с боковой цепью арагустеролов, был синтезирован из (*R*)-5-гидроксиметил-2(5*H*)-фуранона (**11**), в свою очередь полученного из аскорбиновой кислоты. Защита гидроксильной группы (в виде трибутилсилильного эфира) и последующая реакция производного **12** с литийдиметилкупратом дали с высокой стереоселективностью лактон **13**. Последний был восстановлен, а защитная группа удалена при обработке уксусной кислотой. Полученный при этом промежуточный триол превратили в аллиловый спирт **14** в четыре стадии: окислением тетраацетатом свинца, реакцией Виттига, защитой гидроксильной группы в виде силильного эфира и последующим восстановлением этого эфира диизобутиллалюминийгидридом. Ключевой стадией в синтезе соединения **9** было превращение спирта **14** в циклопропановое производное **15** при обработке диодметаном в присутствии диэтилцинка и *n*-бутилбороната *N,N,N',N'*-тетраметилдиамида (*S,S*)-винной кислоты с высокой регио- и стереоспецифичностью и выходом 99%. Далее соединение **15** было превращено сначала в спирт **16**, а затем в бромид **9**.

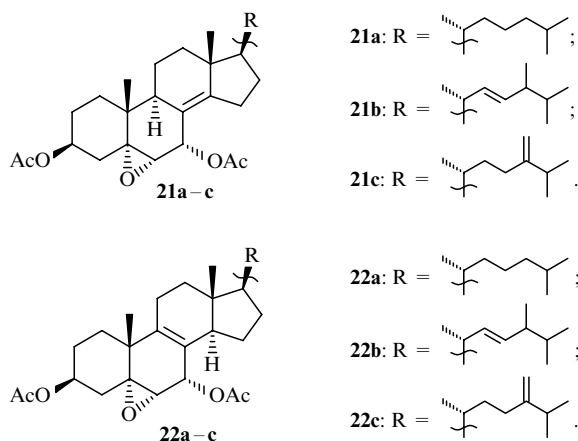
Схема 1



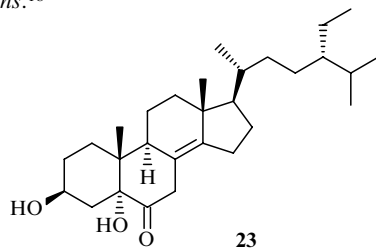
a) Bu₃SiCl (TBSCl), имидазол, ДМФА (92%); b) Me₂CuLi, эфир, -78°C (90%); c) LiAlH₄, ТГФ; 80%-ная AcOH (89%); d) Pb(OAc)₄, K₂CO₃, бензол; Ph₃P=CHCO₂Me, бензол (67%); Bu^tPh₂SiCl (TBDPSCl), имидазол, ДМФА; Bu₂AlH (DIBALH), CH₂Cl₂, -78°C (91%); e) CH₂I₂, Et₂Zn + BuBO₂(CH)₂(CONMe)₂, CH₂Cl₂ (99%); f) Ph₃P, CBr₄, CH₂Cl₂; LiAlH₄, ТГФ - Et₂O; Bu₄NF, ТГФ (88%); g) Ph₃P, *N*-бромсукцинимид (NBS), CH₂Cl₂ (75%); h) нафталид лития, ТГФ, 0°C; Bu₄NF, ТГФ (93%); i) Al(OBu^t)₃, циклогексанон, толуол (66%); j) этиленгликоль, TsOH, бензол, кипячение (79%); k) Bu^tO₂H, VO(acac)₂, CH₂Cl₂ (78%); l) Pr₂NMgBr, ТГФ (93%); 80%-ная AcOH (98%); m) m-CPBA, Na₂HPO₄, CH₂Cl₂, 0°C (54%); n) Li₂CuCl₄, ТГФ (90%); o) дихромат пиридиния (PDC), мол. сита (4 Å), CH₂Cl₂ (100%).

Стереоселективное взаимодействие 20-кетостероида **10** с алкиллитиевым производным, приготовленным из бромида **9**, и последующее снятие защитной группы при атоме С(3) с помощью тетрабутиламмонийфторида с высокой стереоселективностью привели к спирту **17**. Окисление его по методу Оппенауэра дало арагустерол В (**7d**), из которого химическими модификациями боковой цепи через интермедиаты **18–20** синтезировали три других арагустерола **7c,e,f**. При этом окисление стероидного олефина **18** до эпоксида **19** провели стереоселективно с помощью гидропероксида *tert*-бутила в присутствии ацетилацетоната ванадия(III).

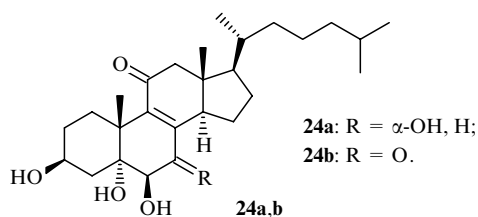
Губка *Spongia officinalis* — источник серии новых 5,6-эпоксистероидов **21a–c** и **22a–c**, выделенных в виде ацетатов и отличающихся друг от друга строением боковых цепей и положением двойной связи в стероидном ядре.¹⁶ Соединение **21a** было выделено также из *Ircinia fasciculata*.⁸



Окисленные в положениях 5 и 6 стероиды неоднократно находили в губках, где они, по-видимому, довольно легко образовывались из Δ^5 -стеринов.¹⁷ Одним из таких недавно открытых стероидов является кетон **23** из *Spirostrella inconstans*.¹⁸



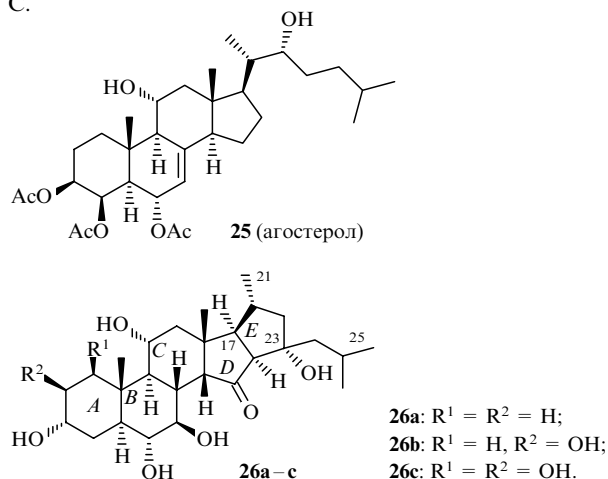
Инкрустастеролы А и В (**24a,b**) из средиземноморской губки *Dysidea incrustans* отличаются от других окисленных стероидов губок наличием редких для морских стероидов $\Delta^{8(9)}$ -7-гидрокси-9-кето- и $\Delta^{8(9)}$ -7,9-дикетофрагментов.



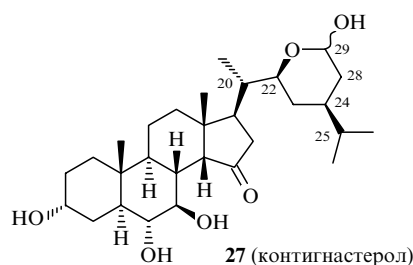
Соединения **24a,b** токсичны для клеток опухолей легкого, почек, а также меланомы.¹⁹ Синтезы этих веществ были осуществлены из легкодоступного холестер-7-енола.²⁰

Так называемый агостерол **25** из *Spongia* sp. отменяет устойчивость клеток карциномы, вызванную повышенной экспрессией мембранных гликопротеинов, к различным

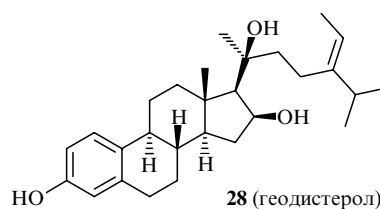
лекарствам.²¹ Ксестобергстеролы А–С (**26a–c**), имеющие пять карбоциклов с *cis*-сочленением циклов C и D, найдены в *Xestospongia bergquistia* и *Ircinia* sp.^{22,23} Дополнительный цикл в этих стероидах образуется, очевидно, путем внутримолекулярной альдольной конденсации невыделенного до сих пор 23-кетопроизводного. Соединения **26a** и **26b** проявляют цитотоксическую активность, а также в малых дозах ингибируют вызванное анти-IgE выделение гистамина тучными клетками. Таким образом, эти соединения представляют значительный интерес в качестве основы для новых антигистаминных препаратов. Их активность тесно связана с сильным ингибированием фосфатидилинозитолфосфолипазы С.



Практически одновременно с ксестобергстеролами был открыт еще один полярный губочный стероид с *cis*-сочленением циклов C и D — контигнастерол (**27**) из *Petrosia contignata*.²⁴ Он также обладает сильным антигистаминным действием, и хотя контигнастерол уступает по активности соединениям **26a** и **26b**, но намного активнее, чем применяемые в клинике антигистаминные препараты, поэтому он изучается фармакологами как перспективное антиаллергическое и антиастматическое средство.

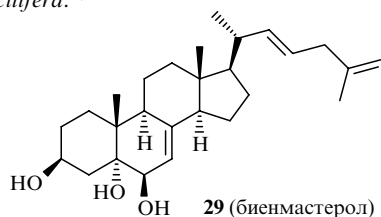


Из экстракта *Geodia* sp. был выделен первый морской стероид с ароматическим циклом A — геодистерол (**28**).²⁵

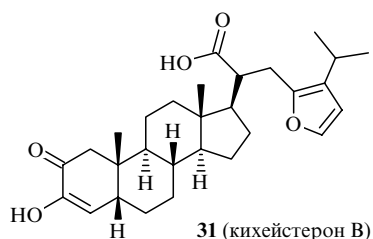
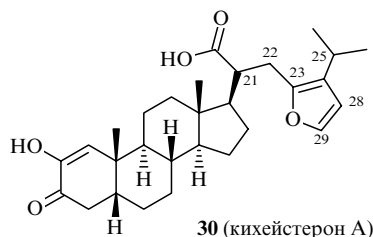


Ранее подобные соединения относили к гормонам, однако в отличие от них геодистерол (**28**) имеет десятиуглеродную боковую цепь, характерную для стероидов. Токсичный для опухолевых клеток L-1210 и KB биенмастерол (**29**) из *Bienertia* sp.²⁶ имеет редкий для природных стероидов 22,25-диеновый фрагмент в боковой цепи. Аналогичный фрагмент ранее

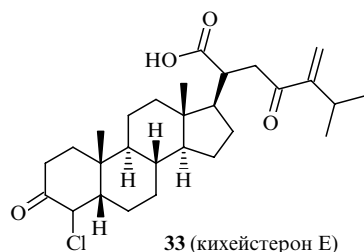
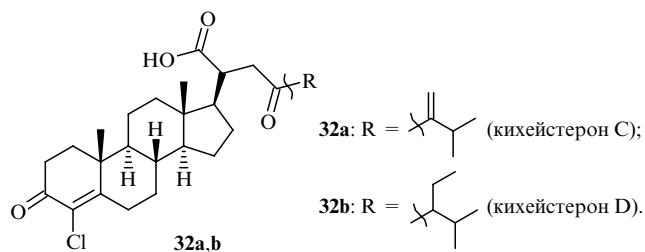
был найден нами в байкалостерине из губки *Baicalospongia bacilifera*.²⁷



Из неидентифицированной гавайской губки, принадлежащей к отряду Poesilosclerida, выделены цитотоксические кихейстероны А и В (соединения 30 и 31), имеющие *цис*-сочлененные циклы А и В, карбоксильную группу в положении 21 и фурановый фрагмент в боковой цепи. В кислой среде они достаточно устойчивы, но в щелочной легко превращаются друг в друга с образованием смеси 1 : 1.²⁸



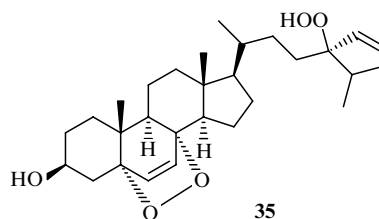
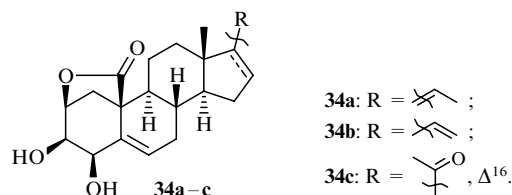
Кихейстероны С–Е (32a,b, 33) были найдены в губке *Strongylacidon* sp. вместе со стероидами 30 и 31. Они содержат атом хлора и относятся к группе чрезвычайно редких галогенированных стероидов.²⁹



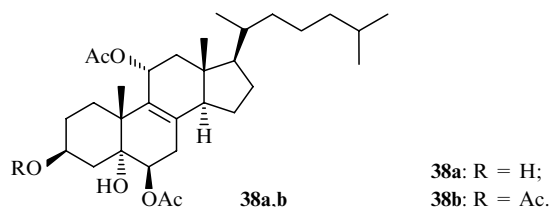
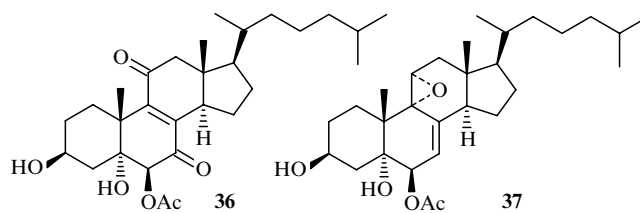
Интересно, что несмотря на широкое распространение бромированных метаболитов в морских организмах до сих пор не выделен ни один бромсодержащий стероид.

Три прегнановых производных 34a–c из *Strongylophora* sp., строение которых установлено с помощью рентгеноструктурного анализа, содержат необычный (19→2)-лактонный цикл.³⁰ Гидропероксиды и родственные им пероксиды

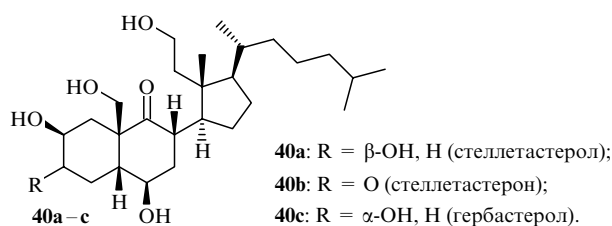
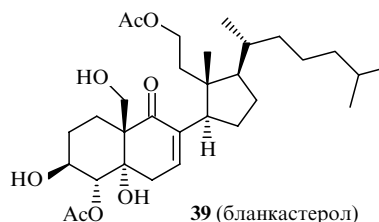
более характерны для стероидов водорослей, однако недавно новый тормозящий обрастание стероид 35 с пероксигруппой был выделен из губки *Lendenfeldia chondrodes*.³¹ Пероксиды, подобные 35, легко образуются при окислении $\Delta^{5,7}$ -стеринов, характерных для грибов, но редко встречающихся в губках.



В губках рода *Dysidea* найдены новые ацетилированные полигидроксистероиды 36, 37, 38a,b³² и родственные им стероиды.³³ Стероид 37 и в меньшей степени стероиды 38a,b способны ингибировать связывание интерлейкина-8 с его рецептором типа А.

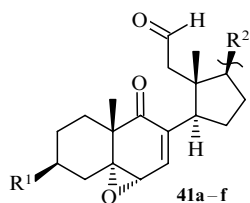


Достаточно часто в губках присутствуют секостероиды. Из них наиболее распространенными являются 9,11-секостероиды, к которым, например, относится бланкастерол (39) — цитотоксический диацетат из североатлантической *Pleraplysilla* sp., ингибирующий развитие различных опухолевых клеток, в частности, устойчивую к лекарствам клеточную культуру MCF-7 рака груди человека.³⁴ Стеллетастерол



(40a), антифунгальный секостероид из *Stelletta* sp., выделенный вместе со стеллетастероном (40b),³⁵ отличается от ранее известного гербастерола (40c) из *Dysidea herbacea* только стереохимией гидроксильной группы при атоме C(3).

Луффастеролы А–С (41a–c) из *Luffariella* sp.³⁶ и близкий к ним секостероид 41d из *Spongia matamata*³⁷ имеют, как и ряд других морских секостероидов, 5,6-эпоксикл. 3-Дезацетиллуффастерол В (41e) и родственное ему соединение 41f выделены из *Spongia agaricina*. Оба соединения проявляют высокую токсичность к опухолевым клеткам.³⁸



41a: R¹ = OAc, R² = (луффастерол А);

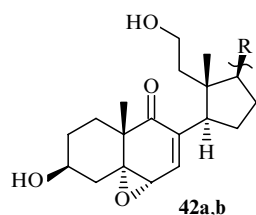
41b: R¹ = OAc, R² = (луффастерол В);

41c: R¹ = OAc, R² = (луффастерол С);

41d: R¹ = OH, R² = ; 41e: R¹ = OH, R² = ;

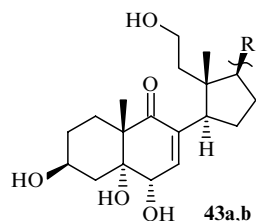
41f: R¹ = OH, R² = .

Секостероиды 42a,b и 43a,b вместе с биогенетически связанными с ними окисленными стеринами 44 и 45 были найдены в средиземноморской губке *Dysidea fragilis*.³⁹



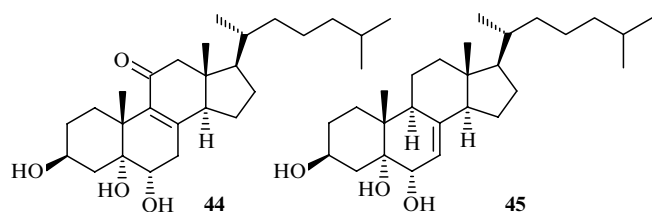
42a: R = ;

42b: R = .

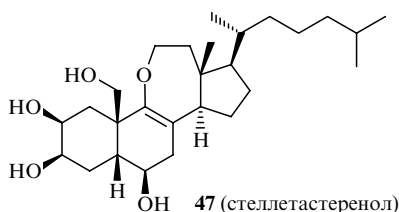
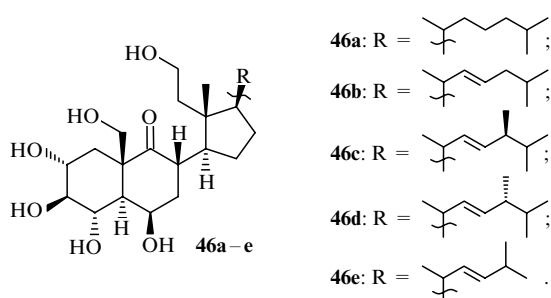


43a: R = ;

43b: R = .

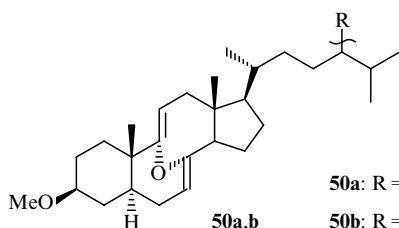
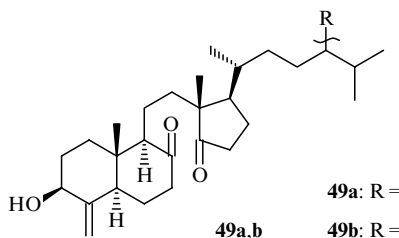
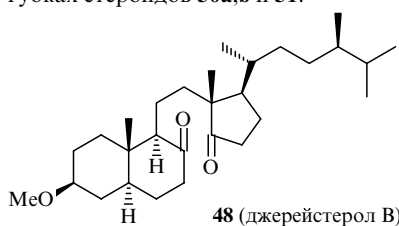


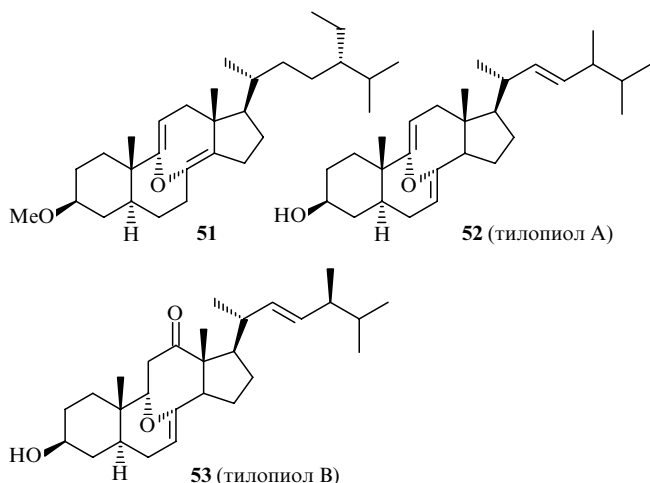
Серия эвриспонгиолов 46a–e, а также эписмерных им 3α-гидрокси-аналогов, проявляющих антигистаминные свойства, выделена из губки *Euryspongia* sp.⁴⁰ Из всех известных до сих пор секостероидов, выделенных из губок, они являются самыми высокоокисленными. Сильное ингибирование этими и некоторыми другими секостероидами выделения гистамина тучными клетками при стимуляции последних анти-IgE показывает, что морские секостероиды могут оказаться перспективными в лечении аллергии и астмы.



Необычный циклизированный 9,11-секостеринный энол — стеллетастеренол (47) из *Euryspongia arenaria* — имеет атом кислорода, внедренный между атомами C(9) и C(11). Было показано, что он проявляет свойства агониста ФАТ (фактора активации тромбоцитов).⁴¹

Помимо достаточно обычных для морских беспозвоночных 9,11-секостероидов, в губках были найдены более редкие группы соединений, включающие 8,14- и 8,9-секосоединения. К первой из них относятся джерейстерол В (48) из *Jereicopsis graphidiophora*⁴² и суиностеролы А и В (49a,b) из *Theonella swinhoe*.⁴³ 8,9-Секостероиды представлены в губках уникальными 8α,9α-эпоксисоединениями: джерейстеролом А (50a) из той же самой *J. graphidiophora*⁴² и его гомологом 50b, выделенным вместе с изомерным Δ⁸⁽¹⁴⁾,9⁽¹¹⁾-стероидом 51 из сенегальской губки *Microscleroderma spirophora*.⁴⁴ В этих соединениях имеются O-метильные группы, редко встречающиеся в природных стероидах. Недавно близкие по структуре соединения — тилопиолы А (52) и В (53) — были найдены в микроскопических грибах *Tilopilus plumbeoviolaceus*.⁴⁵ Эта находка свидетельствует о том, что микроорганизмы могут быть причастны к биосинтезу найденных в губках стероидов 50a,b и 51.



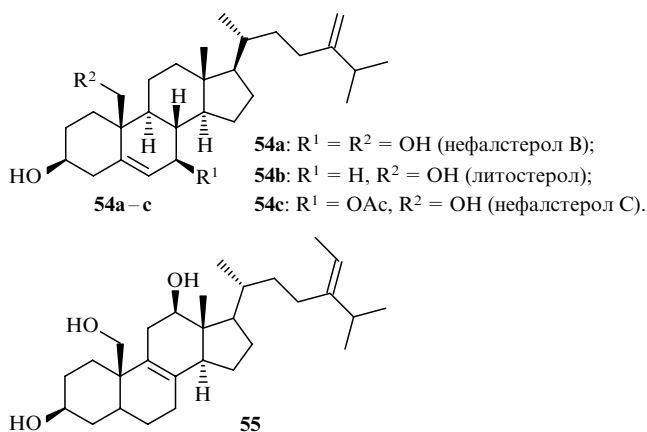


Не исключено, что разнообразие полярных стероидов в губках и уникальные структуры многих из них являются следствием участия в биохимических превращениях исходных стероидов не только клеток самой губки, но и микробных эндосимбионтов, количество которых в некоторых видах губок может быть сопоставимо с количеством клеток хозяина, однако для каждого конкретного случая это предположение нуждается в тщательных экспериментальных доказательствах.

Хотя до сих пор из губок, симбионтных бактерий, грибов или микроводорослей не было выделено ни одного фермента, окисляющего стероиды, очевидно, что эти ферменты отличаются от аналогичных ферментов высших животных и наземных микроорганизмов теми сайтами в стероидных системах, которые ими окисляются. В частности, в губках найдены разнообразные секостероиды, подобных которым не было найдено у наземных животных.

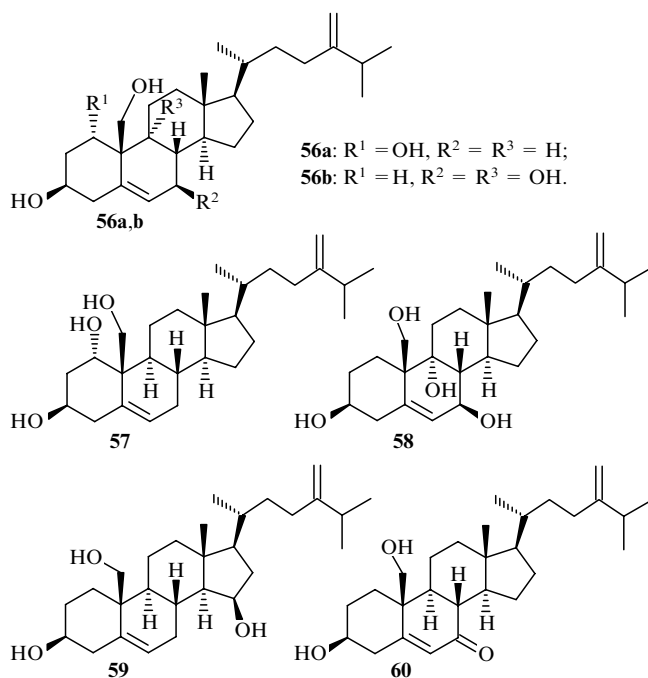
3. Полигидроксистероиды из кишечнорастворимых

Кишечнорастворимые, в особенности восьмилучевые кораллы — альционии (мягкие кораллы) и горгонии, — являются еще более богатым источником полигидроксистероидов, чем губки. В этих морских беспозвоночных еще в 1970–1980-е годы было найдено много полигидроксистероидов и секостероидов. В последнее время список таких соединений значительно расширился. Нефалстерол В (54a), найденный в *Nephthea erecta*,⁴⁶ *N. chabroli*⁴⁷ и вместе с $\Delta^{8(9)}$ -триолом 55 в *Litophyton arboreum*,⁴⁸ а также родственные ему литостерол (54b) и нефалстерол С (54c) характерны для альционарий рода *Nephthea*. Соединения 54b,c проявляют

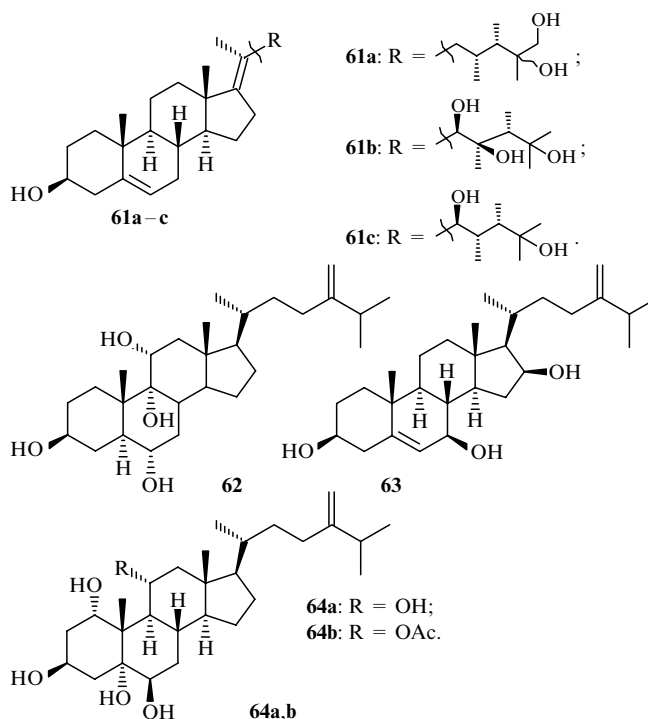


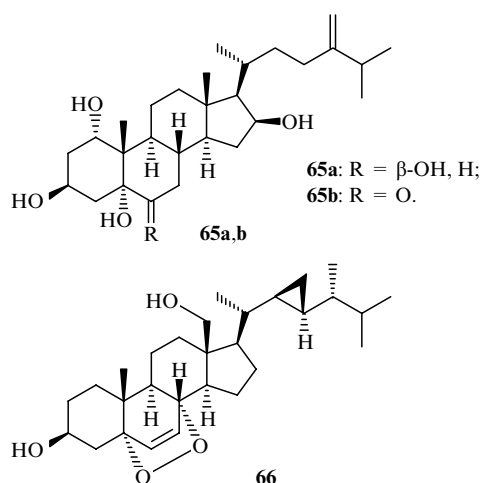
сильные антимикробные свойства, ингибируя туберкулезную бактерию *Mycobacterium tuberculosis* на 90 и 96% в концентрациях 3.13 и 12.5 мкг·мл⁻¹ соответственно. Нефалстерол В (54a) проявляет более слабую антитуберкулезную активность.⁴⁹

Недавно описаны новые стероиды этой серии: полиолы 56a,b, триол 57 и тетраол 58 из *Nephthea chabroli*.⁴⁷ Близкие по строению триол 59 и кетодиол 60 были выделены из собранной у берегов Тайваня *Nephthea erecta*.⁴⁶



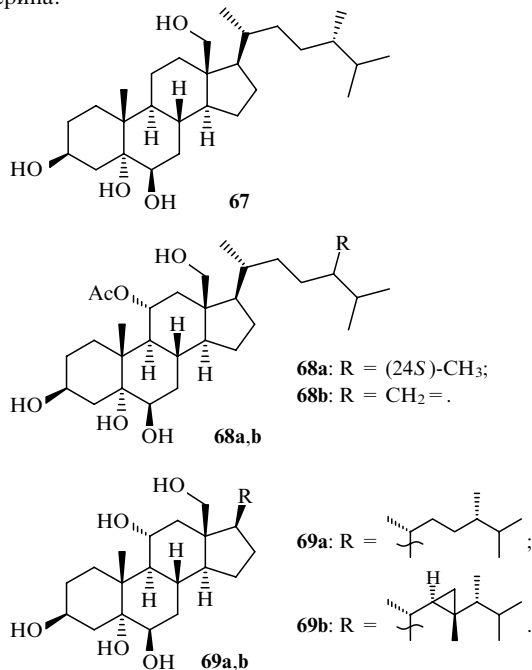
Триолы 61a,c и тетраол 61b из *Sinularia mayi* имеют несколько гидроксильных групп в боковой цепи.⁵⁰ В *S. hirta* найден новый стероидный полиол 62, окисленный по атомам C(3), C(6), C(9) и C(11).⁵¹ Из экстрактов *S. gibbrosa* выделен стероидный триол 63 и соответствующие гликозиды,⁵² а из *S. dissecta* — новый пентаол 64a и его ацетат 64b.⁵³ Пентаол





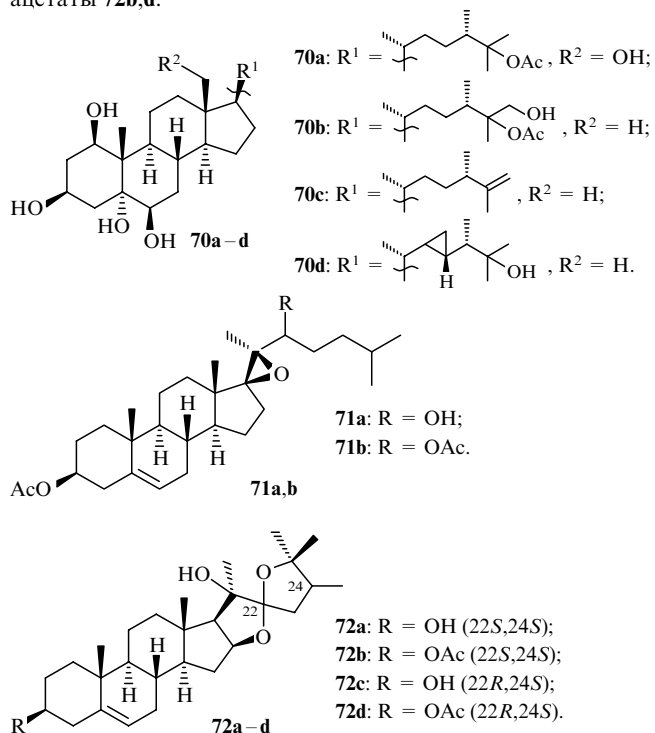
65a и кетон **65b**, выделенные соответственно из *Simularia* sp.⁵⁴ и *S. microclavulata*,⁵⁵ содержат атомы кислорода в одних и тех же положениях, а именно при атомах C(1), C(3), C(5), C(6) и C(16). Стероидный пероксид **66** из *Simularia* sp.⁵⁶ оказался высокотоксичным для опухолевых клеток (ИК₅₀ в интервале 0.4–2.7 мкг·мл⁻¹). Он был выделен вместе с прегненолоном, ранее найденным в губке *Haliclona rubens*.⁵⁷ Удалось определить стереохимию асимметрических центров C(22), C(23) и C(24) в пероксиде **66** сравнением его спектров со спектрами ряда синтетических модельных соединений.

В мягких кораллах рода *Lobophyton* найдено несколько новых полярных стероидов. Например, из *L. crassum* выделен тетраол **67**,⁵⁸ а из *L. cf. pauciflorum* — два моноацетата **68a,b**.⁵⁹ Эти стероиды содержат 5 α ,6 β -диольный фрагмент. Такой же фрагмент содержится и в окисленных стероидах мягких кораллов рода *Sarcophyton*. Например, саркоальдестерол В (**69a**) представляет собой дезацетилованное производное стероида **68a**. Он выделен из окинавского *Sarcophyton* sp. вместе с саркоальдестеролом А (**69b**), имеющим боковую цепь, как у известного стерина кишечнорастворимых — горго-стерина.⁶⁰

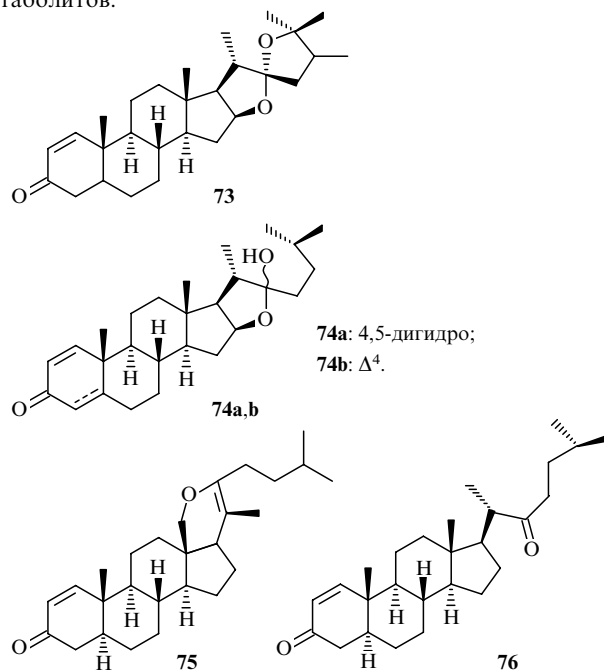


Более окисленными являются стероиды **70a–d** из мягкого коралла *S. subviride*, собранного у Андаманских островов. Некоторые из них содержат характерную для полярных

стероидов, выделенных из кишечнорастворимых, ацетатную группу при атоме C(25).⁶¹ Из экстрактов *S. crassocaule* получены два новых полярных стероида **71a,b** с уникальным 17,20-эпоксифрагментом, два различающихся стереохимией у атома C(22) производных гиппуриновой серии **72a,c** (гиппурин — известный полярный стероид кишечнорастворимых) и их ацетаты **72b,d**.⁶²

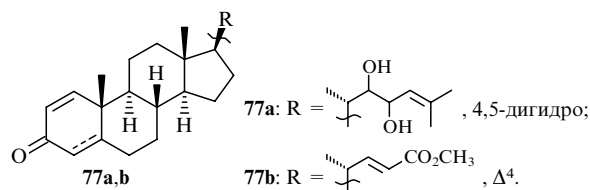


В мягком коралле *Alcyonium gracilum* Шин и сотр.⁶³ нашли серию полярных стероидов, включая близкое к гиппурину соединение **73**, а также производные **74a,b**, **75** и **76**, причем последний стероид, по-видимому, является биосинтетическим предшественником всей этой группы вторичных метаболитов.

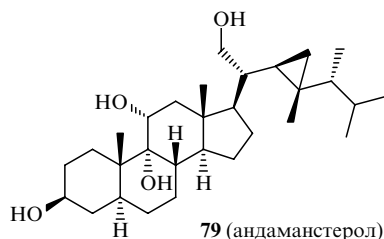
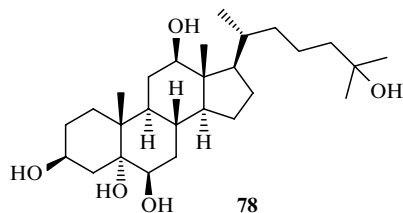


Еще один вид того же самого рода *Alcyonium gracilum* (исследована его смесь с *Dendronephthea* sp.) содержит близ-

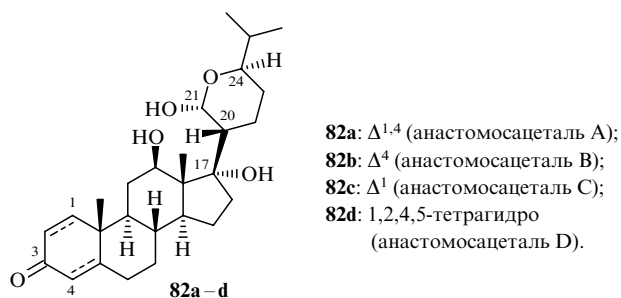
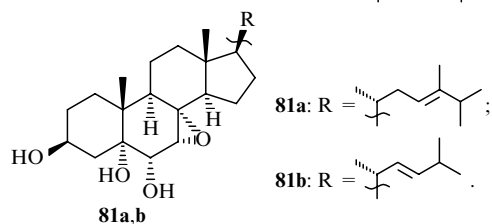
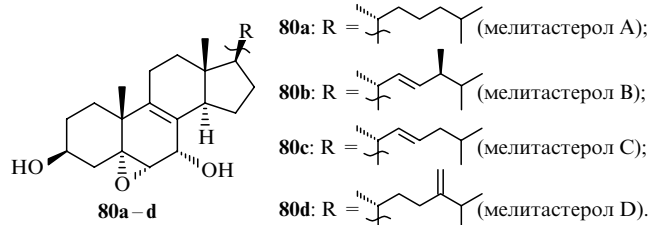
кие стероиды **77a,b**,⁶⁴ которые токсичны для личинок усо-
ногих раков *Balanus amphitrite* ($LD_{100} = 100 \text{ мкг} \cdot \text{мл}^{-1}$).



Стероидный пентаол **78** вместе с серией известных ранее стероидов найден в мягком коралле *Sclerophyllum* sp.,⁶⁵ а в другом сборе неидентифицированного вида того же рода обнаружен названный по месту сбора (Андаманские острова) андаманстерол (**79**)⁶⁶ с гидроксильными группами в положениях 9 и 11. Такое окисление может предшествовать образованию широко распространенных в морских беспозвоночных 9,11-секостероидов. Интересной особенностью андаманстерола (**79**) является наличие гидроксильной группы у атома C(21), нехарактерное для полярных стероидов кишечнорастворимых, но обычное в стероидах некоторых иглокожих, а именно в метаболитах офиур.

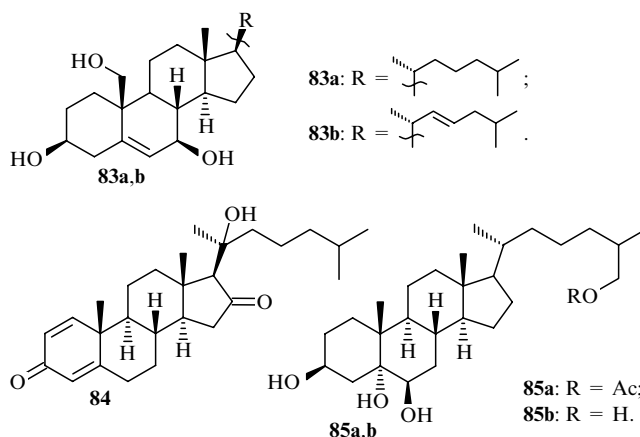


Горгониевые кораллы характеризуются значительным разнообразием окисленных стероидов, содержащих от 2–3 до 5–6 атомов кислорода. Так, в *Melithaea ocracea* найдены мелитастеролы A–D (**80a–d**) с 5,6-эпоксидным циклом и дополнительной OH-группой в положении 7.⁶⁷ Мелитастерол A (**80a**) недавно был синтезирован.⁶⁸ Имеется эпоксидный цикл и в стероидах **81a,b** из *Acabaria undulata*, однако он занимает положения 7, 8.⁶⁹ В анастомосацеталах A–D (**82a–d**) из

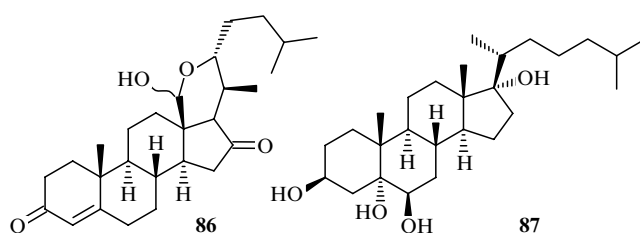


Euplexaura anastomosans, собранной у берегов Кореи, имеются атомы кислорода в положениях 17, 21 и 24.⁷⁰

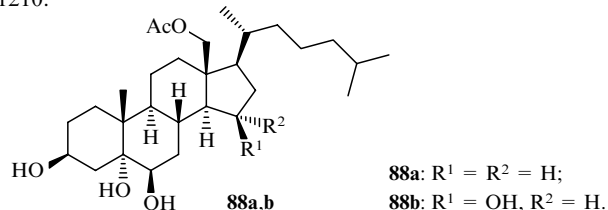
Так называемый черный коралл *Anthipathes subpina* (отряд Antipatharia) содержит стероидные триолы **83a,b** и дикетон **84**, токсичные для ракообразных.⁷¹ Моноацетат тетраола **85a** и соответствующий ему тетраол **85b** были выделены из *Telesto viisei*.⁷²



Обладающий антимикробными, антивирусными и противоопухолевыми свойствами стероидный полуацеталь **86** был выделен из горгонии *Ctenocella* sp.⁷³ Пунацин (**87**) из горгонии *Lophogorgia punicea*, обитающей у берегов Бразилии, имеет гидроксильную группу при атоме C(17), редко встречающуюся в стероидах кишечнорастворимых.⁷⁴

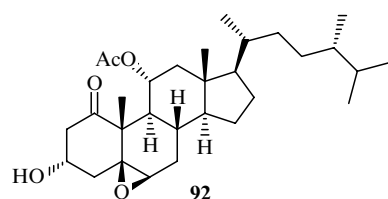
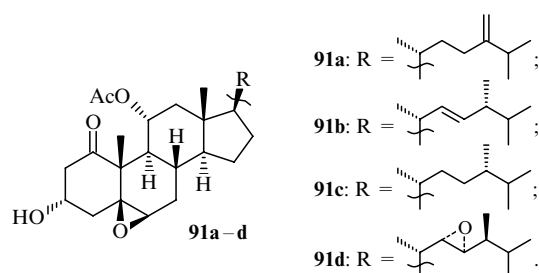
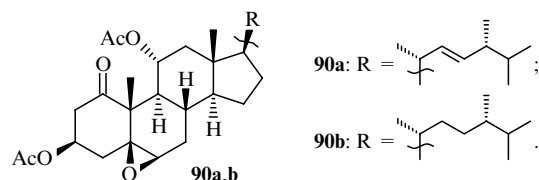
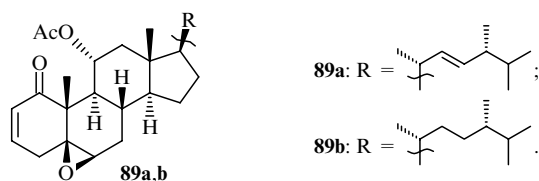


Полигидроксилированные стероиды **88a,b** из восьмилучевого коралла *Dendronephthea gigantea*⁷⁵ проявляли умеренную цитотоксичность в отношении опухолевых клеток L-1210.

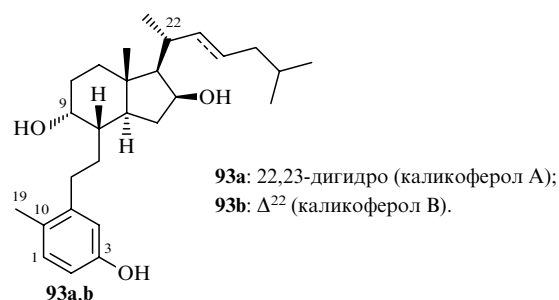


Из окинавской *Clavularia viridis* получена серия окисленных в положениях 1, 5, 6 и 11 стероидов **89a,b**, **90a,b**, **91a–d** и **92**,⁷⁶ причем соединения **89a,b** по строению полициклической части близки к витанолидам — метаболитам

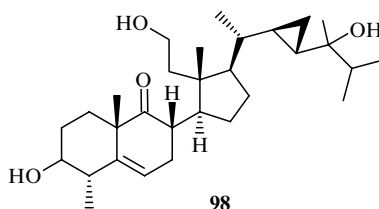
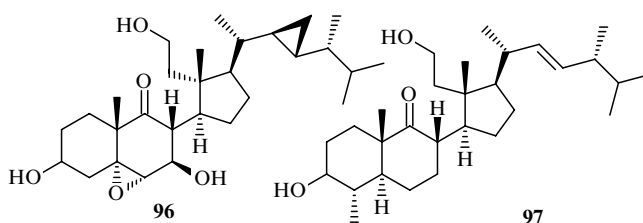
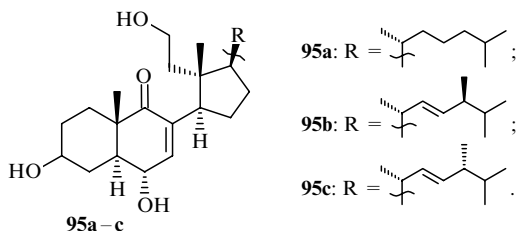
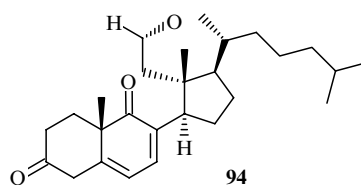
высших наземных растений — и проявляют цитотоксические свойства.



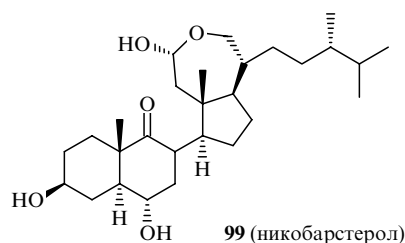
Секостероиды — достаточно обычные метаболиты восьмилучевых кораллов. В горгонии *Caligorgia* sp., собранной у берегов Японии, были найдены токсичные для креветок 9,10-секостероиды — каликоферолы А и В (93a,b).⁷⁷ Недавно из горгонии *Muricella* sp. выделили серию новых каликоферолов, отличающихся от 93a,b деталями строения и проявляющих высокую цитотоксичность к опухолевым клеткам. Они ингибировали также активность фосфолипазы A_2 .⁷⁸



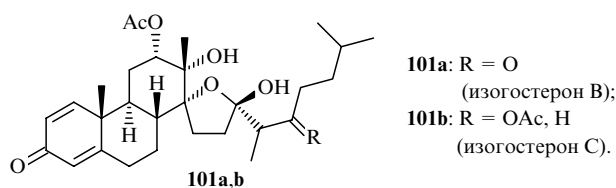
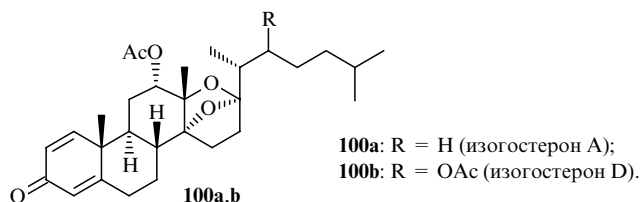
Однако намного более распространены в мягких и горгониевых кораллах 9,11-секостероиды. Из последних находок следует упомянуть дикетальдегид 94 из *Subergorgia suberosa*, собранной у берегов Индии;⁷⁹ стероиды 95a–c из того же вида, собранного у Коморских островов;⁸⁰ эпоксид 96 из индонезийской *Lobophytum* sp.;⁸¹ 4 α -метилсекостероиды 97 и 98 из *Pseudopterogorgia* sp.,⁸² обладающие умеренной ингибирующей активностью в отношении протеинкиназы С, противовоспалительными и цитотоксическими свойствами.



Необычный полуацеталь 99 из *Sclerophytum* sp. был назван по месту сбора никобарстеролом (от Никобарских островов в Индийском океане).⁶⁶

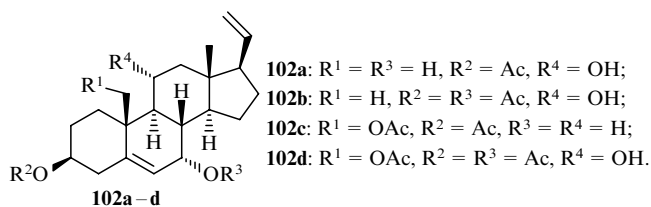


В результате поиска веществ, препятствующих обрастанию днищ судов и подводных сооружений, группой Фузетани⁸³ из *Dendronephthya* sp. были выделены четыре новых беспрецедентных 13,17-секостероида 100a,b, 101a,b (изогостероны А–D). Как антиобрастатели, они были значительно активнее стероидов 77a,b, и ингибировали оседание личинок

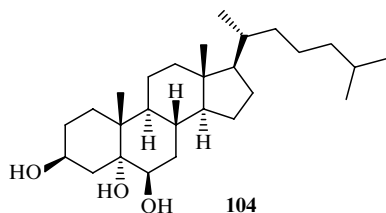


усоногого рака *Balanus amphitrite* в концентрации приблизительно 2 мкг·мл⁻¹ (см.⁸³).

Оксисленные стероиды с прегнановым скелетом неоднократно находили в кишечнорастворимых, в частности, в последнее время в южно-африканской *Pieterfaura inilobata* были обнаружены ацетилированные прегнаны **102a–d** и **103**.⁸⁴



К редким случаям следует отнести обнаружение полярных стероидов в морских перьях (отряд Pennatulaceae). Так, из *Pteroides esperi* был выделен⁸⁵ триол **104** — простейший окисленный стероид, образующийся при окислении холестерина по 5(6)-двойной связи.



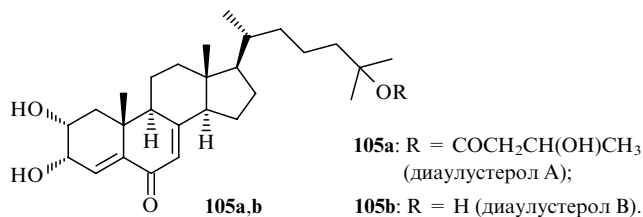
В заключение можно отметить, что наиболее часто в кишечнорастворимых гидроксированию подвергаются положения 3, 5, 6, 22 и 25, реже — 1, 2, 11, 16 и др. Широко распространены стероиды с ангулярными гидроксиметильными группами; причем особенно часто окисленной оказывается метильная группа в положении 19. В этих животных стеринах могут окисляться и до прегнановых производных. Из секостероидов здесь, как и в губках, распространены 9,11-секосоединения. Интересно, что полярные стероиды редко встречаются в иных таксонах, входящих в тип Coelenterata (кишечнополостные), кроме восьмилучевых кораллов.

4. Полигидроксированные стероиды из моллюсков

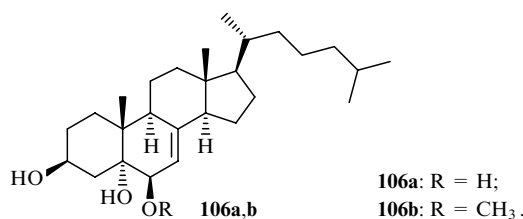
В моллюсках довольно редко находят полярные стероиды, причем обычно эти соединения имеют в них экзогенное происхождение, т.е. поступают с пищей и накапливаются в неизменном или модифицированном виде. В большинстве случаев накапливаемые моллюсками стероиды выполняют роль защитных соединений.

Например, в голожаберном моллюске *Diaula sandiegensis* найдены диаулустеролы А и В (**105a,b**) — необычные 2α,3α-дигидроксизамещенные кросс-сопряженные кетоны, один из которых имеет гидроксипутратный заместитель в боковой цепи.⁸⁶ Недавно в опытах *in vivo* с использованием [1,2-¹³C]-ацетата в качестве биосинтетического предшественника было показано, что стероид **105a** не биосинтезируется в этих моллюсках, но модифицируется присоединением заместителя к гидроксильной группе при атоме С(25), причем сам этот заместитель биосинтезируется в моллюсках из ацетата.⁸⁷

Следует отметить, что голожаберные моллюски лишены раковины и других механических средств защиты и часто накапливают токсичные и детергентные метаболиты из губок, которыми обычно питаются.

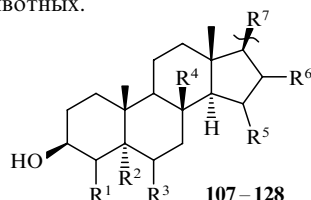


Из эмбрионов моллюска *Aplysia juliana* получены широко распространенный в губках триол **106a** и его 6-О-метильное производное **106b**.⁸⁸



5. Полигидроксистероиды иглокожих

Иглокожие, а именно морские звезды, являются источником наиболее окисленных стероидов. Начиная с 1974 г. в них найдено большое число полигидроксипроизводных. В последнее время было выделено более 20 новых соединений **107–128**^{89–95} (табл. 1). Чаще всего в стероидах морских звезд встречаются гидроксильные группы в положениях 3β, 6α или 6β, 8β, 15α или 15β, 16β, 26. Реже выделяют полигидроксистероиды с гидроксильными группами в положениях 4α или 4β, 7α, 14α, 24, 28 и 29. Некоторые полярные стероиды морских звезд содержат по 8–9 гидроксильных групп, хотя соответствующие пента- и гексаолы более обычны для этих животных.



Иногда в этих метаболитах морских звезд присутствуют и другие функциональные группы или имеются другие структурные особенности. Например, пентаол **129** из *Luidia clathrata*,⁹²

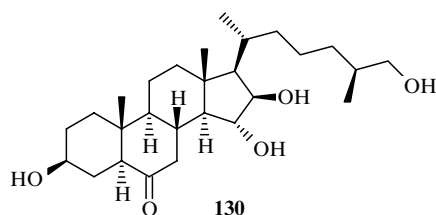
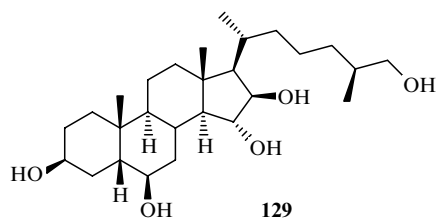
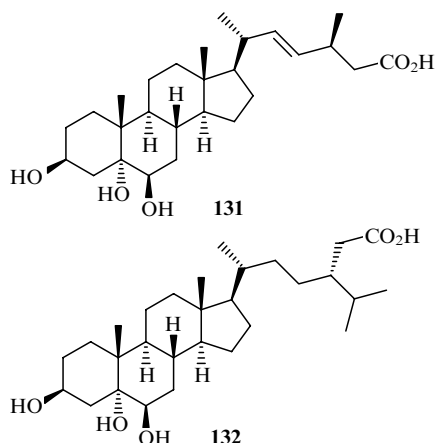


Таблица 1. Структуры полигидроксистероидов, выделенных из морских звезд.

Соединение	Тип ненасыщенности	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Боковая цепь (R ⁷)	Биологический источник	Ссылки
107	—	H	H	α -OH	H	β -OH	β -OH		<i>Ceramaster patagonicus</i>	89
108	$\Delta^{8(14)}$	H	H	α -OH	H	β -OH	H		<i>Acodontaster conspicuus</i>	90
109	$\Delta^{8(14)}$	H	H	α -OH	H	β -OH	H		<i>Acodontaster conspicuus</i>	90
110	—	H	H	α -OH	OH	α -OH	H		<i>Ceramaster patagonicus</i>	89
111	—	H	H	β -OH	H	α -OH	β -OH		<i>Echinasteridae</i> gen. sp.	91
112	—	H	H	β -OH	H	α -OH	β -OH		<i>Echinasteridae</i> gen. sp.	91
113	—	H	H	β -OH	H	α -OH	β -OH		<i>Echinasteridae</i> gen. sp.	91
114	—	H	H	β -OH	H	α -OH	β -OH		<i>Echinasteridae</i> gen. sp.	91
115	—	H	H	β -OH	H	α -OH	β -OH		<i>Echinasteridae</i> gen. sp.	91
116	—	H	H	β -OH	OH	α -OH	β -OH		<i>Echinasteridae</i> gen. sp.	91
117	—	H	H	β -OH	OH	α -OH	β -OH		<i>Echinasteridae</i> gen. sp.	91
118	—	H	H	β -OH	OH	α -OH	β -OH		<i>Echinasteridae</i> gen. sp.	91
119	—	H	H	β -OH	OH	α -OH	β -OH		<i>Echinasteridae</i> gen. sp.	91
120	—	H	H	β -OH	OH	α -OH	β -OH		<i>Echinasteridae</i> gen. sp.	91
121	—	H	H	β -OH	OH	α -OH	H		<i>Echinasteridae</i> gen. sp.	91
122	—	β -OH	H	α -OH	OH	β -OH	H		<i>Echinasteridae</i> gen. sp.	91
123	—	β -OH	H	α -OH	OH	β -OH	H		<i>Acodontaster conspicuus</i>	90
124	—	β -OH	H	α -OH	OH	β -OH	β -OH		<i>Acodontaster conspicuus</i>	90
125	—	β -OH	H	β -OH	OH	β -OH	H		<i>Henricia derjugini</i>	93
126	—	H	α -OH	β -OH	H	α -OH	β -OH		<i>Ctenodiscus crispatus</i>	94
127	—	H	α -OH	β -OH	H	α -OH	β -OH		<i>Ctenodiscus crispatus</i>	94
128	—	H	α -OH	β -OH	H	α -OH	β -OH		<i>Luidiaster dawsoni</i>	95



в отличие от других полярных стероидов этой серии, является 5 β -холестановым производным. В соединении **130** из *Echinasteridae* gen. sp. одна из гидроксильных групп окислена до кетонной,⁹¹ а в стероидах **131** и **132** из *Muxoderma platyacanthus* имеются карбоксильные группы в боковых цепях.⁹⁶

Недавнее изучение распространения полигидроксисоединений по органам и компонентам тела морских звезд⁹⁷ позволило сделать некоторые предположения о биологической роли этих веществ. Так как они были найдены только в органах пищеварения и ввиду того, что эти вещества сольбилизируют липидные суспензии подобно желчным кислотам, можно предположить, что некоторые полигидроксистероиды и родственные им моно- и биозиды играют в морских звездах такую же роль, как желчные кислоты и желчные спирты в позвоночных.

Некоторые полигидроксистероиды морских звезд проявляли антимикробное действие в отношении грамположительной бактерии *Staphylococcus aureus*, но не ингибировали грамотрицательную бактерию *Escherichia coli*, а для серии окта- и нонаолов с гидроксильными функциями в положениях 4, 7 и 8 установлена значительная цитотоксическая активность для клеток лимфомы человека JURCAT.⁹⁸

Интересно, что у животных из других классов иглокожих полигидроксистероиды не являются обычными метаболитами. Только в офиурах были найдены родственные сульфатированные полиолы, а в голотуриях и морских ежах полярные стероиды пока не обнаружены. Недавно стероидные 3 β ,5 α ,6 β -триолы Δ^7 -серии были найдены в одном из видов морских лилий (класс Crinoidea).⁹⁹

Не все группы морских беспозвоночных богаты полигидроксистероидами. Так, эти соединения не характерны для мшанок и асцидий, а в ракообразных они представлены в основном экистероидами, которые в настоящем обзоре не рассматриваются. В губках, кишечнотолстых и иглокожих их распространение ограничено только отдельными отрядами, самое большее — отдельными классами этих типов животных. Тем не менее разнообразие морских полигидроксистероидов является впечатляющим. Возможно, оно отражает тот интенсивный эволюционный поиск, который характерен для таксонов, стоящих у основания стволов филогенетических древ. В самом деле, кишечнотолстые и губки, по-видимому, являются самыми древними из доживших до настоящего времени типов животных.

Биологические функции окисленных стероидов производных и родственных им прегнанных и других стероидов в позвоночных и в морских беспозвоночных не одинаковы. Если в первых они в основном являются гормонами и в качестве желчных кислот участвуют в процессе пищеварения, то в губках и кишечнотолстых они чаще всего выполняют защитные функции, отпугивая хищников, ингибируя развитие патогенных микроорганизмов, предохраняя продуценты

от обрастания водорослями, усоногими раками, моллюсками и др.

Интересно, что в некоторых примитивных морских беспозвоночных осуществляются такие биохимические трансформации стероидного материала, которые как счастливые находки природы повторяются и в других типах организмов и приобретают важное значение в более продвинутых таксонах животных и в высших растениях. Например, выше указывалось на присутствие в губках и кишечнотолстых прегненолона — биосинтетического предшественника стероидных гормонов. Соединения спироановой серии, аналогичные агликонам стероидных сапонинов высших растений, многократно находили в кишечнотолстых и некоторых других морских беспозвоночных. В мягких кораллах *Minabea* sp.¹⁰⁰ были найдены C₂₈-стероидные лактоны почти идентичные по строению некоторым витанолидам — метаболитам наземных растений семейства пасленовых (Solanaceae). Эти отдаленные биохимические параллелизмы, по-видимому, указывают на некоторую степень детерминированности эволюции биохимических процессов вторичного обмена в различных группах живых организмов.

III. Стероидные сульфаты

Сульфатированные соединения широко распространены в морских организмах. Они найдены в микро- и макроводорослях, в морских беспозвоночных (губках, иглокожих, моллюсках), а также в полухордовых и рыбах. Сульфатирование является важнейшим направлением биосинтетических превращений, осуществляемых в морской биоте. Это неудивительно, поскольку сера (в виде сульфат-иона) — четвертый по распространенности элемент в морской воде после хлора, натрия и магния. Введение сульфатной группы увеличивает растворимость морских природных соединений, делает их бифильными, что особенно важно для проявления ими детергентного и токсического действия и участия в качестве сигналов в меж- и внутривидовых отношениях. При этом наличие сульфатных групп обеспечивает хороший транспорт соответствующих веществ в воде, а наличие гидрофобных фрагментов в их молекулах облегчает связывание с гидрофобными рецепторами реципиентов.

В макроводорослях и в некоторых типах микроводорослей сульфатированными соединениями в большинстве случаев являются полисахариды, а в морских животных — низкомолекулярные биорегуляторы. Найдено более 500 сульфатированных вторичных метаболитов, имеющих различную химическую природу (терпеноиды, каротиноиды, стероиды, алкалоиды, ароматические метаболиты и др.).¹⁰¹

Сульфатированные стероиды — одна из самых многочисленных групп таких соединений. Они выделены главным образом из животных, относящихся к двум большим типам морских беспозвоночных: иглокожих (Echinodermata) и губкам (Porifera), хотя известны отдельные случаи обнаружения сульфатированных стероидов и в других морских организмах. Биологические функции соединений этой группы остаются мало изученными, однако не вызывает сомнений, что наименее полярные из них являются важными мембранными компонентами, а другие — во многих случаях используются в химической защите от хищников и микроорганизмов.

1. Сульфаты стероидов

Наиболее простыми по строению сульфатированными стероидами являются сульфаты стероидов. В иглокожих эти соединения — обычные метаболиты, содержание которых в морских звездах (Asteroidea), голотуриях (Holothurioidae), змеехвостках (Ophiuroidea) и морских лилиях (Crinoidea) может достигать 4–5 мг на 1 г сухой ткани, а в морских

ежах (Echinoidea) — несколько меньше.¹ Сульфат холестерина **133a**, как правило, является преобладающим компонентом таких фракций. Вместе с ним в этих фракциях всегда присутствуют сульфаты других Δ^5 -стеринов. Токсичные виды голотурий и морских звезд наряду с сульфатами Δ^5 -серии содержат также небольшие количества сульфатированных станолов и сульфатов Δ^7 -стеринов. Например, в дальневосточной голотурии *Eupentacta* (= *Cucumaria*) *fraudatrix* идентифицированы полярные стероиды **133a–j**, **134a–i** и **135a–k**. Кроме того, в этой же голотурии найдены следовые количества сульфатов 14α -метил- $\Delta^{9(11)}$ -стеринов **136a,b**, а также сульфатов тритерпеноидов **137** и **138**.¹⁰² Таким образом, в *E. fraudatrix* сульфатированию подвергаются практически все свободные стерины, но в различной степени. Особенно эффективно сульфатируются Δ^5 -стерины (прежде всего холестерин), которые поступают в это животное с пищей. В отличие от сульфатов, свободные стерины Δ^5 -ряда содержатся в токсичных голотуриях только в небольших количествах; они трансформируются не только в сульфаты, но и в станолы, и в Δ^7 -стерины. Станолы и Δ^7 -стерины, наоборот, преобладают во фракциях свободных стеринов, но сульфатируются только в незначительной степени. Эти особенности стероидного метаболизма в голотуриях и морских звездах объясняются присутствием в них токсичных гликозидов, взаимодействующих с мембранным холестерином и другими Δ^5 -стеринами с образованием пор в мембранах. Вот почему холестерин и его гомологи токсичны для клеток самих голотурий, и замена их в мембранах на $\Delta^{9(11)}$ - и

Δ^7 -стерины и станолы, а также сульфаты типа **133**, которые в меньшей степени способны к комплексообразованию с токсинами самих голотурий, предохраняет клетки этих животных от действия на них собственных гликозидов.¹⁰³

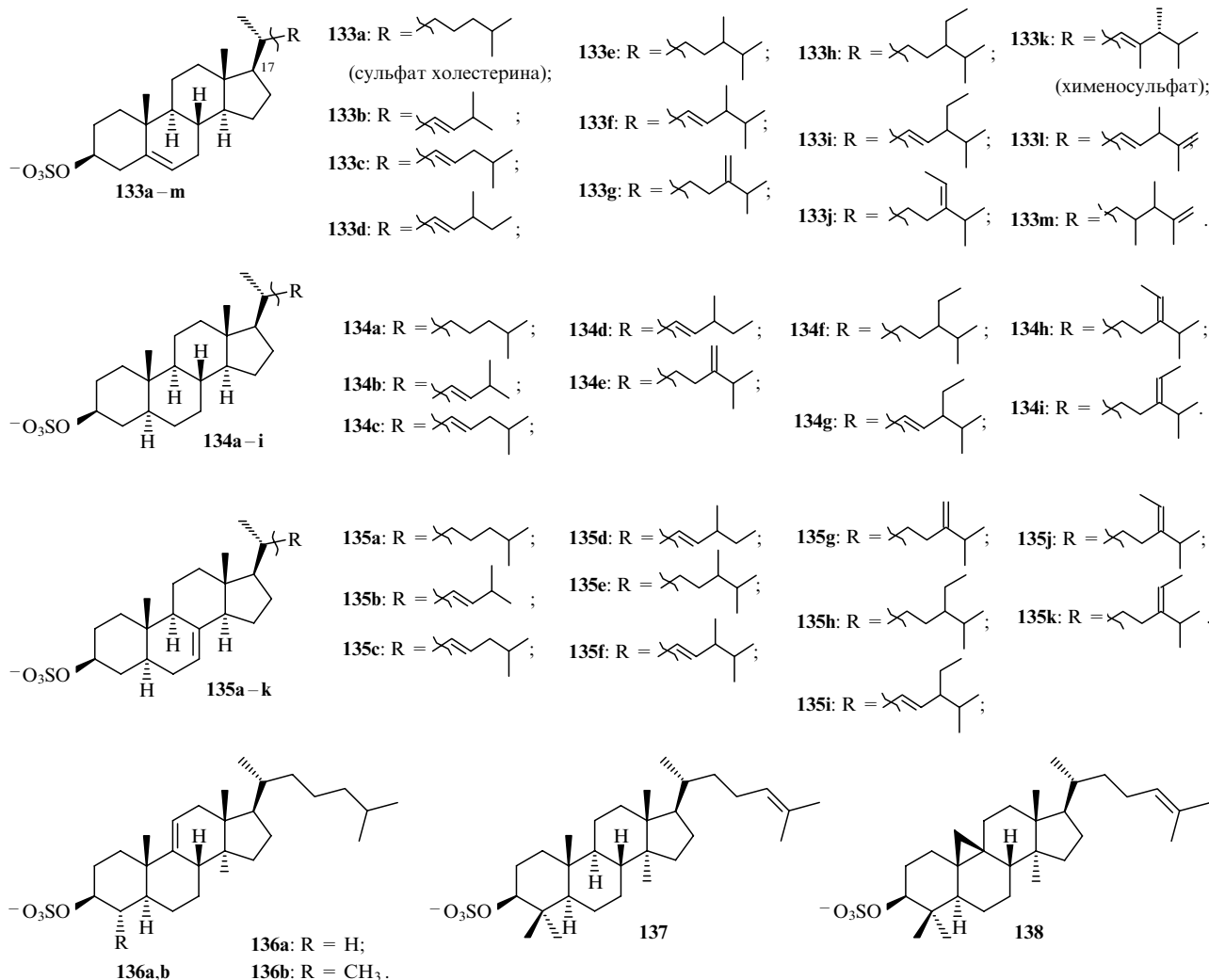
Можно считать, что сульфатирование свободного холестерина в иглокожих — результат адаптации этих животных к действию собственных мембранолитических токсинов, а сами сульфаты стеринов — мембранопротекторы, защищающие клетки от действия этих токсинов.

Недавно индийские и итальянские ученые выделили еще два новых сульфатированных стерина **133l,m** из тропической голотурии *Holothuria* sp.¹⁰⁴

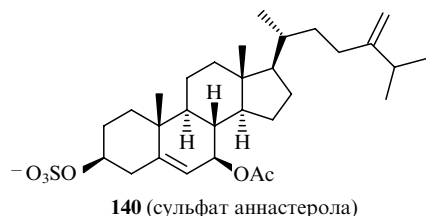
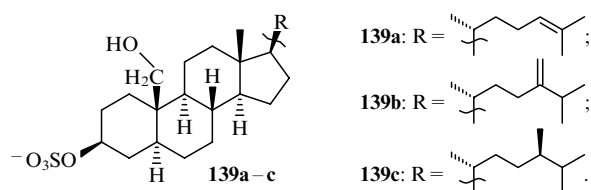
Сульфаты стеринов найдены не только в иглокожих, но и в некоторых других морских организмах. Например, в диатомовой микроводоросли *Nitzschia alba* еще 35 лет назад был найден сульфат 24-метилхлестерина **133g**,¹⁰⁵ а в гаптофитовой микроводоросли *Hymenomonas* sp. — так называемый хименосульфат **133k**, имеющий такую же необычную боковую цепь, как и некоторые свободные стерины микроводорослей — динофлагеллат.¹⁰⁶

2. Моносульфаты полигидроксистероидов

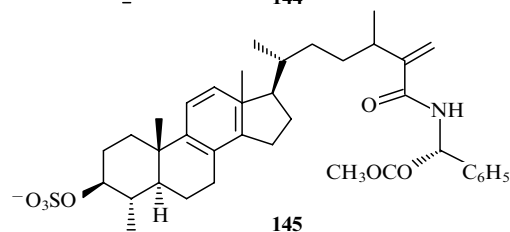
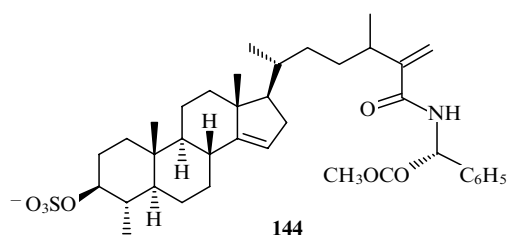
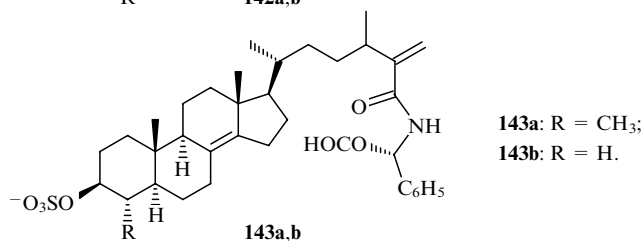
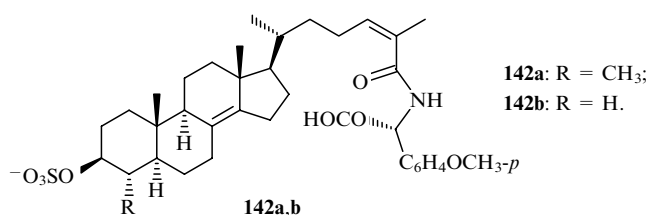
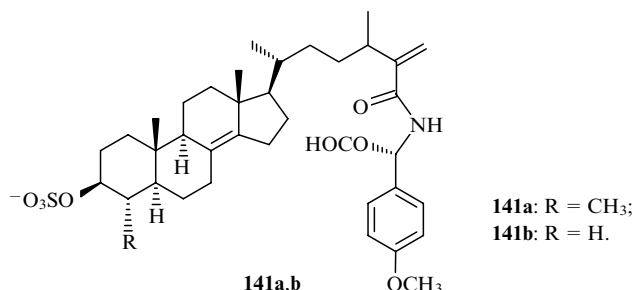
Моносульфаты полигидроксистероидов из губок и иглокожих имеют сульфатную группу либо в 3β -, либо в другом положении. Так, из губки *Toxadocia zumi* выделены соединения **139a–c**, имеющие дополнительную гидроксильную группу при атоме C(19).¹⁰⁷ Новый моносulfат, ингиби-



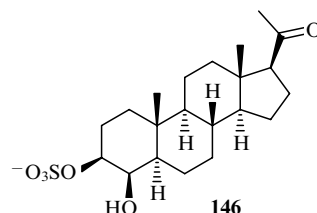
рующий β -1,3-глюканазу, — сульфат аннастерола (**140**) — выделен из тихоокеанской глубоководной губки *Poecilastra laminaris* в нашей лаборатории.¹⁰⁸



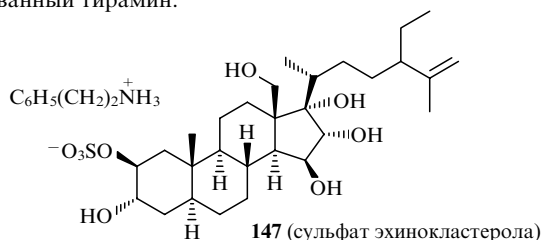
Необычный стероид — полимастиамид А (**141a**) — был выделен из губки *Polymastia boletiformis*, собранной у берегов Норвегии.¹⁰⁹ Он является амидом редкой аминокислоты — *n*-метоксифенилглицина, а его стероидный фрагмент представляет собой $\Delta^{8(14)}$ -производное, метилированное в положении 4. Ранее 4 α -метил- $\Delta^{8(14)}$ -стерины были найдены в некоторых архебактериях рода *Methylococcus*. Это дает основание предполагать участие в биосинтезе соединения **141a** симбионтных бактерий, поскольку архебактерии были идентифицированы недавно в качестве симбионтов ряда губок. Полимастиамиды В–F (**141b**, **142a,b**, **143a,b**) из этой же губки близки по строению к полимастиамиду А (**141a**). При их обработке $\text{CH}_3\text{OH}/\text{HCl}$ происходят миграция двойной связи и ароматизация цикла С, в результате чего образуются артефактные продукты **144** и **145**.¹¹⁰



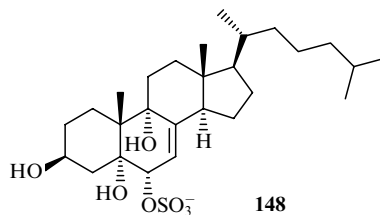
Стероид **146** из губки *Stilopus australis*¹¹¹ не относится к производным стероидов, он скорее близок к стероидным гормонам, поскольку имеет pregnановый скелет.

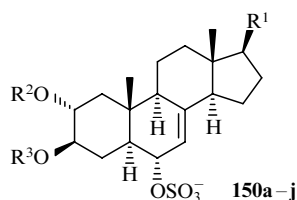
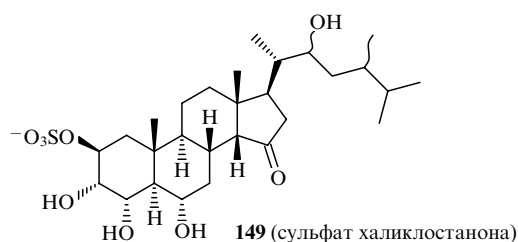


Один из немногих стероидных моносulfатов **147**, сульфатная группа которого расположена в положении 2 β , был выделен из обитающей у берегов Японии *Echinoclathria suhispida*. Сульфат эхинокластерина (**147**) представляет собой соль, в которой в качестве противоиона выступает протонированный тирамин.¹¹²



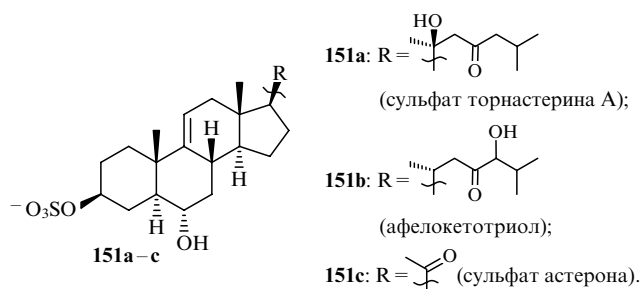
Уникальный цитотоксический стероид **148** с сульфатной группой в положении 6 α был найден в губке *Dysidea fragilis*, собранной в Венецианской лагуне.³⁹ Сульфат халикlostана (**149**) из малазийской губки *Haliclona* пока остается единственным сульфатированным губочным стероидом с редким типом *цис*-сочленения колец С и D.¹¹³ Сульфаты акантостерола А–J (**150a–j**) из губки *Acanthodendrilla* sp. имеют сульфатную группу в положении 6.¹¹⁴ Таким образом, в губках имеются различные стероидные метаболиты, чаще всего сульфатированные в положения 3, 2 или 6.



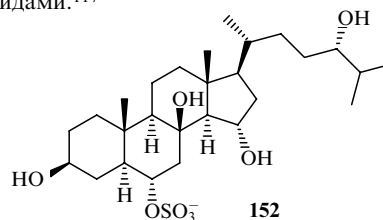


Соединение 150	R ¹	R ²	R ³
a		H	H
b		H	Ac
c		H	H
d		Ac	H
e		H	Ac
f		H	H
g		Ac	H
h		H	Ac
i		H	H
j		Ac	H

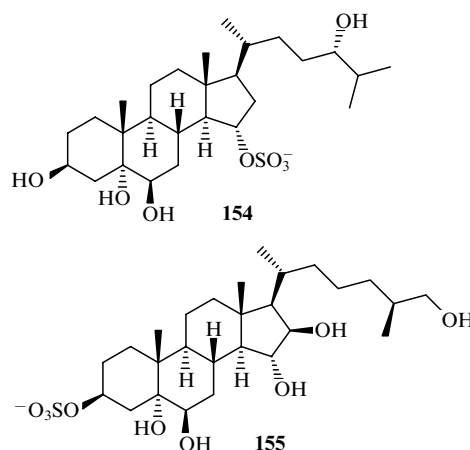
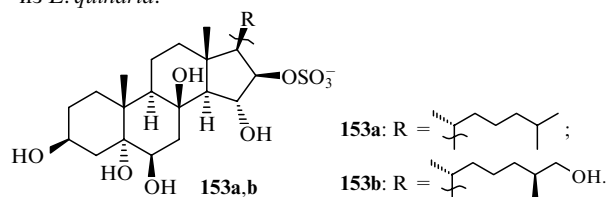
Негликозилированные сульфаты полигидроксистероидов довольно обычны в морских звездах, и чаще всего эти вещества содержат сульфатную группу в боковой цепи. Если сульфатирование происходит в стероидное ядро, то сульфатная группа присоединяется к атомам C(3), C(6), C(15) или C(16). Так, в нескольких видах морских звезд найдены стероиды общей формулы **151**. Стероиды **151a,c** — нативные агликоны многих астеросапонинов.^{3,115} Очевидно, эти вещества являются биосинтетическими предшественниками астеросапонинов и превращаются в них после присоединения углеводной цепи. Близкое к ним соединение — афелокетотриол (**151b**) — выделено из *Aphelasterias japonica*.¹¹⁶



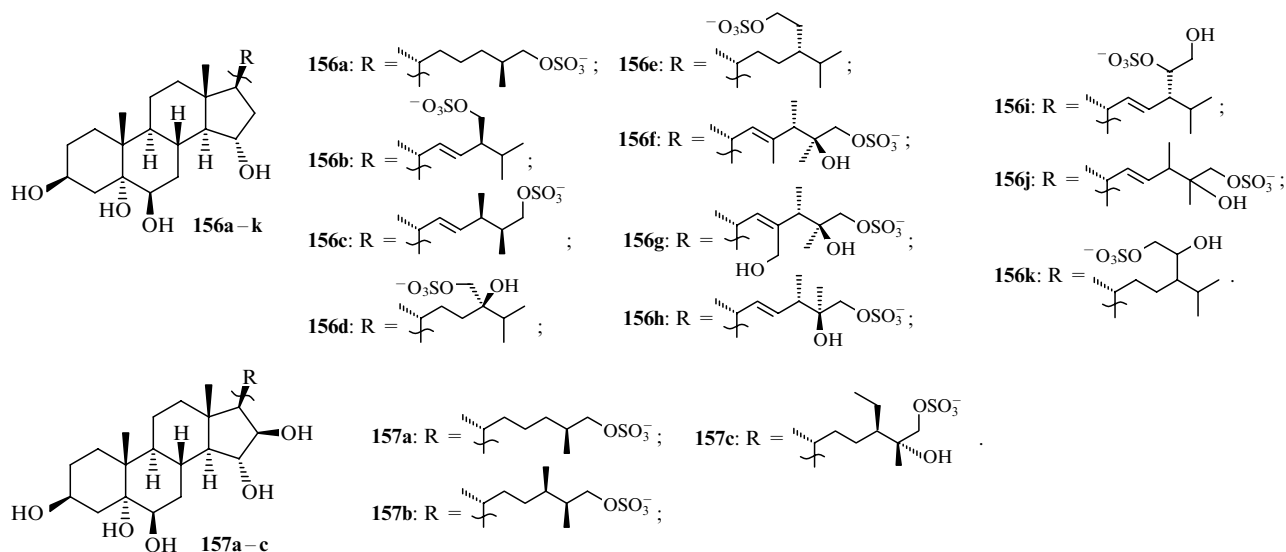
Новый сульфатированный по атому C(6) стероид **152** был обнаружен в морской звезде *Oreaster reticulatus* вместе с 16 стероидными гликозидами и несколькими полигидроксистероидами.¹¹⁷



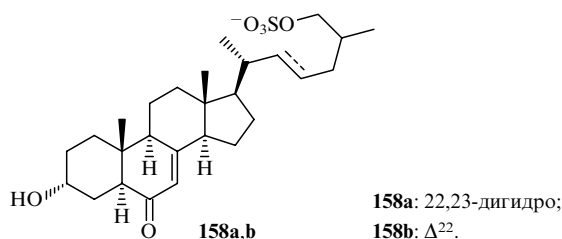
Моносulfаты **153a,b** и **154**, содержащие сульфатную группу в положении 15 или 16, были выделены из *Luidia clathrata*,⁹² а моносulfат **155** с OSO_3^- -группой в положении 3 — из *L. quinaria*.¹¹⁸



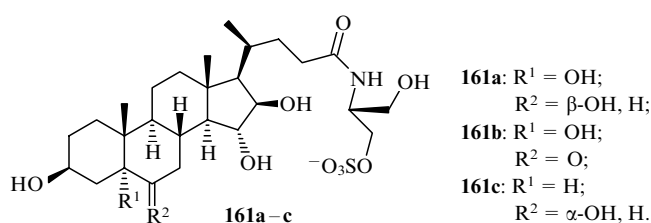
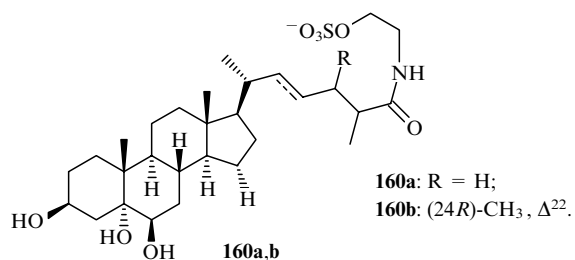
В *L. clathrata* присутствовала целая серия соединений **156b-e**, содержащих сульфатную группу в различных положениях в боковых цепях.⁹² Близкий к ним по строению моносulfат **156a** был выделен из экстрактов *Luidia ludwigi*.¹¹⁹ Родственные сульфаты **156f-i** из морской звезды *Styracaster caroli*,¹²⁰ собранной на двухкилометровой глубине у берегов Новой Каледонии, имели высокоокисленные боковые цепи. Сульфаты **156j** и **156k** выделены из морской звезды *Ctenodiscus crispatus*.⁹⁴ Сульфатированные в боковой цепи стероиды **157a-c**, гидроксированные по атому C(16), обнаружены в *Luidia clathrata*⁹² и в *Styracaster caroli* (**157c**).¹²⁰



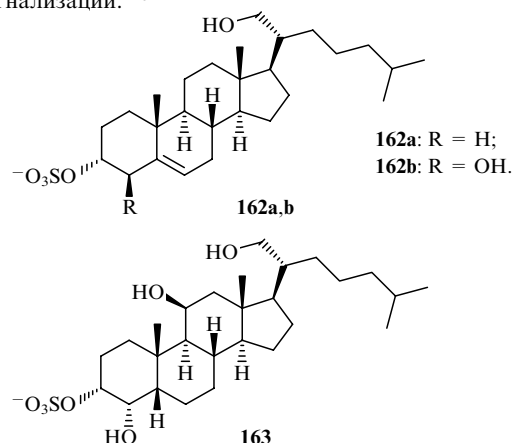
Необычные стероидные кетоны — астеростерины В и С (158a,b), — имеющие в кольце В характерный для экистероидов фрагмент ненасыщенного кетона, были выделены из антарктических морских звезд, принадлежащих к семейству Asteriidae.¹²¹ В этих же животных был обнаружен уникальный сульфат 159 с семичленным ненасыщенным лактонным циклом. Региоизомерные лактоны характерны для стимуляторов роста высших растений — брассиностероидов.



Наконец, недавно открыта группа стероидных сульфатов, в которых сульфатная группа находится в тауриновом фрагменте или фрагменте другого сульфатированного аминокислота. Эти стероиды представляют собой соответствующие амиды. Они были выделены из *Myxoderma platyacanthum* (соединения 160a,b)⁹⁶ и *Styracaster caroli* (соединения 161a–c).¹²² Последние, в отличие от других стероидов морских звезд, являются производными холановой кислоты.

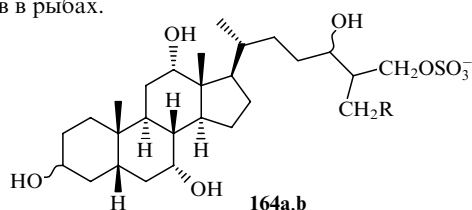


В офиурах (змеехвостках), относящихся к другому классу иглокожих, сульфаты полигидроксистероидов представлены почти исключительно 3α -производными. Моносульфаты менее распространены в этих животных, чем ди- и трисульфаты, хотя несколько таких веществ были выделены из различных видов класса Ophiuroidea. Так, соединения 162a,b найдены в дальневосточных офиурах *Ophiura leptocentria* и *O. sarsi*.^{123,124} Моносульфатированный стероид 163 был найден в *Ophiurachna incrassata*, собранной у берегов Новой Каледонии.¹²⁵ Позже было показано, что это вещество ингибирует протеинкиназу pp 60^{v-src} — фермент, участвующий в регуляции клеточного роста и в межклеточной сигнализации.¹²⁶

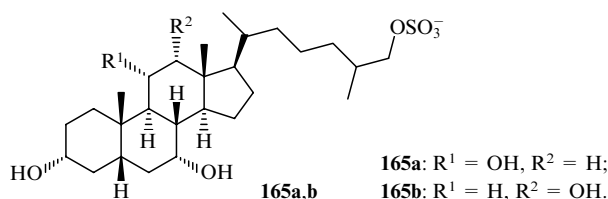


Сульфатированные желчные спирты, найденные в рыбах (обзор ранних работ см. в ¹), также относятся к моносульфатам полигидроксистероидов. Из них наиболее известен сульфат сцимнола 164a, который был выделен из акулы *Scymnus borealis* еще в 1898 г. Недавно из акулы *Lamna ditropis* были выделены два эпимера этого соединения по атому C(24).¹²⁷ Родственный желчный спирт — сульфат химаерола (164b) —

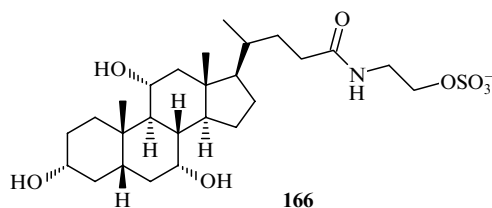
был найден в желчи двух видов акул: *Lamna ditropis* и *Rhizoprionodon acutis*.¹²⁸ В желчи рыбы-солнечника *Mola mola* обнаружены три новых стероидных сульфата **165a,b** и **166**.¹²⁹ Соединения **165a,b** представляют собой 25*R*- и 25*S*-изомеры, а **166** — тауриновый конъюгат кислоты, отличающейся от хеновой иным положением одной из гидроксильных групп (она занимает положение 11 вместо положения 12). Из мочи самок лосося *Salmo solar* получено новое сульфатированное прегнановое производное **167**.¹³⁰ Эти последние данные вместе с известными ранее сведениями указывают на достаточно широкое распространение сульфатированных стероидов в рыбах.



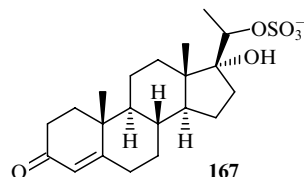
164a: R = OH, 3β-OH, 24*S* и 24*R* (сульфат сцимнولا);
164b: R = H, 3α-OH, 24*R* и 25*S* (сульфат химаерола).



165a: R¹ = OH, R² = H;
165b: R¹ = H, R² = OH.



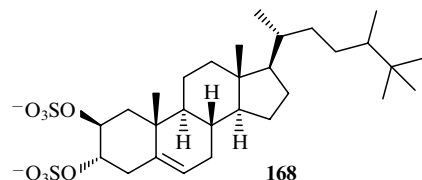
166



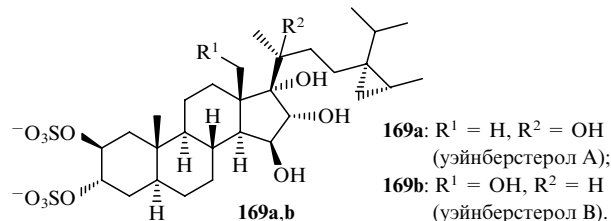
167

3. Стероидные дисульфаты

Ряд стероидов, выделенных из губок, имеют сульфатные группы в положениях 3α и 2β. К этой серии относится соединение **168**¹³¹ — возможный биогенетический предшественник сульфата халистанола — наиболее распространен-



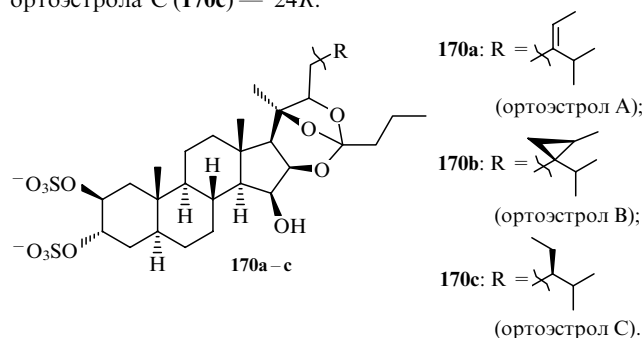
168



169a: R¹ = H, R² = OH
 (уэйнберстерол А);
169b: R¹ = OH, R² = H
 (уэйнберстерол В).

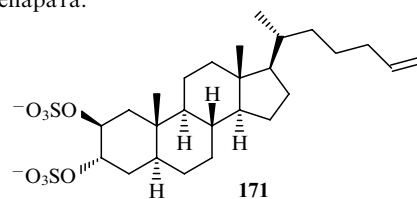
ного трисульфата из губок, — а также уэйнберстеролы А и В (**169a,b**) из *Petrosia weinbergi*. Последние содержат уникальную боковую цепь с циклопропановым фрагментом, чем отличаются от многих других полисульфатированных стероидов губок. Стероиды **169a,b** проявляют антивирусные свойства в отношении вируса лейкемии кошек и вируса мышинного гриппа.¹³² Абсолютная конфигурация (24*S*,28*S*) для уэйнберстеролов А и В была установлена при сравнении с абсолютной конфигурацией выделенных из той же самой губки свободных стероидов — биогенетических предшественников стероидов **169a,b**.¹³³

Еще одна группа антивирусных дисульфатов, так называемые ортоэстрола А–С (**170a–c**) из карибской *P. weinbergi*,¹³⁴ представляет собой производные *o*-карбоновых кислот. Стереохимия ортоэстрола В (**170b**) — 24*R*,28*S*, а ортоэстрола С (**170c**) — 24*R*.



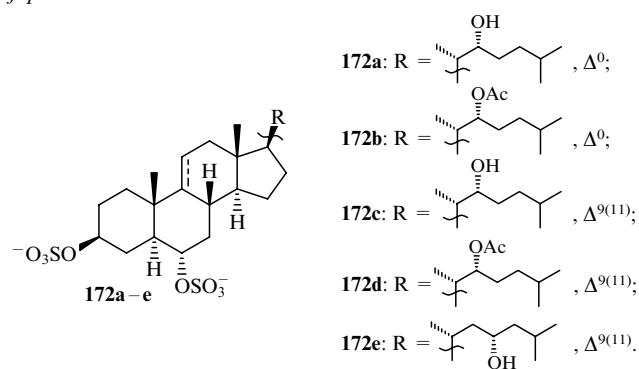
170a: R = (cyclopropylmethyl)
 (ортоэстрола А);
170b: R = (cyclopropylmethyl)
 (ортоэстрола В);
170c: R = (cyclopropylmethyl)
 (ортоэстрола С).

Дисульфат халистанола В (**171**) из южно-африканской губки *Pachastrella* sp.¹³⁵ интересен не только своим строением (в его боковой цепи отсутствует метильная группа в положении 27, и этим она отличается от боковой цепи холестерина), но и биологической активностью. Он ингибирует активность фермента, трансформирующего превращение белкового предшественника эндотелина в эндотелин-1 (ИК₅₀ = 1.3 мкг·мл⁻¹). Эндотелин вызывает спазмы сосудов; он в избытке присутствует у больных гипертонией и почечной недостаточностью. Таким образом, соединение **171** как ингибитор образования эндотелина перспективно для создания на его основе антигипертензивного медицинского препарата.



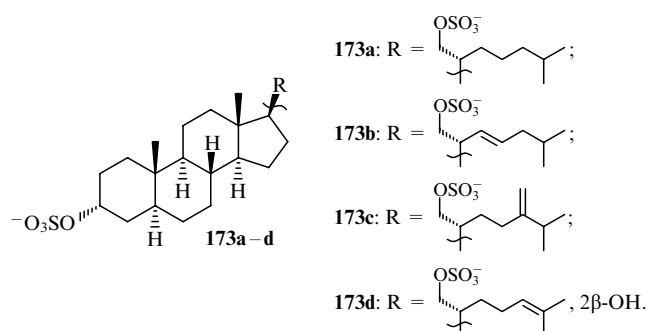
171

Серия стероидных дисульфатов найдена в морских звездах и офиурах. Так, из морской звезды *Tremaster novaecaledonia* выделены соединения **172a–d**,¹³⁶ а из *Aphelasterias japonica* — **172e**.¹³⁷

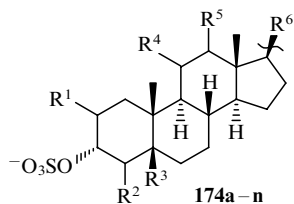


172a: R = (cyclopropylmethyl), Δ⁰;
172b: R = (cyclopropylmethyl), Δ⁰;
172c: R = (cyclopropylmethyl), Δ⁹⁽¹¹⁾;
172d: R = (cyclopropylmethyl), Δ⁹⁽¹¹⁾;
172e: R = (cyclopropylmethyl), Δ⁹⁽¹¹⁾.

Стероидные дисульфаты из офиур, в отличие от соответствующих веществ из морских звезд, имеют характерные структурные особенности: почти у всех этих соединений одна сульфатная группа находится в положении 3 α , а вторая — в боковой цепи при атоме C(21). Среди этих стероидов есть производные станолов, а также 5(6)-ненасыщенные производные. Например, сульфатированные станолы общих формул **173** и **174** достаточно широко распространены в различных видах этих животных. Их нашли более чем в 30 видах Ophiuroidea.^{3,99} Из дисульфатов общей формулы **173** наиболее распространен дисульфат **173a**, впервые найденный вместе с **173b,c** в *Ophioderma longicaudum*,¹³⁸ а позднее в различных видах семейств Ophiuridae, Gorgonocephalidae и Asteronychnidae.⁹⁹ Стероид **173d** был выделен из антарктической офиуры *Astrotoma agassizii*.¹³⁹



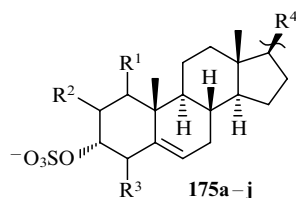
Для стероидных дисульфатов из многих офиур характерно *цис*-сочленение циклов A и B. Например, соединение **174a**, впервые описанное итальянскими учеными в 1985 г.,¹⁴⁰ было позже найдено в различных представителях родов *Ophiocoma*, *Ophiarthrum*, *Ophiolepis*, *Ophionereis* и *Ophiopoda*.^{3,99} Стероид **174b** был найден в *Ophiocoma dentata*, *Ophiarthrum elegans*, *Ophiorachna incrassata*, *Ophiolepis superba* и *Ophiomastix annulosa*.³ Отличающийся от него строением боковой цепи стероид **174c** впервые был обнаружен в *Ophiocoma dentata*,³ а **174d–f** — в *Ophiolepis superba*, где были найдены также дополнительно окисленные производные **174g,h,i**.¹⁴¹ Стероид **174j** с дополнительной гидроксильной группой при атоме C(12) был выделен из *Ophioderma longicaudum*,¹³⁸ а стероиды **174k,l** — из *Ophiomastix annulosa*¹⁴² и *Ophiopholis superba*.¹⁴¹ Стероид **174m** с редким 5,9-эпокси-фрагментом был найден в *Ophiomastix annulosa*,¹⁴² а **174n** — в антарктической офиуре *Astrotoma agassizii*.¹³⁹



Соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
174						
a	H	α -OH	H	β -OH	H	$\text{---OSO}_3\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_3$
b	H	α -OH	H	H	H	$\text{---OSO}_3\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_3$
c	H	α -OH	H	H	H	$\text{---OSO}_3\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH=CH---CH}_3$

Соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
174						
d	H	α -OH	H	H	H	$\text{---OSO}_3\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_3$
e	H	α -OH	H	H	H	$\text{---OSO}_3\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_3$
f	H	α -OH	H	H	H	$\text{---OSO}_3\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_3$
g	H	α -OH	β -OH	H	H	$\text{---OSO}_3\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_3$
h	β -OH	α -OH	H	H	H	$\text{---OSO}_3\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_3$
i	β -OH	α -OH	H	H	H	$\text{---OSO}_3\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_3$
j	H	α -OH	H	β -OH	β -OH	$\text{---OSO}_3\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_3$
k ($\Delta^{9(11)}$)	H	α -OH	H	H	H	$\text{---OSO}_3\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_3$
l	H	α -OH	α -OH	H	H	$\text{---OSO}_3\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_3$
m	H	4 α ,9 α -эпоксид	H	H	H	$\text{---OSO}_3\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_3$
n	β -OH	H	H	H	H	$\text{---OSO}_3\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_3$

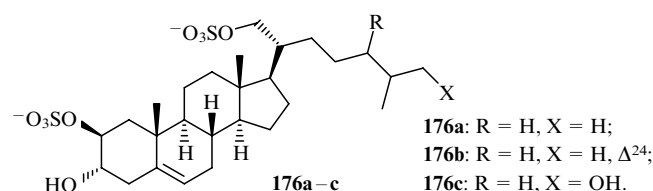
5(6)-Ненасыщенные стероиды общей формулы **175** также довольно часто обнаруживали в офиурах. Так, из дальневосточной *Ophiura sarsi* были выделены соединения **175a** и **175b**,¹²⁴ а из *Ophiopholis aculeata* — стероиды **175c–f**.¹⁴³ Стероид **175a** был выделен также из *Ophiura texturata*,¹⁴⁴ *Gorgonocephalus caryi*,¹⁴⁵ *Ophiotrix fragilis*² и некоторых других видов. Стероид **175g** был найден в *O. texturata*,¹⁴⁴ а **175h** — в *Ophiorachna incrassata*.¹⁴⁰ Содержащий три функциональные группы в кольце A дисульфат **175i** был выделен из антарктической офиуры *Ophioparte gigas*,¹⁴⁶ а также из *Astroclades exiguus* и *Amphiophiura ponderosa*.¹⁴⁷



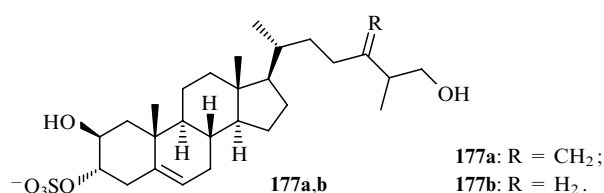
Соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
175				
a	H	H	β -OH	$\text{---OSO}_3\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_3$
b	H	β -OH	H	$\text{---OSO}_3\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_3$

Соединение 175	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
c	H	H	β-OH	
d	H	H	β-OH	
e	H	β-OH	H	
f (24S и 24R)	H	β-OH	H	
g	H	H	β-OH	
h	β-OH	H	H	
i	H	β-OH	β-OH	
j	H	β-OH	H	

Редкий стероидный дисульфат **176a** был найден в офиуре *Ophiosparte gigas*.¹⁴⁶ Он содержит сульфатную группу не в положении 3α, как все другие сульфаты этой серии, а в положении 2β. Позже дисульфат **176a** был выделен еще из нескольких видов этих иглокожих.⁹⁹ Его 24(25)-ненасыщенное производное **176b** и родственные дисульфаты офиур **175j**, **174n** из *Astrotoma agassizii*,¹³⁹ а также их ацетаты показали заметную активность против патогенного для человека вируса HSV-2, вызывающего некоторые разновидности менингитов и другие опасные инфекции.¹⁴⁷



Типичные для офиур стероиды (соединения **175a,b** и **176a**) неожиданно были найдены в морских звездах рода *Pteraster*.¹⁴⁸ Эти соединения отличались от стероидов большинства других морских звезд как стереохимией заместителя при атоме C(3) (3α вместо обычной 3β), так и наличием кислородной функции у атома C(21). Тщательное изучение стероидов, выделенных из этой группы морских звезд, привело к обнаружению ранее найденного в офиурах соединения **175g**, а также новых соединений **176c** и **177a,b**, сочетающих в своей структуре характерные черты офиурных стероидов (окисление по положениям 3α и 21) и стероидов морских звезд (окисление по положению 26).¹⁴⁹ Обнаружение одних и тех же или близких по строению вторичных метаболитов в офиурах и в морских звездах подтверждает мнение некото-

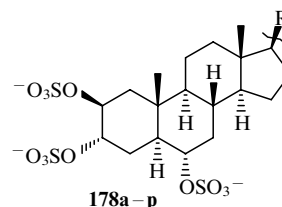


рых таксономистов о более тесном филогенетическом родстве этих двух классов иглокожих в сравнении с другими классами Echinodermata.

Дисульфаты из офиур проявляют свойства активаторов некоторых ферментов, в частности, глюканаз.¹⁵⁰ Соединения Δ⁵-ряда из *Ophiopholis aculeata* активируют транспорт ионов кальция, например, вход ионов кальция в различные клетки без нарушений целостности их биомембран.¹⁵¹

4. Стероидные трисульфаты

Трисульфатированные полигидроксистероиды — типично морские метаболиты — найдены в губках и иглокожих.^{1, 17, 99, 152} Сульфат халистанола (**178a**) — наиболее распространенный сульфатированный стероид из губок — был выделен Фузетани и соавт.¹⁵³ в 1981 г. из *Halichondria moori*. Он имеет три сульфатные группы в кольцах A и B стероидного тетрациклического ядра. Многократно из разных губок выделяли и сульфат сокотрастерина (**178b**), структура которого была установлена в нашей лаборатории.¹⁵⁴ Оба этих соединения имеют необычные боковые цепи, дополнительно алкилированные по сравнению с таковыми в стеринах наземного происхождения. Особенно необычна боковая цепь сульфата сокотрастерина, в которой имеются две «лишние» метильные группы при атоме C(26) и редкая для природных стероидов 23(24)-двойная связь. Из губок выделена также целая серия близких к этим стероидам природных соединений: сульфаты халистанолов A–D (**178c–f**) из *Epipolasis* sp.,¹⁵⁵ сульфат норсокотрастерина (**178g**) из губок семейства Halichondridae,¹⁵⁶ сульфат дигидросокотрастерина (сульфат офирапстанола (**178h**)) из *Topsentia ophiraphidites*,¹⁵⁷ сульфаты халистанола F–H (**178i–k**) из *Pseudaxinysa digitata*,¹⁵⁸ соединение **178l** из *Trachiopsis halichondroides*,¹⁵⁹ стероиды **178m–p** из *T. halichondroides* и *Cymbastella coralliophila*.¹⁶⁰

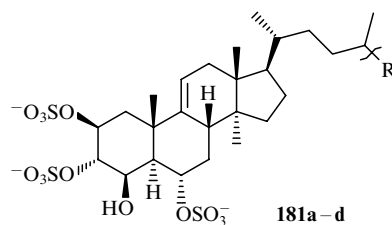
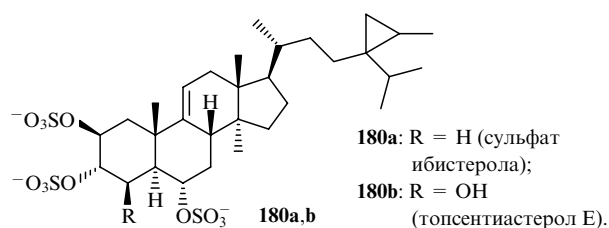
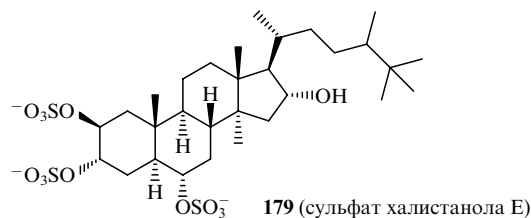


Соединение 178	Название	R
a	Сульфат халистанола	
b	Сульфат сокотрастерина	
c	Сульфат халистанола A	
d	Сульфат халистанола B	
e	Сульфат халистанола C	
f	Сульфат халистанола D	
g	Сульфат 26-норсокотрастерина	
h	Сульфат офирапстанола	

Соединение 178	Название	R
i	Сульфат халистанола F	
j	Сульфат халистанола G	
k	Сульфат халистанола H	
l	—	
m	—	
n	—	
o	—	
p	—	

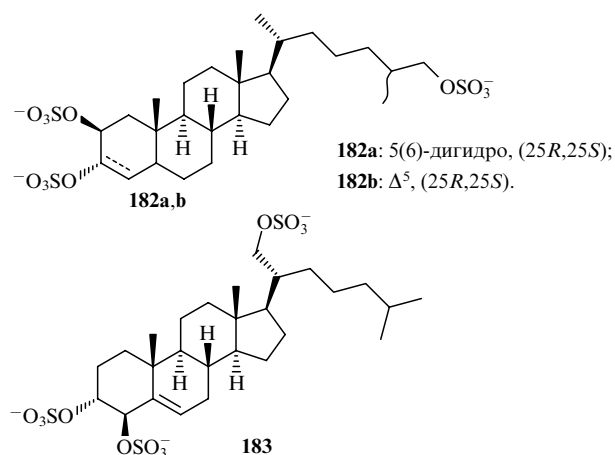
Сульфатированные стероиды из этой серии демонстрируют широкий спектр биологической активности: антимикробную, гемолитическую и ихтиотоксическую, ингибируют ВИЧ-инфекцию,¹⁶¹ подавляют активность ряда ферментов, в том числе β -1,3-глюканазы,¹⁶² взаимодействуют с рецептором тромбина.¹⁵⁵

Несколько родственных трисульфатов было найдено в последние годы в губках. К ним относятся сульфат халистанола E (179) из *Epipolasis* sp.,¹⁵⁵ имеющий дополнительную



гидроксильную группу при атоме C(16), сульфат ибистерола 180a из губки *Topsentia* sp., ингибирующий ВИЧ-1 и, в отличие от родственных стероидов, имеющий 9(11)-двойную связь и необычную боковую цепь с циклопропановым фрагментом.¹⁶³ Топсентиастеролы 180b и 181a–d из неидентифицированной губки рода *Topsentia* имеют OH-группу при атоме C(4) и в большинстве случаев — окисленную боковую цепь. Эти соединения проявляют антимикробные свойства.¹⁶⁴

Несколько трисульфатированных стероидов было найдено и в иглокожих, в частности, в офиурах. Так, из экстрактов *Ophiorachna incrassata* были выделены стероиды 182a,b,³ а из *Ophiura sarsi* — 183.¹²⁴



В целом сульфатированные стероиды интересны как своим необычным химическим строением, так и биологической активностью. Некоторые из них привлекательны для синтетического моделирования, что, несомненно, будет способствовать созданию новых антимикробных, противовирусных и других лекарственных средств. Интересно, что в кишечнорастворимых сульфатированных стероидов, по-видимому, отсутствуют. Во всяком случае до сих пор не известно ни одного случая их выделения из этих беспозвоночных.

IV. Стероидные гликозиды

Стероидные гликозиды на протяжении долгого времени считались типичными метаболитами высших растений, однако в последние 25–30 лет они были обнаружены вместе с соответствующими полиолами и сульфатами в морских звездах.^{1,3} Позже их нашли в губках, кишечнорастворимых и рыбах рода *Pardachiras*. В 1996 г. появился небольшой обзор по морским стероидным гликозидам.¹⁶⁵ Поэтому в настоящем разделе будут в основном обсуждены данные, появившиеся за последние 4–6 лет, и те, которые не вошли в работу¹⁶⁵.

Морские стероидные гликозиды, подобно другим морским полярным стероидам, имеют оригинальное строение: нет ни одного примера совпадения структур гликозидов, выделенных из столь таксономически отдаленных друг от друга биологических источников как морские организмы и наземные растения.

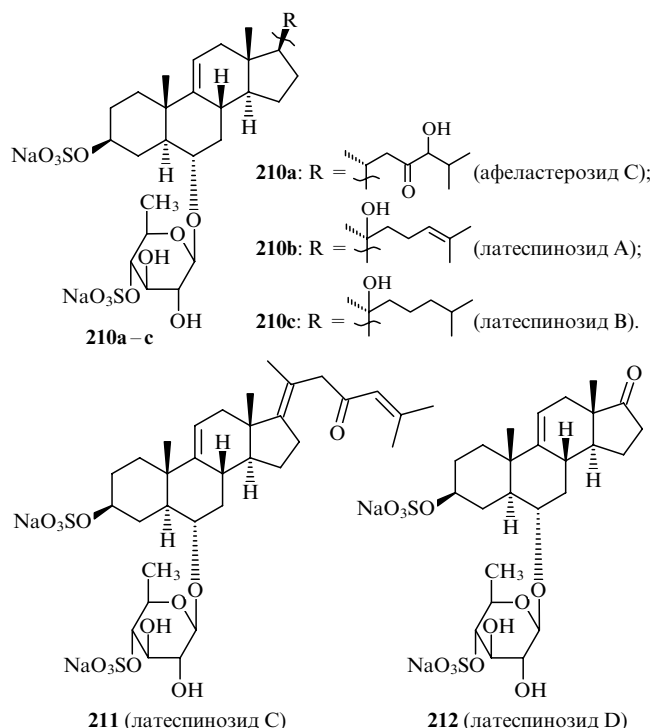
Гликозиды из морских звезд принято разделять³ на несколько больших групп: сульфатированные по атому C(3) стероидные олигогликозиды, имеющие углеводные цепи, присоединенные к атому C(6) (классические астеросапонины); стероидные моно- и биозиды с углеводными остатками в боковой цепи; гликозиды с циклическим углеводным фрагментом, присоединенным к атомам C(3) и C(6) агликона. Примеры структур отдельных представителей этих типов веществ приведены ниже. Гликозиды первого структурного типа (в качестве примера приведена формула торнастерози-

Таблица 2. Астеросапонины из морских звезд.

Соединение	Название	Структура боковой цепи (R)	Структура углеводной цепи (X)	Ссылки	Соединение	Название	Структура боковой цепи (R)	Структура углеводной цепи (X)	Ссылки
187	Нипогликозид А		$\text{Glc} \xrightarrow{1,3} \text{Fuc} \xrightarrow{1,2} \text{Gal} \xrightarrow{1,4} \text{Xyl} \xrightarrow{1,3} \text{Qui} \xrightarrow{1,2} \text{Qui}$	170	198	—		$\text{Fuc} \xrightarrow{1,2} \text{Xyl} \xrightarrow{1,4} \text{Xyl} \xrightarrow{1,3} \text{Qui} \xrightarrow{1,2} \text{Qui}$	117
188	Нипогликозид В		$\text{Fuc} \xrightarrow{1,2} \text{Glc} \xrightarrow{1,4} \text{Qui} \xrightarrow{1,3} \text{Glc} \xrightarrow{1,2} \text{Qui}$	170	199	24-Метилбразилиен-созид		$\text{Fuc} \xrightarrow{1,2} \text{Gal} \xrightarrow{1,4} \text{Qui} \xrightarrow{1,3} \text{Sug}^a \xrightarrow{1,2} \text{Qui}$	173
189	Нипогликозид С		$\text{Fuc} \xrightarrow{1,2} \text{Glc} \xrightarrow{1,4} \text{Qui} \xrightarrow{1,3} \text{Glc} \xrightarrow{1,2} \text{Qui}$	170	200	Антарктикозид А		$\text{Fuc} \xrightarrow{1,2} \text{Glc} \xrightarrow{1,4} \text{Qui} \xrightarrow{1,3} \text{Qui} \xrightarrow{1,2} \text{Qui}$	173
190	Нипогликозид D		$\text{Fuc} \xrightarrow{1,2} \text{Glc} \xrightarrow{1,4} \text{Qui} \xrightarrow{1,3} \text{Glc} \xrightarrow{1,2} \text{Qui}$	170	201	Антарктикозид В		$\text{Fuc} \xrightarrow{1,2} \text{Glc} \xrightarrow{1,4} \text{Qui} \xrightarrow{1,3} \text{Qui} \xrightarrow{1,2} \text{Qui}$	173
191	Бразилиенсозид		$\text{Fuc} \xrightarrow{1,2} \text{Gal} \xrightarrow{1,4} \text{Qui} \xrightarrow{1,3} \text{Sug}^a \xrightarrow{1,2} \text{Qui}$	171	202	Антарктикозид С		$\text{Fuc} \xrightarrow{1,2} \text{Glc} \xrightarrow{1,4} \text{Qui} \xrightarrow{1,3} \text{Qui} \xrightarrow{1,2} \text{Qui}$	173
192	Космастерозид А		$\text{Fuc} \xrightarrow{1,2} \text{Xyl} \xrightarrow{1,4} \text{Xyl} \xrightarrow{1,3} \text{Qui} \xrightarrow{1,2} \text{Qui}$	172	203	24-Метилпектин-иозид А		$\text{Fuc} \xrightarrow{1,2} \text{Glc} \xrightarrow{1,4} \text{Qui} \xrightarrow{1,3} \text{Qui} \xrightarrow{1,2} \text{Qui}$	173
193	Космастерозид В		$\text{Fuc} \xrightarrow{1,2} \text{Xyl} \xrightarrow{1,4} \text{Xyl} \xrightarrow{1,3} \text{Glc} \xrightarrow{1,2} \text{Qui}$	172	204	Астерилозид А		$\text{Gal} \xrightarrow{1,3} \text{Fuc} \xrightarrow{1,2} \text{Gal} \xrightarrow{1,4} \text{Qui} \xrightarrow{1,3} \text{Qui} \xrightarrow{1,2} \text{Qui}$	174
194	Космастерозид С		$\text{Xyl} \xrightarrow{1,4} \text{Xyl} \xrightarrow{1,3} \text{Qui} \xrightarrow{1,2} \text{Qui}$	172	205	Астерилозид В		$\text{Gal} \xrightarrow{1,3} \text{Fuc} \xrightarrow{1,2} \text{Fuc} \xrightarrow{1,4} \text{Xyl} \xrightarrow{1,3} \text{Qui} \xrightarrow{1,2} \text{Qui}$	174
195	Космастерозид D		$\text{Xyl} \xrightarrow{1,4} \text{Xyl} \xrightarrow{1,3} \text{Glc} \xrightarrow{1,2} \text{Qui}$	172	206	Астерилозид С		$\text{Gal} \xrightarrow{1,3} \text{Fuc} \xrightarrow{1,2} \text{Fuc} \xrightarrow{1,4} \text{Xyl} \xrightarrow{1,3} \text{Qui} \xrightarrow{1,2} \text{Qui}$	174
196	Ретикулатозид А		$\text{Fuc} \xrightarrow{1,2} \text{Xyl} \xrightarrow{1,4} \text{Xyl} \xrightarrow{1,3} \text{Qui} \xrightarrow{1,2} \text{Qui}$	117	207	Астерилозид D		$\text{Gal} \xrightarrow{1,3} \text{Ara} \xrightarrow{1,2} \text{Fuc} \xrightarrow{1,4} \text{Xyl} \xrightarrow{1,3} \text{Qui} \xrightarrow{1,2} \text{Qui}$	174
197	Ретикулатозид В		$\text{Fuc} \xrightarrow{1,2} \text{Xyl} \xrightarrow{1,4} \text{Xyl} \xrightarrow{1,3} \text{Qui} \xrightarrow{1,2} \text{Qui}$	117	208	Астерилозид E		$\text{Gal} \xrightarrow{1,3} \text{Ara} \xrightarrow{1,2} \text{Fuc} \xrightarrow{1,4} \text{Xyl} \xrightarrow{1,3} \text{Qui} \xrightarrow{1,2} \text{Qui}$	174

^a Sug — 6-дезокси-ксило-тетра-4-улоза.

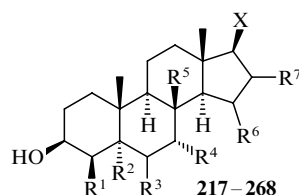
гидроксифрагментом.¹¹⁶ Латеспинозиды А–D (**210b,c**, **211**, **212**) из *Asteropecten latespinus* отличаются от афеластерозидов С (**210a**) только строением боковых цепей, причем соединение **212** является первым андростановым стероидом, выделенным из морских звезд.¹⁷⁷



К другой открытой в последнее время группе астеросапонинов с укороченной углеводной цепью можно отнести даунеозиды (**213–216**) из *Henricia downeyae*.^{178, 179} Эти вещества имеют один или два моносахаридных остатка в углеводном фрагменте, причем высокую полярность им обеспечивает присутствие остатка глюкуроновой кислоты. Глюкуроновая кислота не встречается в астеросапонидах «классического типа», но была найдена в циклических астеросапонидах. Углеводный

фрагмент в этих гликозидах в отличие от других астеросапонинов присоединен к атому С(3), а сульфатная группа — к атому С(6). Даунеозиды А и В (**213a,b**) имеют дополнительный тетрагидрофурановый цикл и нетипичную для природных стероидов боковую цепь с кислородными функциями при трех соседних атомах углерода: С(20), С(22) и С(23). Даунеозиды С–Г и J (**214a–f**) по строению боковой цепи близки к «классическим» астеросапонидам, а даунеозиды К, L (**215a,b**) отличаются наличием дополнительной гидроксильной группы при С(16). Наконец, даунеозиды Н, I (**216a,b**) являются биозидами и содержат дополнительно L-арабинозный остаток, связанный с глюкуроновой кислотой α-гликозидной связью.

Более чем на 50 соединений увеличилось в последнее время число известных моно- и биозидов полигидроксистероидов (табл. 3).



Обычно в этих соединениях углеводный фрагмент присоединен к атомам С(24) или С(26) боковой цепи в холестерановых, С(28) или С(26) — в эргостановых, и С(29) или С(26) — в стигматановых производных. В качестве моносахаридных остатков встречаются ксилоза, ее различные метилированные производные (в пиранозных формах), а также арабиноза и 3-О-метиларабиноза (в фуранозных формах). Реже находят глюкопиранозу и арабинопиранозу, а также ксилофуранозу, галактофуранозу и фукофуранозу. Гликозиды этой серии могут иметь одну или несколько сульфатных групп как в углеводном фрагменте, так и в стероидном агликоне. Моносахариды в биозидах связаны друг с другом обычно 1,2-связью, реже (как было установлено в нашей лаборатории) встречаются 1,5- и 1,6-связи, как, например, в соединениях **262**, **264–267**.^{184–186}

Недавно в морских звездах были обнаружены новые структурные серии гликозидов, например, соединения, имею-

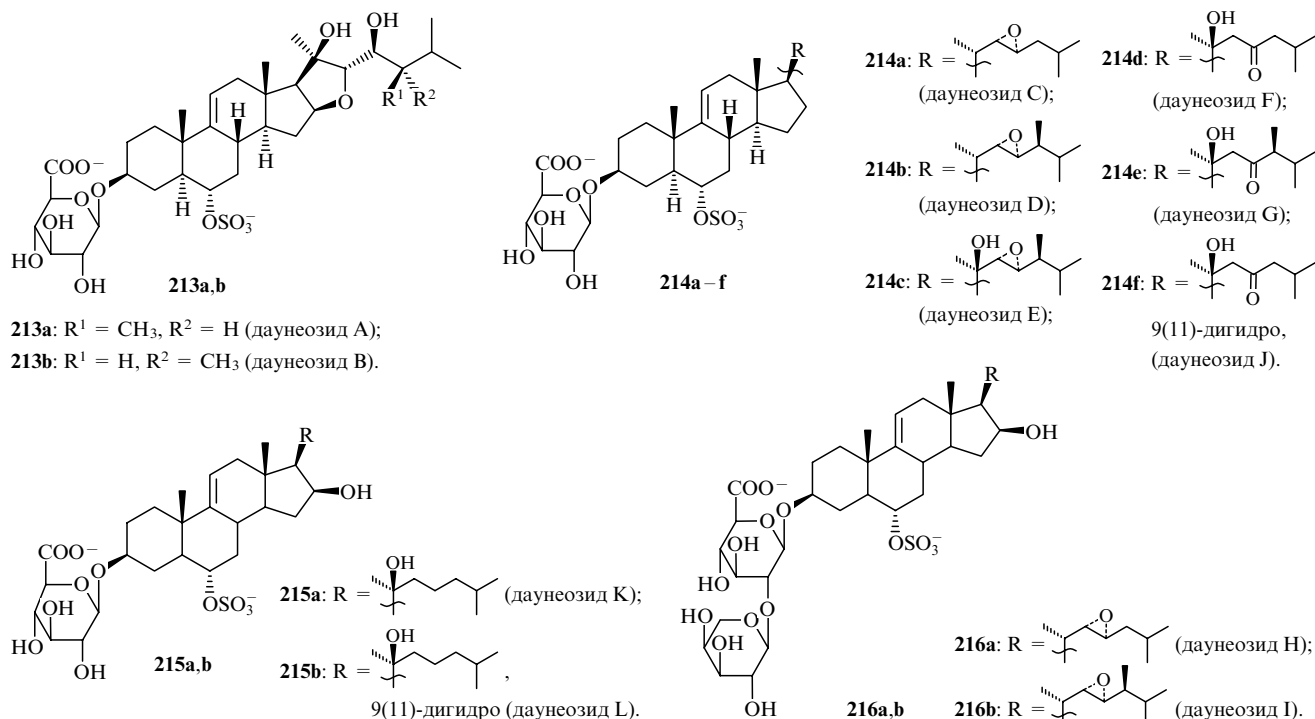


Таблица 3. Новые гликозиды полигидроксистероидов из морских звезд.

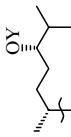
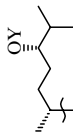
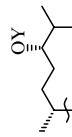
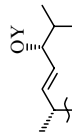
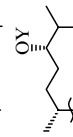
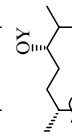
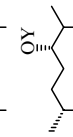
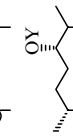
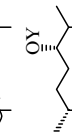
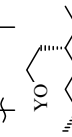
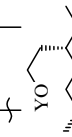
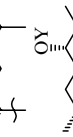
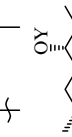
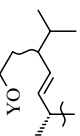
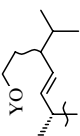
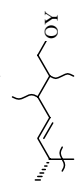
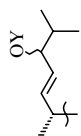
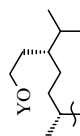
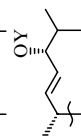
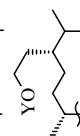
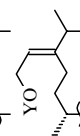
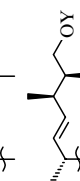
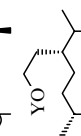
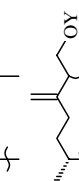
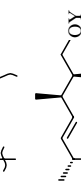
Соеди- нение	Название	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Боковая цепь (X) (двойная связь)	Углеводный фрагмент (Y)	Источник	Ссылки	
217	Валидозид А	ОН	Н	Н	6 α -OSO ₃ ⁻	Н	ОН	β -ОН	Н		2,4-(OCH ₃) ₂ -Xylp-(1 $\rightarrow$ 2)-Ara _f	<i>Odontaster validus</i>	180
218	Валидозид В	Н	Н	α -ОН	Н	ОН	ОН	β -ОН	Н		2-OSO ₃ -3-OCH ₃ -Xylp	<i>Odontaster validus</i>	180
219	Луридозид А	Н	Н	α -ОН	Н	ОН	ОН	β -ОН	Н		4-OSO ₃ -Xylp	<i>Cosmasterias lurida</i>	181
220	Луридозид В	Н	Н	α -ОН	Н	ОН	ОН	β -ОН	Н		4-OSO ₃ -Xylp	<i>Cosmasterias lurida</i>	181
221	Хелиантозид	Н	Н	α -ОН	Н	ОН	ОН	α -ОН	Н		3-OSO ₃ -Xylp	<i>Heliaster helianthus</i>	182
222	Ореастерозид А	Н	Н	α -ОН	Н	ОН	ОН	α -ОН	Н		3-OCH ₃ -Ara _f	<i>Oreaster reticulatus</i>	117
223	Ореастерозид В	Н	Н	α -ОН	Н	ОН	ОН	α -ОН	Н		Xylp-(1 $\rightarrow$ 2)-3-OCH ₃ -Ara _f	<i>Oreaster reticulatus</i>	117
224	Ореастерозид С	Н	Н	α -ОН	Н	ОН	ОН	α -ОН	Н		2-OCH ₃ -Xylp-(1 $\rightarrow$ 2)-Ara _f	<i>Oreaster reticulatus</i>	117
225	Ореастерозид D	Н	Н	α -ОН	Н	ОН	ОН	α -ОН	Н		2-OCH ₃ -Xylp-(1 $\rightarrow$ 2)-3-OCH ₃ -Ara _f	<i>Oreaster reticulatus</i>	117
226	Ореастерозид E	Н	Н	α -ОН	Н	ОН	ОН	β -ОН	Н		Xylp-(1 $\rightarrow$ 2)-3-OCH ₃ -Ara _f	<i>Oreaster reticulatus</i>	117
227	Ореастерозид F	Н	Н	α -ОН	Н	ОН	ОН	α -ОН	β -ОН		5-OCH ₃ -Gal _f	<i>Oreaster reticulatus</i>	117
228	Ореастерозид G	Н	Н	6 α -OSO ₃ ⁻	Н	ОН	ОН	α -ОН	β -ОН		5-OCH ₃ -Gal _f	<i>Oreaster reticulatus</i>	117
229	Ореастерозид H	Н	Н	6 α -OSO ₃ ⁻	Н	ОН	ОН	α -ОН	Н		3-OCH ₃ -Ara _f	<i>Oreaster reticulatus</i>	117
230	Ореастерозид I	Н	Н	6 α -OSO ₃ ⁻	Н	ОН	ОН	α -ОН	Н		Ara _f	<i>Oreaster reticulatus</i>	117

Таблица 3 (продолжение).

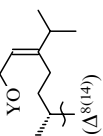
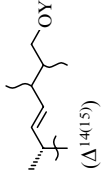
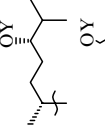
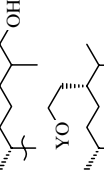
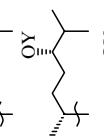
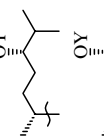
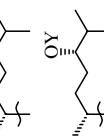
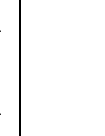
Соединение	Название	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Боковая цепь (X) (двойная связь)	Углеводный фрагмент (Y)	Источник	Ссылки
231	Ореастерозид J	H	H	α -OH	OH	OH	β -OH	β -OH		2-OSO ₃ -3-OCH ₃ -Xyl _p	<i>Oreaster reticulatus</i>	117
232	Ореастерозид K	H	H	α -OH	OH	OH	β -OH	β -OH		2-OSO ₃ -3-OCH ₃ -Xyl _p	<i>Oreaster reticulatus</i>	117
233	Антарктикозид D	OH	H	α -OH	H	OH	β -OH	H		3-OCH ₃ -Xyl _p	Echinasteridae gen. sp.	91
234	Антарктикозид E	OH	H	α -OH	H	OH	β -OH	H		3-OCH ₃ -Xyl _p	Echinasteridae gen. sp.	91
235	Антарктикозид F	OH	H	α -OH	H	OH	β -OH	H		2,4-(OCH ₃) ₂ -Xyl _p -(1→2)-Ara _r	Echinasteridae gen. sp.	91
236	Антарктикозид G	OH	H	α -OH	H	OH	β -OH	H		Xyl _p -(1→2)-Ara _r	Echinasteridae gen. sp.	91
237	Антарктикозид H	OH	H	α -OH	H	OH	β -OH	H		Ara _r	Echinasteridae gen. sp.	91
238	Антарктикозид I	OH	H	α -OH	H	OH	β -OH	H		Gal _r	Echinasteridae gen. sp.	91
239	Антарктикозид J	OH	H	α -OH	H	OH	β -OH	H		4-OSO ₃ -3-OCH ₃ -Xyl _p	Echinasteridae gen. sp.	91
240	Антарктикозид K	OH	H	α -OH	H	OH	β -OH	H		3-OCH ₃ -Xyl _p	Echinasteridae gen. sp.	91
241	Антарктикозид L	OH	H	α -OH	H	OH	β -OH	H		4-OCH ₃ -Xyl _p -(1→2)-Gal _r	Echinasteridae gen. sp.	91
242	Антарктикозид M	OH	H	α -OH	H	OH	β -OH	H		4-OCH ₃ -Xyl _p -(1→2)-Ara _r	Echinasteridae gen. sp.	91
243	Антарктикозид N	OH	H	α -OH	H	OH	β -OH	H		Ara _r	Echinasteridae gen. sp.	91
244	Антарктикозид O	OH	H	6 α -OSO ₃ ⁻	H	OH	β -OH	H		3-OCH ₃ -Glc _p	Echinasteridae gen. sp.	91
245	Антарктикозид P	OH	H	6 α -OSO ₃ ⁻	H	OH	β -OH	H		2,4-(OCH ₃) ₂ -Xyl _p -(1→2)-Gal _r	Echinasteridae gen. sp.	91
246	Церамастерозид C ₁	OH	H	α -OH	H	OH	β -OH	β -OH		2-OCH ₃ -Xyl _p -(1→2)-Gal _r	<i>Ceramaster patagonicus</i>	89

Таблица 3 (продолжение).

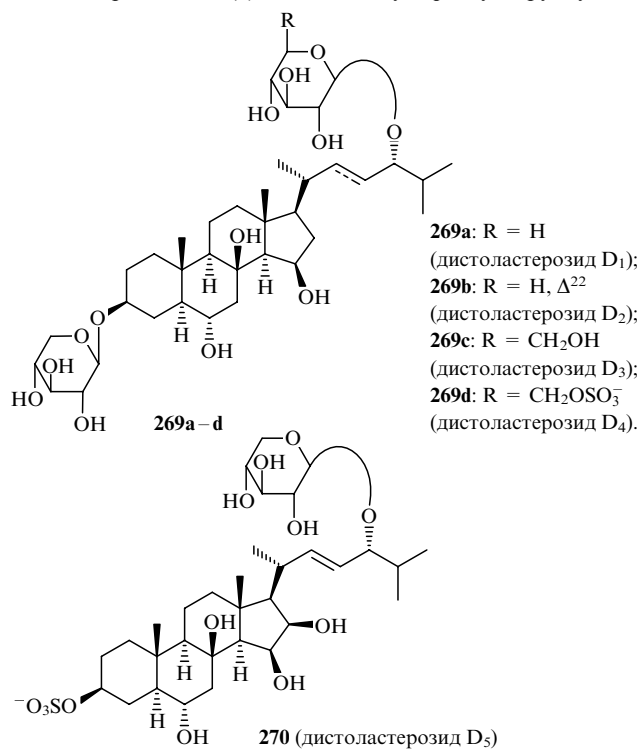
Соединение	Название	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Боковая цепь (X) (двойная связь)	Углеводный фрагмент (Y)	Источник	Ссылки
247	Церамастерозид C ₂	H	H	α-OH	H	OH	β-OH	β-OH		2,4-(OCH ₃) ₂ -Xylp-(1→2)-Galr	<i>Ceramaster patagonicus</i>	89
248	Церамастерозид C ₃	H	H	α-OH	H	OH	β-OH	β-OH		2-OCH ₃ -Xylp-(1→2)-Galr	<i>Ceramaster patagonicus</i>	89
249	Церамастерозид C ₄	OH	H	α-OH	H	OH	β-OH	H		2-OCH ₃ -Xylp-(1→2)-Galr	<i>Ceramaster patagonicus</i>	89
250	Церамастерозид C ₅	H	H	α-OH	H	OH	β-OH	H		2-OCH ₃ -Xylp-(1→2)-Xylp	<i>Ceramaster patagonicus</i>	89
251	Лептастерозид L	H	OH	β-OH	H	OH	α-OH	H		Glc _p	<i>Leptasterias polaris acervata</i>	183
252	Акодонгастерозид A	OH	H	6α-OSO ₃ ⁻	H	OH	β-OH	H		2-OCH ₃ -Xylp-(1→2)-Galr	<i>Acodontaster conspicuus</i>	90
253	Акодонгастерозид B	OH	H	6α-OSO ₃ ⁻	H	OH	β-OH	H		2-OCH ₃ -Xylp-(1→2)-Xylp	<i>Acodontaster conspicuus</i>	90
254	Акодонгастерозид C	OH	H	6α-OSO ₃ ⁻	H	OH	β-OH	H		2-OCH ₃ -Xylp-(1→2)-Xylp	<i>Acodontaster conspicuus</i>	90
255	Акодонгастерозид D	OH	H	α-OH	H	OH	β-OH	H		Xylp-(1→2)-Xylp	<i>Acodontaster conspicuus</i>	90
256	Акодонгастерозид E	OH	H	α-OH	H	OH	β-OH	H		2-OCH ₃ -Xylp-(1→2)-Xylp	<i>Acodontaster conspicuus</i>	90
257	Акодонгастерозид F	OH	H	α-OH	H	OH	β-OH	H		2-OCH ₃ -Xylp-(1→2)-Xylp	<i>Acodontaster conspicuus</i>	90
258	Акодонгастерозид G	OH	H	α-OH	H	OH	β-OH	H		2-OCH ₃ -Xylp-(1→2)-Xylp	<i>Acodontaster conspicuus</i>	90
259	Акодонгастерозид H	H	H	α-OH	H	H	β-OH	H		2-OCH ₃ -Xylp-(1→2)-Xylp	<i>Acodontaster conspicuus</i>	90

(Δ⁸⁽¹⁴⁾)

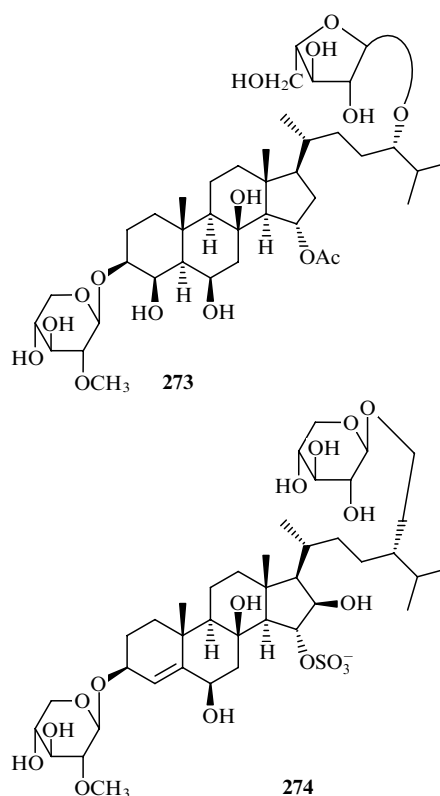
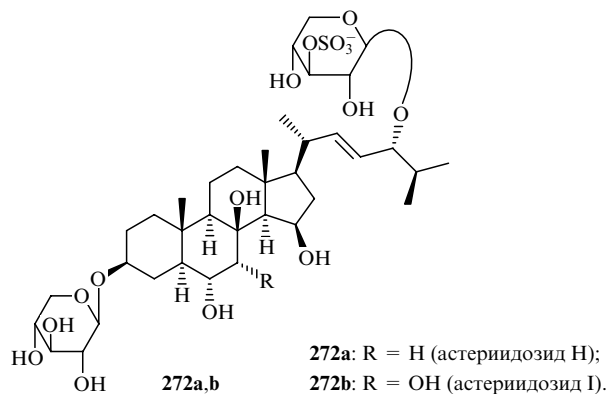
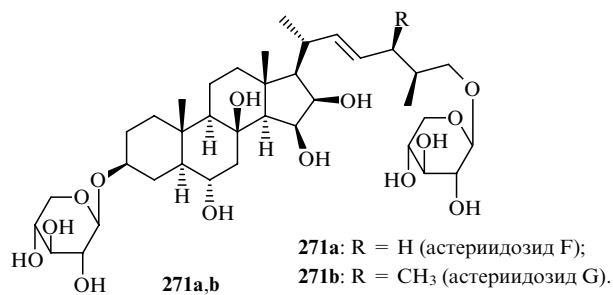
Таблица 3 (окончание).

Соединение	Название	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Боковая цепь (X) (двойная связь)	Углеводный фрагмент (Y)	Источник	Ссылки
260	Аколонтастерозид I	H	H	α -OH	H	H	β -OH	H	 ($\Delta^{8(14)}$)	Xyl _p	<i>Acodontaster conspicuus</i>	90
261	Кроссастерозид P ₃	H	H	α -OH	H	OH	H	H	 ($\Delta^{14(15)}$)	3-OCH ₃ -Glc _p	<i>Crossaster papposus</i>	184
262	Кроссастерозид P ₄	OH	H	α -OH	H	OH	β -OH	H	 ($\Delta^{14(15)}$)	2,4-(OCH ₃) ₂ -Xyl _p -(1→5)-Ara _f	<i>Crossaster papposus</i>	184
263	Соластерозид S ₁	H	H	β -OH	H	H	α -OH	H	 ($\Delta^{14(15)}$)	Xyl _p	<i>Solaster dawsoni</i>	185
264	Соластерозид S ₂	H	H	α -OH	H	OH	β -OH	β -OH	 ($\Delta^{14(15)}$)	Gal _t -(1→6)-Gal _f	<i>Solaster dawsoni</i>	185
265	Медиастерозид M ₁	H	H	α -OH	H	OH	β -OH	H	 ($\Delta^{14(15)}$)	2-OCH ₃ -Xyl _p -(1→5)-Ara _f	<i>Mediaster murrayi</i>	186
266	Медиастерозид M ₂	H	H	α -OH	H	OH	β -OH	H	 ($\Delta^{14(15)}$)	Xyl _p -(1→5)-Ara _f	<i>Mediaster murrayi</i>	186
267	Медиастерозид M ₃	H	H	α -OH	H	OH	β -OH	H	 ($\Delta^{14(15)}$)	2,4-(OCH ₃) ₂ -Xyl _p -(1→5)-Ara _f	<i>Mediaster murrayi</i>	186
268	Медиастерозид M ₄	H	H	α -OH	H	OH	β -OH	H	 ($\Delta^{14(15)}$)	2,3-(OCH ₃) ₂ -Xyl _p -(1→2)-Ara _f	<i>Mediaster murrayi</i>	186

шие два моносахаридных фрагмента — один при атоме C(3), а другой в боковой цепи. Представители этой группы — дистоластерозиды D₁–D₃ (**269a–c**) — были найдены нами в *Distolasterias nipon*.¹⁸⁷ Повторное исследование полярных стероидов из этого же вида животных, собранных у берегов Японии, привело к выделению еще одного стероидного гликозида, названного дистоластерозидом D₄ (**269d**), а также дистоластерозид D₅ (**270**), у которого моносахаридный остаток при атоме C(3) заменен на сульфатную группу.¹⁷⁰

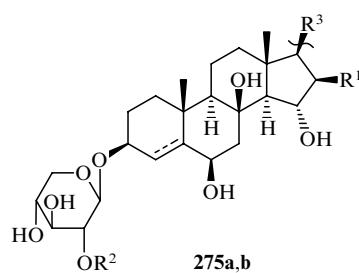


В самое последнее время эта группа увеличилась за счет выделения астериидозидов F–I (**271a,b** и **272a,b**) из антарктической Asteriidae gen. sp.¹⁷⁴ и эхинастерозидов B₁ (**273**) и F



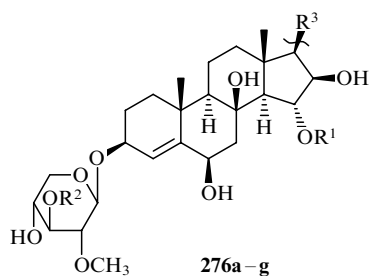
(**274**) из *Echinaster sepositus*¹⁸⁸ и *E. brasiliensis*¹⁷¹ соответственно.

Другая группа недавно найденных гликозидов имеет только один углеводный фрагмент, присоединенный к атому C(3). К ним относятся десульфатированный 26-нор-эхинастерозид A (**275a**) из *Henricia downeyae*,¹⁷⁹ соединения **276a–e** из *Echinaster brasiliensis*,¹⁷¹ хенрициозиды H₂ и H₃ (**276f,g**) из *H. derjugini*⁹³ и астериидозид L (**275b**) из Asteriidae gen. sp.¹⁷⁴



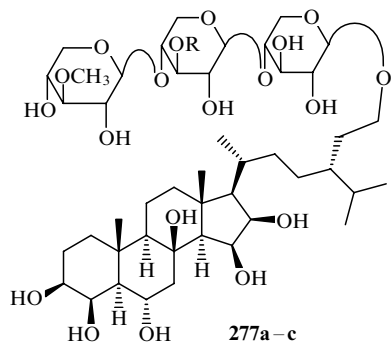
Соединение **275**

Соединение 275	Название	R ¹	R ²	R ³
a (Δ ⁴)		OH	CH ₃	
b	Астериидозид L	H	H	



Соединение 276	Название	R ¹	R ²	R ³
a		SO ₃ ⁻	H	
b		H	H	
c	Эхинастерозид C	SO ₃ ⁻	H	
d	Эхинастерозид D	SO ₃ ⁻	H	
e	Эхинастерозид E	H	H	
f	Хенрициозид H ₂	H	CH ₃	
g	Хенрициозид H ₃	H	CH ₃	

В отличие от всех других гликозидов полигидроксистероидов цитотоксические соединения **277a–c** из *Fromia monilis*¹⁸⁹ имеют не один или два, а три моносахаридных остатка.



277a: R = CH₃;
277b: R = CH₃, Δ²²;
277c: R = H.

Впечатляющее разнообразие гликозидов полигидроксистероидов и других полярных стероидов, найденных в морских звездах, является следствием наличия у этих животных широкого набора окисляющих и гликозилирующих ферментов, сравнимого только с разнообразием стероидокисляющих ферментов в микроорганизмах и гликозилтрансфераз в высших наземных растениях. В последние годы открыто несколько новых групп гликозидов, не упомянутых в предыдущих обзорных статьях,^{2,3} например, монохиновозиды, родственные классическим астеросапонинам, и сульфатированные по атому C(6) моно- и биозиды с углеводной цепью в положении 3.

Следует подчеркнуть, что ферменты морских звезд по специфичности гидроксилирования и способности переносить моно- или олигозидные остатки в определенные поло-

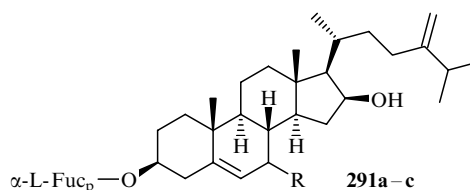
жения стероидных субстратов отличаются от известных ферментов наземного происхождения. Характерной чертой биогенеза стероидных гликозидов в морских звездах является сульфатирование образующихся продуктов в самые различные положения.

В другом типе морских беспозвоночных — в губках — гликозиды были найдены значительно позже, чем в морских звездах. Губочные гликозиды имеют обычно моно-, ди- или триметилстериновые агликоны и углеводную цепь, присоединенную к атому C(3). Впервые такие метаболиты были выделены из *Asteropus sarasinusum* группой Китагавы.^{190,191} Сарасинозиды являются олигогликозидами ранее неизвестных диметилстериновых агликонов. Они проявляют высокие икhtiотоксические свойства и умеренную цитостатическую активность на эмбрионах морских звезд *Asterina pectinifera*. Соединения **278a–c**, **279a–c**, **280a–c** были найдены в *A. sarasinusum*, собранных у Тихоокеанского острова Палау,¹⁹¹ а соединения **281**, **282a–b**, **283** — в том же виде губок, обитающих у берегов Соломоновых островов.¹⁹² Сарасинозид D (**281**) имеет редкую 4,4,8-триметилстерановую скелетную систему агликона, близкую к скелетной системе сестертерпеноидов скаларановой серии и отличающуюся от скелета даммарановых тритерпеноидов 1,2-сдвигом метильной группы от атома C(14) к атому C(13).

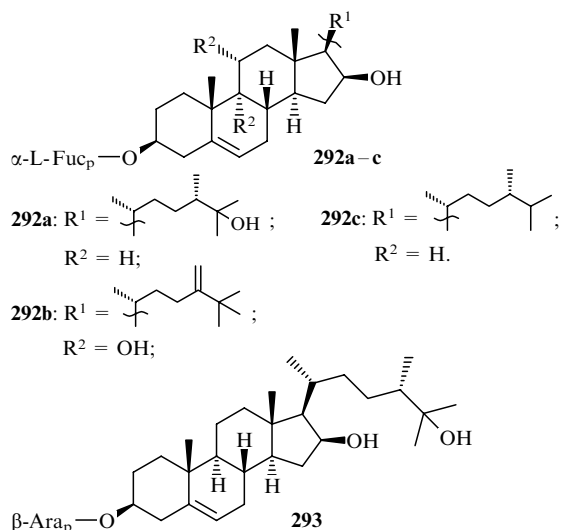
Из *Pachastrella* sp. был выделен так называемый пачастреллозид A (**284**), ингибирующий деление клеток в эмбрионах морского ежа, но не препятствующий делению ядер. В результате его действия образуется многоядерный одноклеточный эмбрион. В отличие от других стероидных гликозидов пачастреллозид A (**284**) имеет моносахаридные остатки в необычных положениях: один из них (галактоза) присоединен к атому C(4), а другой (ксилоза) — к атому C(7) агликона.¹⁹³ Сравнение структур агликонов эрилозида A (**285**) из *Erylus lendenfeldi*,¹⁹⁴ эрилозидов C и D (**286a,b**) из *Erylus* sp.,¹⁹⁵ а также эрилозида E (**287**) из *E. goffrilleri*¹⁹⁶ и найденных нами в *Ulosa* sp. улозоидов (**288**, **289**)^{197,198} показывает, что в губках может протекать последовательное деметилирование ланостанового или близкого к нему тритерпенового предшественника, напоминающее аналогичный процесс трансформации ланостерина в холестерин в высших животных. Этот процесс, как известно, состоит в окислительном удалении сначала метильной группы из положения 14, а затем и метильных групп, связанных с атомом C(4) (табл. 4).

Заметно отличается от других стероидных гликозидов, выделенных из губок, хопайозид (**290**) из микронезийской губки *Cribrochalina olemda*.¹⁹⁹ Это соединение относится не к стероидным или норланостановым производным, а к 19-норпрегнановым.

В некоторых восьмилучевых кораллах также обнаружены интересные стероидные гликозиды. Большинство из них являются монозидами, содержат одну или несколько ацетатных или пропионатных групп и принадлежат к прегнановому ряду. В последнее время в этих животных найдено несколько новых гликозилированных стероидных производных и новые гликозиды прегнановой серии. Так, в ряде мягких кораллов — *Alcyonium* sp. и видах, принадлежащих к родам *Sinularia* и *Lobophytum* — обнаружены α-L-фукозиды с агликонами 24-метилхлестериновой серии **291a–c**.²⁰⁰ Близкие к ним гликозиды **292a,b** и **293** выделены соответственно из *Sinularia gibberosa*^{52,201} и *S. grandilobata*.²⁰²



291a: R = H;
291b: R = β-OH;
291c: R = α-OH.



Цитотоксический прегнанный гликозид — веррукозид (**294**) из *Eunicella verrucosa*²⁰³ — имеет в качестве углеводной компоненты L-дигиталозу, энантиомерную соответствующей 6-дезоксигексозе, найденной в наземных растениях. Он ингибирует опухолевые клетки P-388, A-549 и HT-29

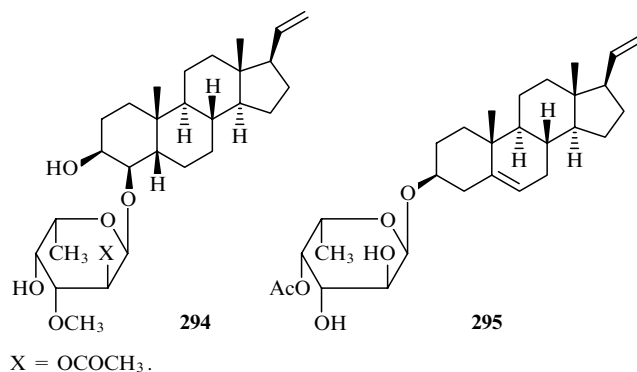
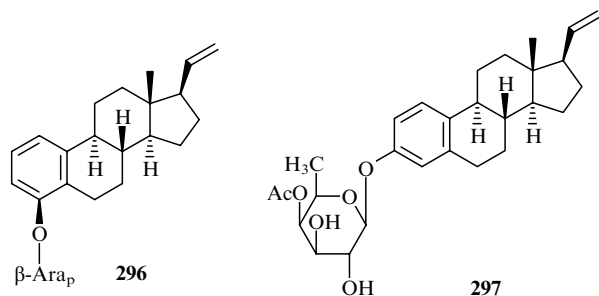


Таблица 4. Гликозиды из губок.

Структурная формула	Соединение	Структура углеводной цепи (X)	Название
	278a	$\begin{array}{c} \beta\text{-1,2} \quad \beta\text{-1,6} \quad \beta\text{-1,2} \\ \text{Glc}_p\text{—Glc}_p\text{—NAcGlc}_p\text{—Xyl}_p\text{—} \\ \beta\text{-1,4} \quad \\ \text{NAcGal}_p \end{array}$	Сарасинозид A ₁
	278b	$\begin{array}{c} \beta\text{-1,2} \quad \beta\text{-1,6} \quad \beta\text{-1,2} \\ \text{Glc}_p\text{—Xyl}_p\text{—NAcGlc}_p\text{—Xyl}_p\text{—} \\ \beta\text{-1,4} \quad \\ \text{NAcGal}_p \end{array}$	Сарасинозид B ₁
	278c	$\begin{array}{c} \beta\text{-1,6} \quad \beta\text{-1,2} \\ \text{Xyl}_p\text{—NAcGlc}_p\text{—Xyl}_p\text{—} \\ \beta\text{-1,4} \quad \\ \text{NAcGal}_p \end{array}$	Сарасинозид C ₁
	279a	$\begin{array}{c} \beta\text{-1,2} \quad \beta\text{-1,6} \quad \beta\text{-1,2} \\ \text{Glc}_p\text{—Glc}_p\text{—NAcGlc}_p\text{—Xyl}_p\text{—} \\ \beta\text{-1,4} \quad \\ \text{NAcGal}_p \end{array}$	Сарасинозид A ₂
	279b	$\begin{array}{c} \beta\text{-1,2} \quad \beta\text{-1,6} \quad \beta\text{-1,2} \\ \text{Glc}_p\text{—Xyl}_p\text{—NAcGlc}_p\text{—Xyl}_p\text{—} \\ \beta\text{-1,4} \quad \\ \text{NAcGal}_p \end{array}$	Сарасинозид B ₂
	279c	$\begin{array}{c} \beta\text{-1,6} \quad \beta\text{-1,2} \\ \text{Xyl}_p\text{—NAcGlc}_p\text{—Xyl}_p\text{—} \\ \beta\text{-1,4} \quad \\ \text{NAcGal}_p \end{array}$	Сарасинозид C ₂
	280a	$\begin{array}{c} \beta\text{-1,2} \quad \beta\text{-1,6} \quad \beta\text{-1,2} \\ \text{Glc}_p\text{—Glc}_p\text{—NAcGlc}_p\text{—Xyl}_p\text{—} \\ \beta\text{-1,4} \quad \\ \text{NAcGal}_p \end{array}$	Сарасинозид A ₃
	280b	$\begin{array}{c} \beta\text{-1,2} \quad \beta\text{-1,6} \quad \beta\text{-1,2} \\ \text{Glc}_p\text{—Xyl}_p\text{—NAcGlc}_p\text{—Xyl}_p\text{—} \\ \beta\text{-1,4} \quad \\ \text{NAcGal}_p \end{array}$	Сарасинозид B ₃
	280c	$\begin{array}{c} \beta\text{-1,6} \quad \beta\text{-1,2} \\ \text{Xyl}_p\text{—NAcGlc}_p\text{—Xyl}_p\text{—} \\ \beta\text{-1,4} \quad \\ \text{NAcGal}_p \end{array}$	Сарасинозид C ₃
	281	$\begin{array}{c} \beta\text{-1,2} \quad \beta\text{-1,6} \quad \beta\text{-1,2} \\ \text{Glc}_p\text{—Xyl}_p\text{—NAcGlc}_p\text{—Xyl}_p\text{—} \\ \beta\text{-1,4} \quad \\ \text{NAcGal}_p \end{array}$	Сарасинозид D

Таблица 4 (окончание).

Структурная формула	Соединение	Структура углеводной цепи (X)	Название
	282a (R = H)	$\begin{array}{c} \beta\text{-}1,2 \quad \beta\text{-}1,6 \quad \beta\text{-}1,2 \\ \text{Glc}_p\text{---Xyl}_p\text{---NAcGlc}_p\text{---Xyl}_p\text{---} \\ \beta\text{-}1,4 \quad \\ \text{NAcGal}_p \end{array}$	Сарасинозид Е
	282b (R = OCH ₃)	$\begin{array}{c} \beta\text{-}1,2 \quad \beta\text{-}1,6 \quad \beta\text{-}1,2 \\ \text{Glc}_p\text{---Xyl}_p\text{---NAcGlc}_p\text{---Xyl}_p\text{---} \\ \beta\text{-}1,4 \quad \\ \text{NAcGal}_p \end{array}$	Сарасинозид F
	283	$\begin{array}{c} \beta\text{-}1,2 \quad \beta\text{-}1,6 \quad \beta\text{-}1,2 \\ \text{Glc}_p\text{---Xyl}_p\text{---NAcGlc}_p\text{---Xyl}_p\text{---} \\ \beta\text{-}1,4 \quad \\ \text{NAcGal}_p \end{array}$	Сарасинозид G
	284	—	Пачастреллозид А
	285	$\begin{array}{c} \beta\text{-}1,2 \\ \text{Gal}_p\text{---Gal}_p\text{---} \end{array}$	Эрилозид А
	286a	$\begin{array}{c} 1,4 \quad 1,3 \\ \text{Gal}_p\text{---Gal}_p\text{---Gal}_p\text{---} \\ 1,2 \quad \\ \text{Gal}_p \end{array}$	Эрилозид С
	286b	$\begin{array}{c} 1,3 \\ \text{Gal}_p\text{---Gal}_p\text{---} \\ 1,2 \quad \\ \text{Gal}_p \end{array}$	Эрилозид D
	287	$\begin{array}{c} 1,2 \\ \text{Gal}_p\text{---NAcGlc}_p\text{---} \end{array}$	Эрилозид Е
	288	$\begin{array}{c} \beta\text{-}1,6 \\ \text{Glc}_p\text{A---Glc}_p\text{---} \end{array}$	Улозозид А
	289	NAcGlc _p —	Улозозид В
	290	4-OAc-L-Fuc—	Хопайозид



(ИК₅₀ = 5.9, 7.2 и 6.3 мкг·мл⁻¹ соответственно). Близок к нему по строению и гликозид **295** из горгонарии *Eunicea* sp.²⁰⁴ Гликозиды **296**, **297** из собранных у берегов Таиланда мягких кораллов *Scleronephthya palida*²⁰⁵ и *Alcyonium* sp.⁶⁴ являются 19-норпрегнановыми производными.

Некоторые виды рыб — еще один источник стероидных гликозидов. Этот факт вызывает некоторое удивление, поскольку для наземных позвоночных гликозиды не являются характерными метаболитами. Из известных морских вторичных метаболитов, имеющих гликозидную природу, следует упомянуть отпугивающие акул соединения из соответствующих желез «морской подошвы» *Pardachirus marmoratus* и рыбы-павлина *Pardachirus pavoninus*. Эти рыбы очень медленно плавают, но, несмотря на ожесточенную борьбу за существование в условиях кораллового мелководья, успешно противостоят атакам хищных рыб. Оба вида рыб, относящиеся к одному и тому же роду, выделяют токсичные секреты в момент опасности. Было показано, что в этих секретах содержатся пептиды — пардаксины, парализующие челюстные мышцы акул, — и две группы токсичных

гликозидов, обладающих гемолитическими свойствами: павонины **298a,b** и **299a–d** из *P. pavoninus*^{206, 207} и мозесины **300a–d**, **301** из *P. marmoratus*.²⁰⁸

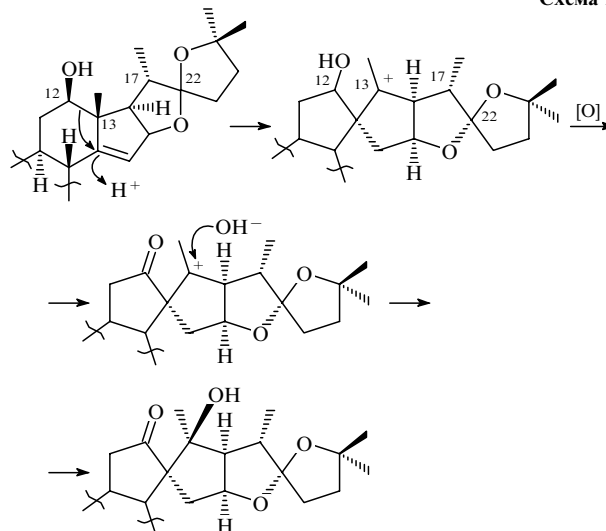
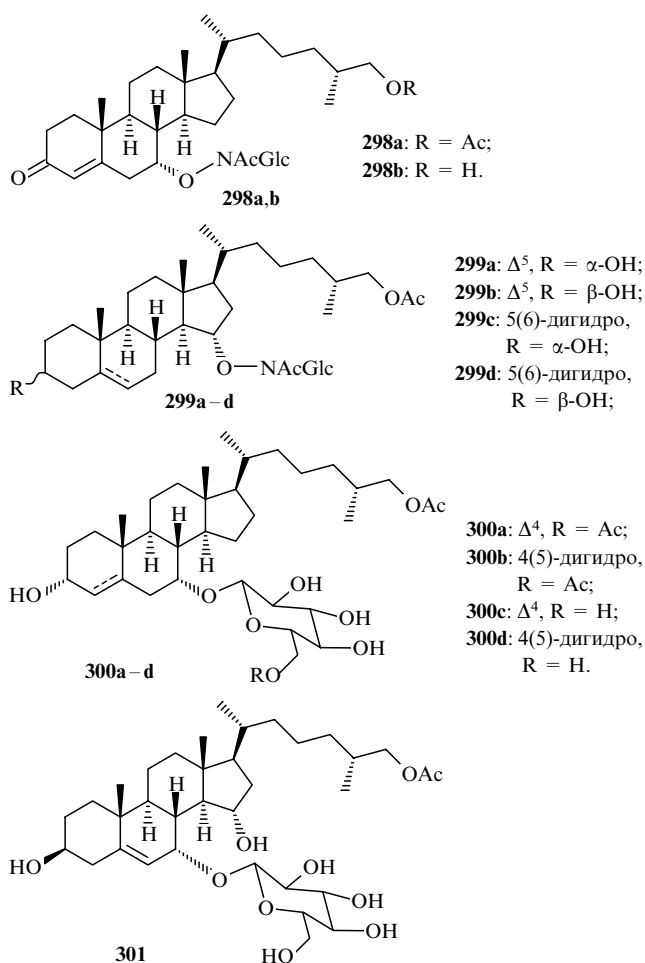
Приведенные выше данные показывают, что способностью к биосинтезу стероидных гликозидов обладают таксономически сильно отличающиеся друг от друга группы морских животных — от беспозвоночных до рыб. Из них морские звезды по разнообразию содержащихся в них биологически активных стероидных гликозидов сравнимы с таким известным их источником как высшие наземные растения.

V. Стероидные алкалоиды

Среди супертоксичных для опухолевых клеток природных соединений выделяется группа бисстероидных пиразинов. Первым из них был выделен цефалостатин 1 (**302a**), найденный в морском трубчатом черве *Cephalodiscus gilchristi* группой Петти²⁰⁹ из США. Его строение установили с помощью рентгеноструктурного анализа. Чрезвычайно маленькая концентрация этого необычного соединения была токсична для опухолевых клеток (ИК₅₀ = 10⁻⁷–10⁻⁹ мкг·мл⁻¹ для клеток Р-388). Позднее около 20 родственных цефалостатинов было найдено в этом животном, в том числе соединения **302b–g**, **303**, **304a,b**, **305**, **306a,b**, **307**.^{210–215}

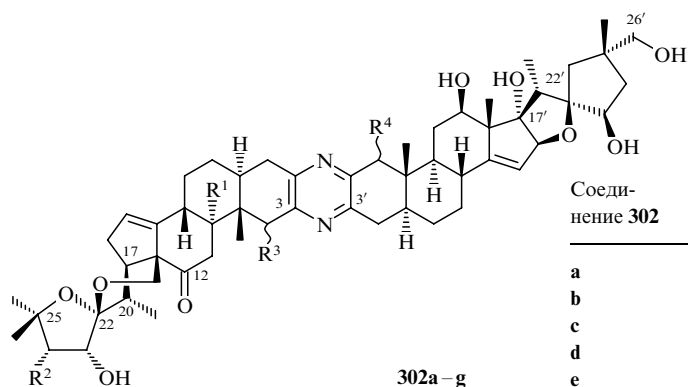
Неожиданно близкие по структуре димерные стероидные алкалоиды были найдены и в асидии *Ritterella tokioka* группой Фузетани.^{216–219} Первым из них был получен риттеразин А (**308a**) — высокотоксичный для клеток Р-388 и имеющий ИК₅₀ = 3.5·10⁻³ мкг·мл⁻¹ (см.²¹⁶). Происхождение необычного фрагмента из четырех пятичленных циклов в риттеразине А и родственных соединениях было объяснено перегруппировкой 12-гидрокси-Δ¹⁴-стероидной системы их предшественника, как показано на схеме 2.

Схема 2



Вслед за риттерaziном А японские химики выделили еще более 20 риттеразинов, отличающихся друг от друга строением циклов C, D, E и F в одном или обоих стероидных фрагментах, например, соединения **308b**, **309a,b**, **310**, **311**, **312a,b** и **313**.^{217–219} Большинство риттеразинов оказались высокотоксичными для опухолевых клеток, а некоторые проявили супервысокую активность (табл. 5).²¹⁸

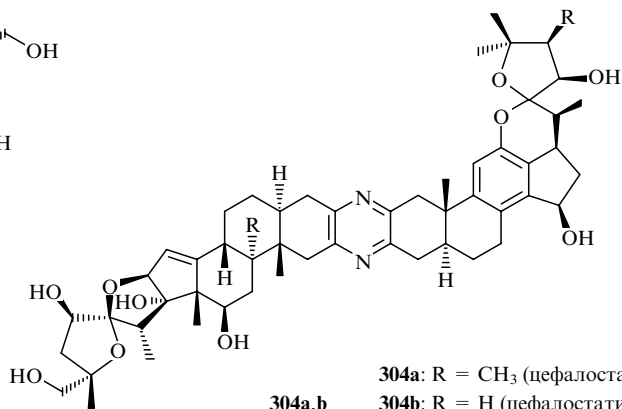
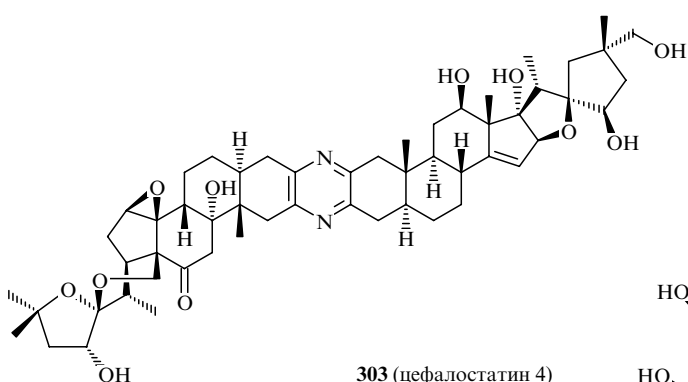
Выделение двух весьма близких серий соединений из таких филогенетически далеких друг от друга таксонов как черви и асидии позволило высказать предположение о том, что их биосинтез осуществляется не в этих животных, а симбиотными микроорганизмами. Цефалостатин 7 (**305**) является наиболее активным из этой серии соединений; его

Соеди-
нение 302

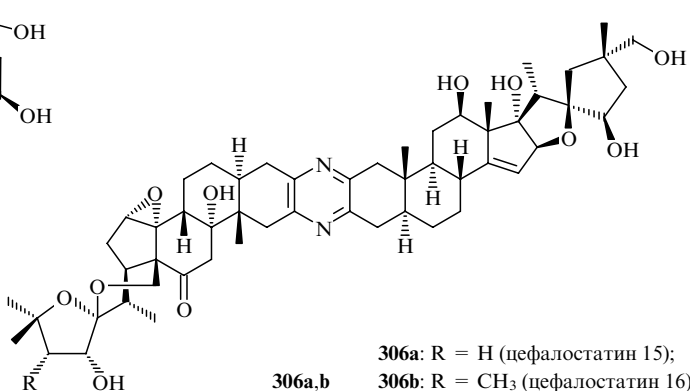
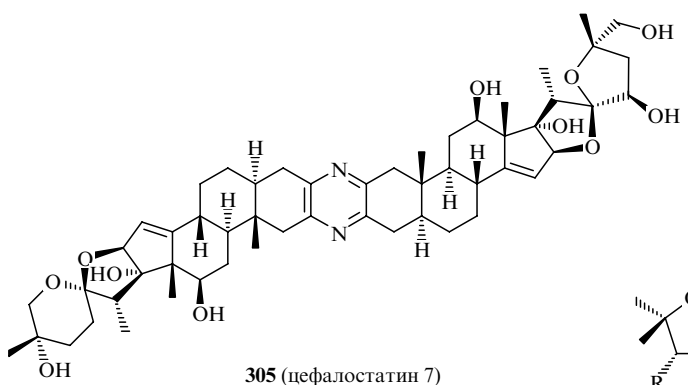
Название

R¹R²R³R⁴

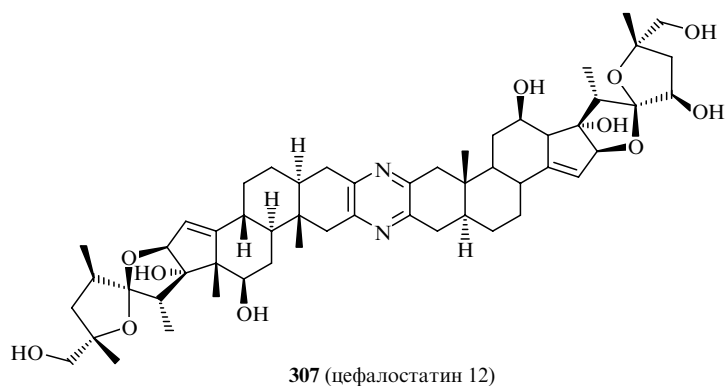
a	Цефалостатин 1	H	H	H	H
b	Цефалостатин 2	OH	H	H	H
c	Цефалостатин 3	OH	CH ₃	H	H
d	Цефалостатин 10	OH	H	H	α -OCH ₃
e	Цефалостатин 11	OH	H	α -OCH ₃	H
f	Цефалостатин 18 (22'-эпимер)	H	H	H	α -OCH ₃
g	Цефалостатин 19 (22'-эпимер)	H	H	α -OCH ₃	H

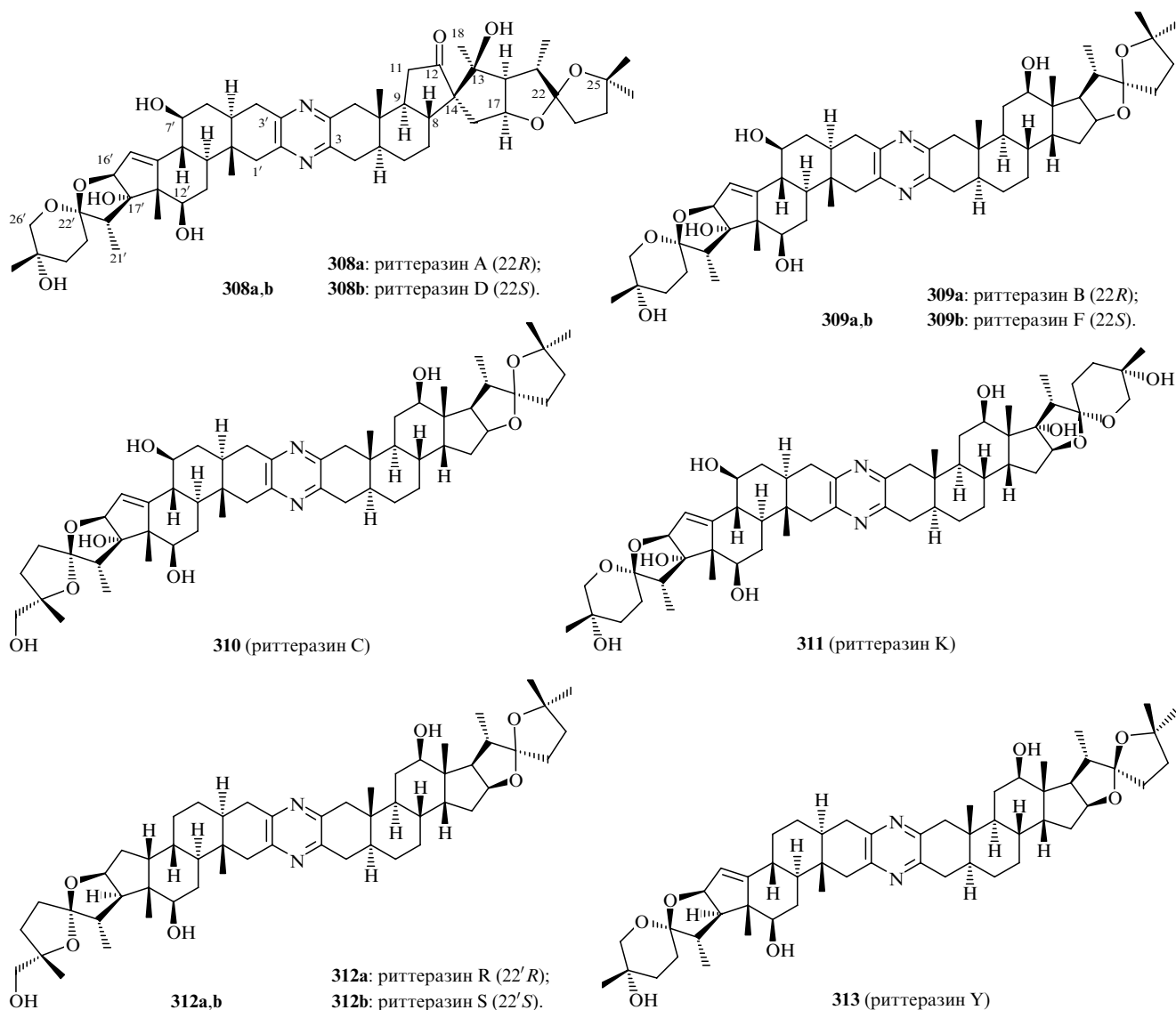


304a: R = CH₃ (цефалостатин 5);
304b: R = H (цефалостатин 6).



306a: R = H (цефалостатин 15);
306b: R = CH₃ (цефалостатин 16).





средняя ИК₅₀ для 60 штаммов опухолевых клеток в испытаниях в Национальном институте рака США была найдена приблизительно равной 10⁻⁹ моль · л⁻¹. Позже этот и некоторые другие димерные стероидные алкалоиды были синтезированы. Петти²⁰⁹ предполагал, что соединения этой серии образуются в результате димеризации стероидных α-аминокетон с последующим окислением. Фучс с соавт.²²⁰ описал синтез (биомиметического типа) цефалостатинов 7 (**305**), 12 (**307**) и риттеразина K (**311**). В качестве исходного соединения он взял стероидный пентациклический альдегид **314**, полученный из доступного ацетата гекогенина, и превратил его через промежуточные кетоны **315**, **316** и бромкетоны **317**, **318** в азидокетоны **319**, **320** (схема 3). Смесь этих азидокетонов (1 : 1) при обработке 6 экв. этанольного раствора NaНТе

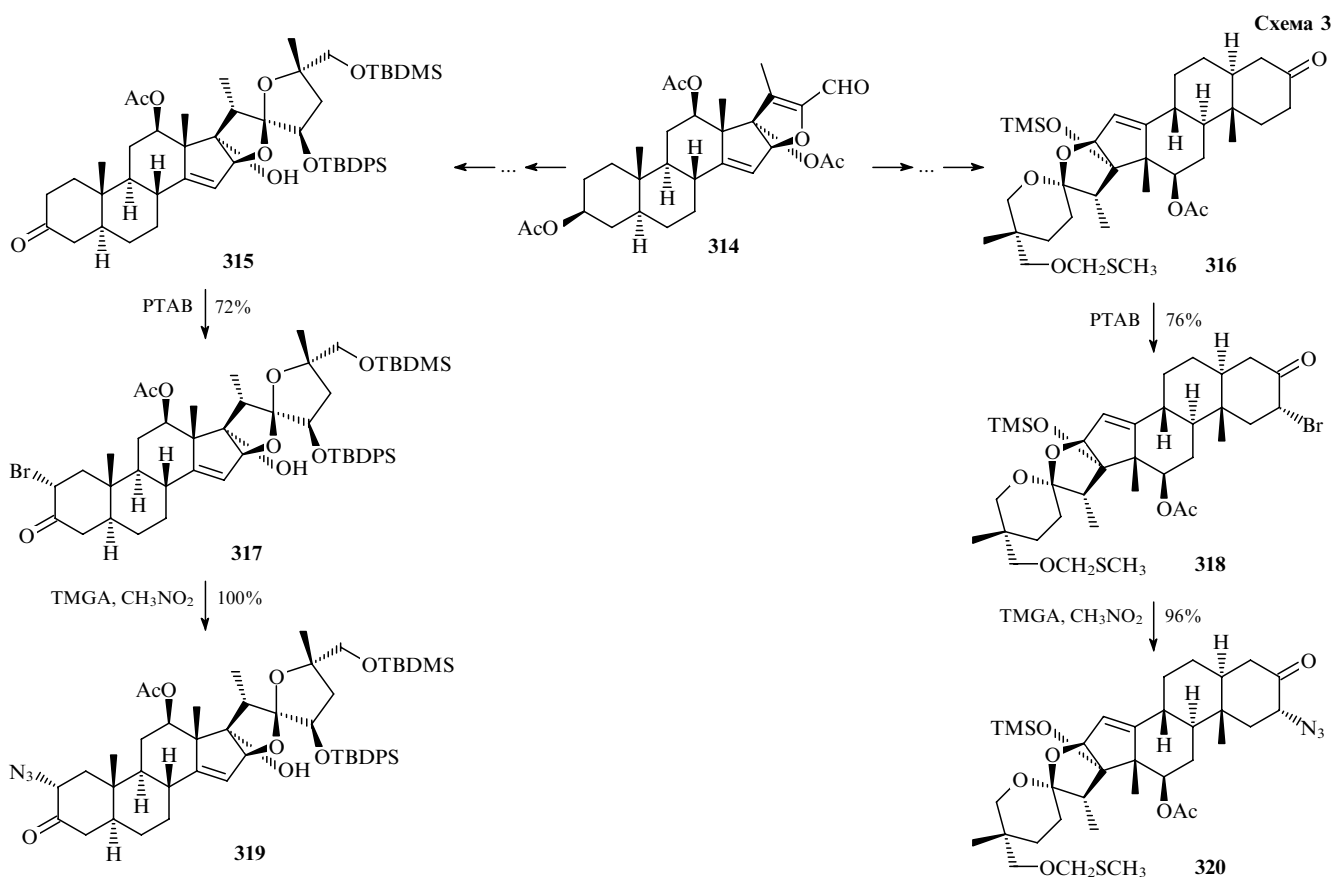
в течение 1 ч с последующим добавлением силикагеля как мягкого катализатора дала смесь производных **321** (14%) + **322** (35%) + **323** (23%), очищенных хроматографически. Последующее снятие защитных групп с соединений **321** – **323** привело к продуктам, идентичным природным цефалостатинам 7 (**305**) и 12 (**307**) и риттеразину K (**311**) соответственно.

Пиразиновые стероидные димерные алкалоиды являются одними из наиболее токсичных для опухолевых клеток из всех известных к настоящему времени антиопухолевых природных соединений. Синтез некоторых из них открыл хорошие перспективы для дальнейшего фармакологического и клинического изучения этих соединений.

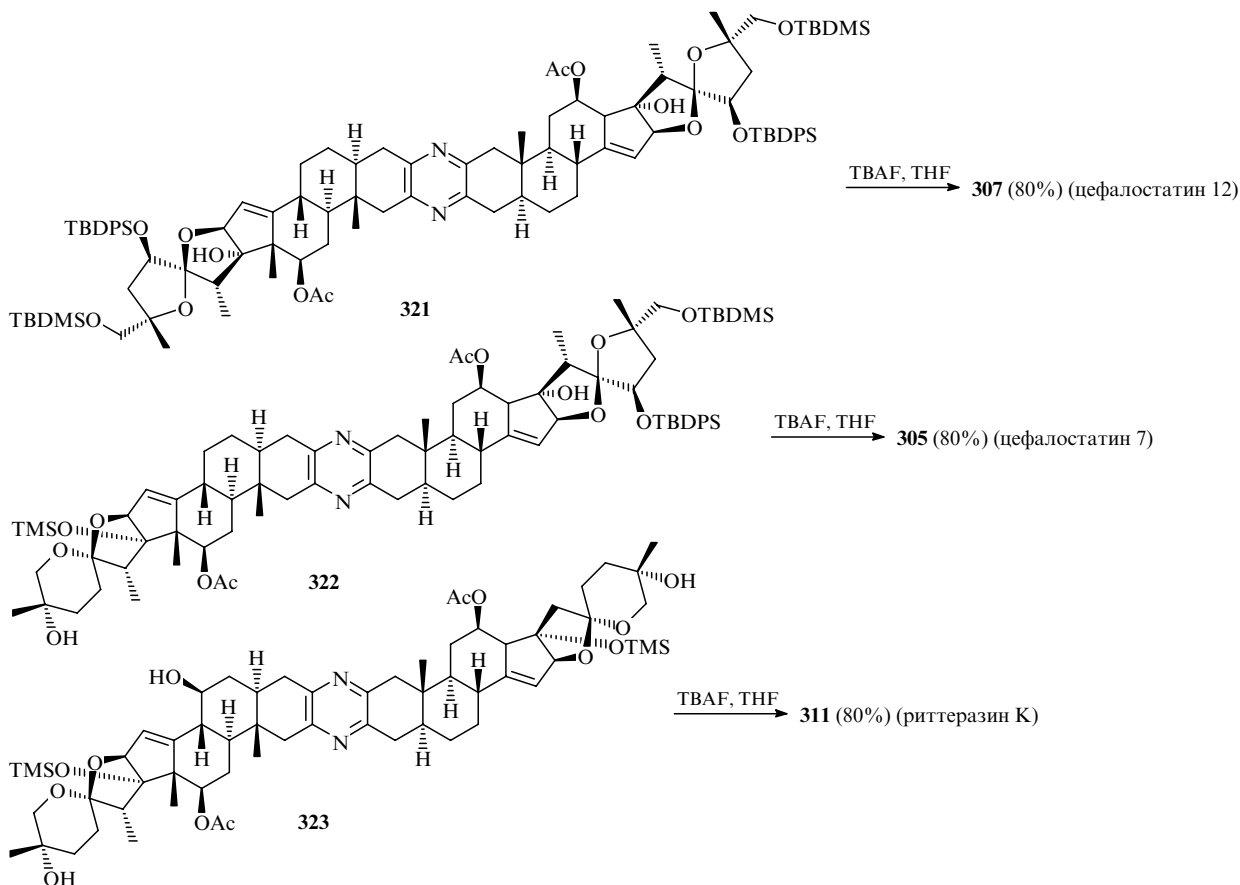
Скваламин (**324a**) — необычное сульфатированное производное спермидина — был выделен из акулы *Squalus acanthias*.^{221, 222} Его структура определена спектральными методами, а стереохимия асимметрического центра C(24) (24*R*) установлена после синтеза скваламиндисульфата и его 24*S*-изомера из стигмастерина.²²³ В отличие от желчных спиртов рыб, скваламин (**324a**) содержится не только в печени и желчном пузыре, но и в других тканях акулы, например, в селезенке и яичниках. Интересны свойства скваламина (**324a**): по своему антибактериальному действию он сравним с антибиотиком широкого спектра действия — ампициллином (см.

Таблица 5. Цитотоксическая активность риттеразинов в отношении опухолевых клеток Р-388.²¹⁸

Соединение	ИК ₅₀ , мкг · мл ⁻¹	Соединение	ИК ₅₀ , мкг · мл ⁻¹
Риттеразин А	0.0035	Риттеразин F	0.00073
Риттеразин В	0.00015	Риттеразин К	0.0095
Риттеразин С	0.092	Риттеразин S	0.46
Риттеразин D	0.016	Риттеразин Y	0.0035



TBDMS — *tert*-бутилдиметилсилильная группа, PTAB — фенилтриметиламмонийтрибромид, TMGA — азидтетраметилгуанидинум.

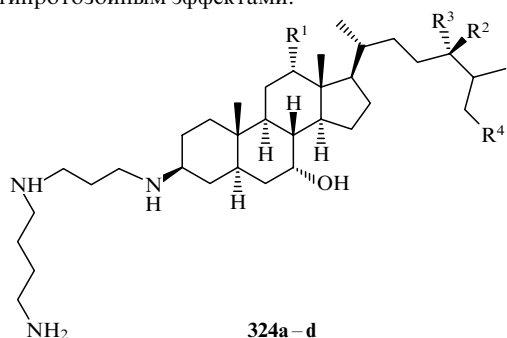


TBAF — тетрабутиламмонийфторид.

Таблица 6. Антимикробная активность скваламина (минимальная ИК, мкг·мл⁻¹) в сравнении с антибиотиком ампициллином.

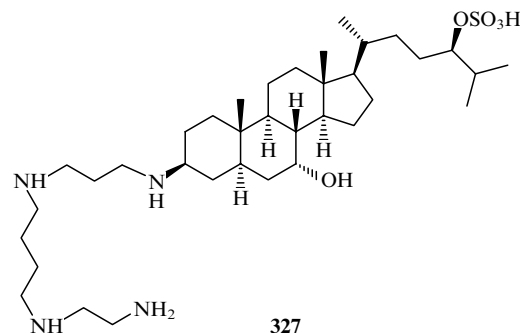
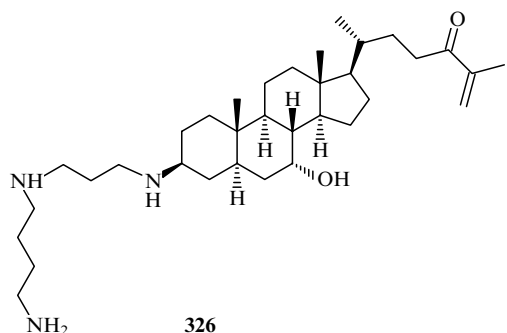
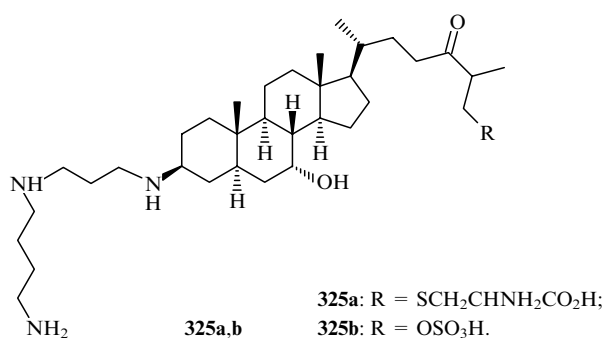
Микроорганизм	Сквамин	Ампициллин
<i>E.coli</i>	1–2	2–4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4–8	62–125
<i>Staphylococcus aureus</i>	1–2	< 1
<i>Streptococcus faecalis</i>	1–2	< 0.25
<i>Proteus vulgaris</i>	4–8	8–16
<i>Serratia marcescens</i>	> 125	4–62
<i>Candida albicans</i>	4–8	> 125
<i>Paramecium caudarium</i>	4–8	> 65

табл. 6), но при этом обладает сильными антифунгальным и антипротозойным эффектами.



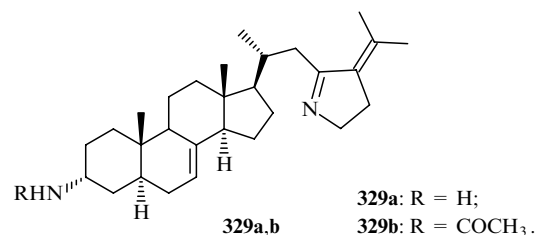
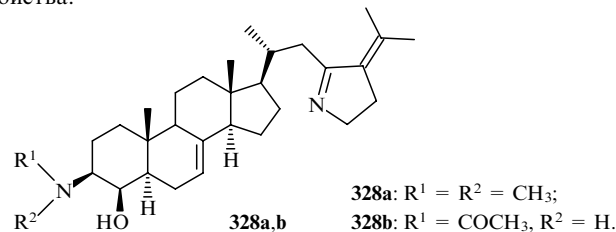
Соединение 324	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
a	H	OSO ₃ H	H	H
b	H	OH	H	OSO ₃ H
c	OH	OSO ₃ H	H	H
d	H	OSO ₃ H	CH ₂ OH	H

Недавно были выделены новые алкалоиды этой серии — соединения **324b–d**, **325a,b**, **326** и **327**, причем **327** практически не уступал скваламину по своим антимикробным свойствам.²²⁴ Интересно, что соединения этой серии подавляли аппетит у мышей и других животных, что стало основанием для предположения об их участии в спорадическом пищевом

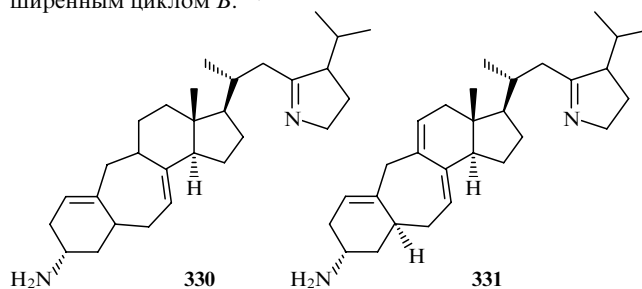


поведении акулы. В самом деле известно, что *S. acanthis* питается только 1 раз в 2 недели.

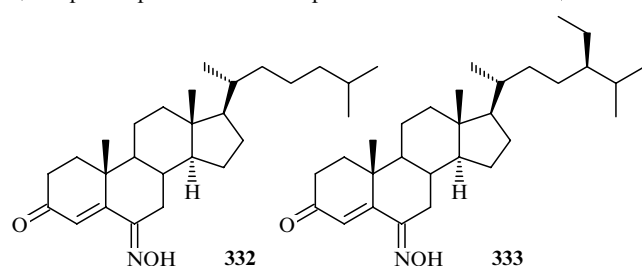
Из экстрактов губки *Corticum* sp., собранной у берегов Индонезии, получены два новых алкалоида **328a,b**,²²⁵ родственных ранее известным антимикробным метаболитам — плакинаминам А и В (**329a,b**) из губки *Plakina* sp.²²⁶ Соединения **328a,b** высокотоксичны для опухолевых клеток, проявляют умеренные иммуномодулирующие и антимикробные свойства.



Недавно в тихоокеанской губке *Corticum* sp. были найдены необычные стероидные алкалоиды **330**, **331** с расширенным циклом В.²²⁷



Стероидные оксимы **332**, **333** из губки *Cinachyrella* sp. являются конкурентными ингибиторами человеческой плацентарной ароматазы и интересны в качестве потенциальных



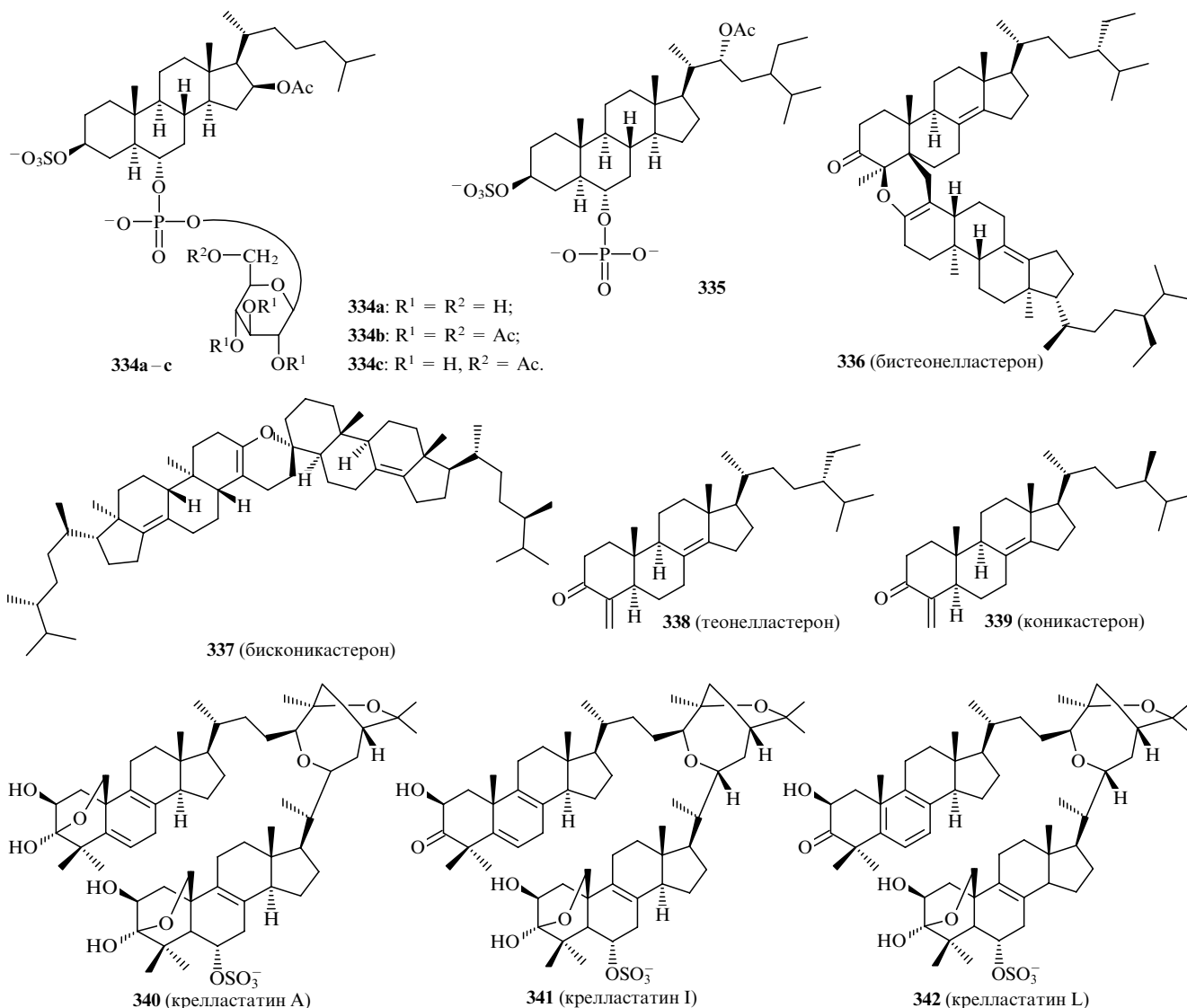
ингибиторов гормонозависимых опухолей.²²⁸ Синтез этих соединений описан в работе²²⁹.

К настоящему времени известно немного морских стероидных алкалоидов, но они представляют большой интерес как с точки зрения особенностей их химического строения, так и с точки зрения физиологической активности.

VI. Другие морские стероиды

В настоящем разделе рассмотрены морские стероиды, которые трудно отнести к каким-либо из упомянутых выше структурных групп.

Например, в морских звездах *Tremaster novaecaledoniae* найдены стероидные фосфаты. Первыми были описаны тремастеролы А–С (334a–c),²³⁰ родственные гликозидам. В этих соединениях моносахаридный остаток присоединен к агликону не гликозидной, а фосфодиэфирной связью. В спектрах ЯМР ¹H тремастеролов сигнал протона при атоме С(6) проявлялся в виде четырех дублетов ($J = 9.5, 9.5, 7.5$ и 4.5 Гц), т.е. из-за наличия взаимодействия НС–О–Р наблюдали на одну константу спин-спинового взаимодействия больше, чем в спектрах производных 6 α -гидроксистероидов. В спектрах ЯМР ³¹P зарегистрирован триплетный сигнал при 3.54 м.д., который превращался в дублет после облучения, что доказывало присутствие фосфатной группировки между атомом С(6) и моносахаридным остатком.

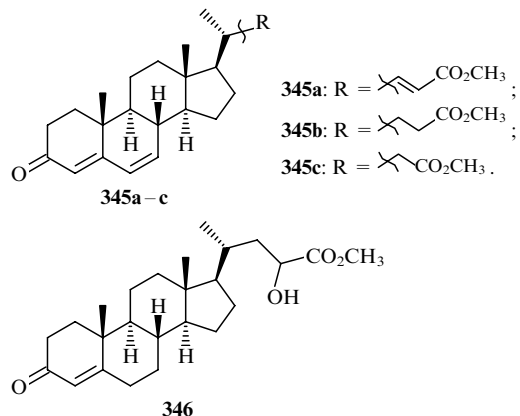
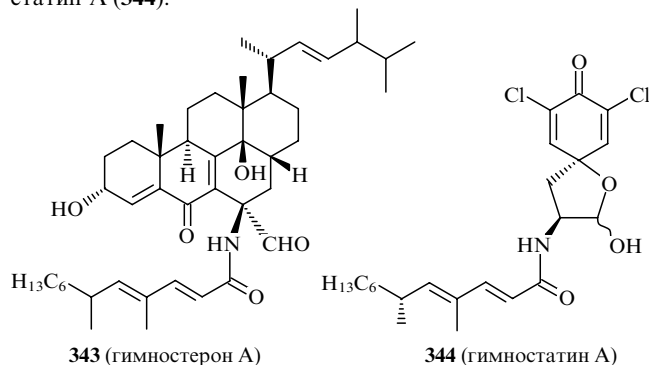


Химические сдвиги атомов фосфора для фосфатных и других функциональных групп в спектрах ЯМР ³¹P хорошо известны (см., например, работу²³¹). Позднее из того же самого вида морских звезд был выделен стероид 335 с сульфатной и фосфатной группами, присоединенными в положения 3 и 6 соответственно.¹³⁶

В некоторых видах губок были обнаружены димерные стероиды. Так, из окинавской губки *Theonella swinhoei* японскими учеными были выделены бистеонелластерон (336) и бисконикастерон (337).^{232, 233} Соединение 336 было получено с почти количественным выходом из теонелластерона (338) при нагревании и упаривании раствора последнего в хлороформе при 50°C в течение 2 ч. Реакция протекала с замечательной регио- и стереоспецифичностью. Считается, что димерные стероиды 336 и 337 образуются в результате циклоприсоединения по Дильсу–Альдеру теонелластерона (338) к его Δ^4 -изомеру и одной молекулы коникастерона (339) к другой. Возможные предшественники соединений 336 и 337 — кетоны 338 и 339 и родственные им соединения — были выделены из этого же вида губок, в которых они присутствуют в виде кристаллических включений.

Крелластатин А (340) — первый из серии сульфатированных стероидных димеров — был выделен из губки *Crel-la* sp.²³⁴ Позже были выделены родственные ему соединения 341, 342 и др.²³⁵

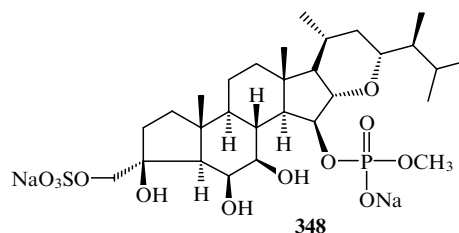
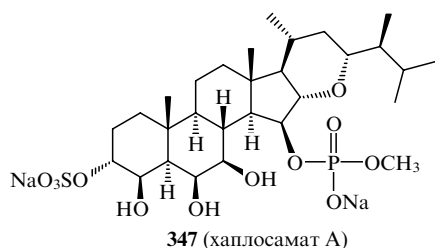
Гимностерон А (**343**) — необычное цитотоксическое стероидное производное смешанного биогенеза — был выделен из микроскопического гриба *Gymnascella dankaliensis*, ассоциированного с губкой *Halichondria japonica*.²³⁶ В том же виде микроорганизмов были найдены высокотоксичные для опухолевых клеток Р-388 гимностатины, содержащие часть нестероидного фрагмента соединения **343**, например гимностатин А (**344**).²³⁷



Полярные стероиды редко находят в склерактиниевых кораллах. Однако группой Пиетры²³⁸ в *Deltocyanthus magnificus* были обнаружены стероидные кислоты **345a-c**, **346** с таким же углеродным скелетом как у холевых кислот. Они были выделены в виде метиловых эфиров после обработки соответствующих фракций диазометаном.

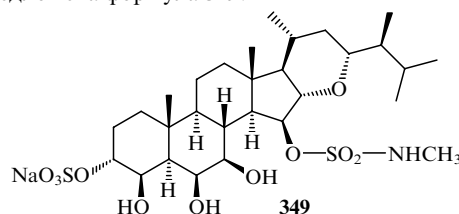
* * *

Уже после написания этой статьи, появилось несколько интересных работ, посвященных морским полярным стероидам. Так, в работе²³⁹ сообщается о выделении из губки *Cribrochalina* sp., обитающей у западного побережья Японии, двух новых необычных полярных стероидов — халпосамата А (**347**) и минорного стероида **348**.



Эти соединения были найдены в ходе поиска ингибиторов матричных металлопротеиназ мембранного типа (MT-MMPs) — ключевых ферментов метастазирования опухолей. Данные ферменты активируют прожелатиназу А, вызывающую деградацию коллагена типа IV, который ограничивает распространение опухолевых клеток по различным органам и тканям организма. Предполагается, что ингибиторы MT-MMPs могут оказаться перспективными противоопухолевыми агентами. Соединения **347** и **348** ингибировали MT-MMPs с ИК₅₀, равными 150 и 160 мкг·мл⁻¹ соответственно.

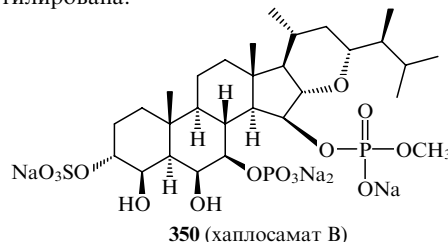
Халпосамат А оказался идентичным ранее выделенному из двух Филиппинских губок ингибитору фермента интегразы вируса иммунодефицита человека, для которого была предложена формула **349**.²⁴⁰

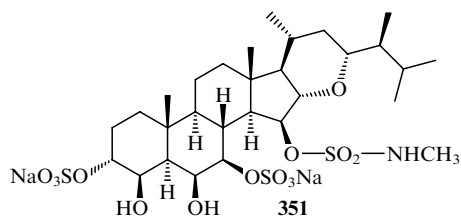


Считалось, что этот полигидроксилированный стероид содержит одну сульфатную и одну N-метилсульфаматную группы. Однако в спектрах ЯМР халпосамата А наблюдалось дополнительное расщепление сигналов некоторых протонов, которое нельзя было объяснить исходя из предложенной формулы **349**. Так, сигнал протонов метоксигруппы наблюдался в виде дублета, что можно было объяснить наличием в этом стероиде атома фосфора. Дальнейший структурный анализ подтвердил правильность структуры **347** для халпосамата А.

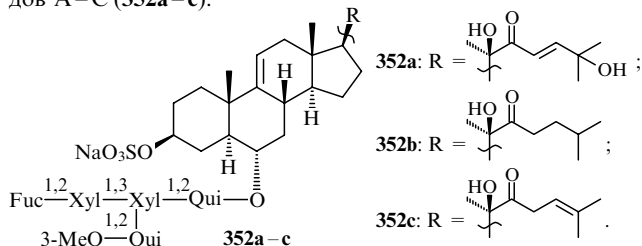
Халпосамат А (**347**) и родственный ему стероид **348** являются первыми губочными стероидами, содержащими одновременно сульфатную и метилфосфатную группы. Абсолютная стереохимия соединений **347** и **348** была установлена на основании химических превращений и модифицированного метода Мошера.

Еще более удивительной оказалась структура халпосамата В (**350**),²³⁹ которому ранее некорректно приписывали формулу **351**.²⁴⁰ Халпосамат В является первым полярным стероидом с двумя фосфатными и одной сульфатной группами, причем одна из фосфатных групп в стероиде **350** метилирована.



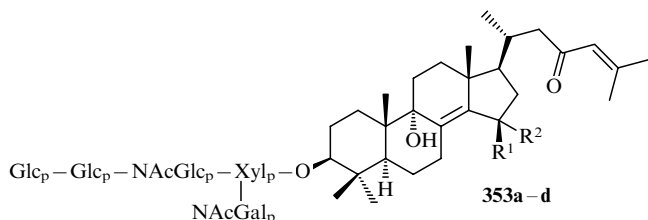


Число морских стероидных гликозидов быстро растет. В последнее время появилось сообщение о выделении из морской звезды *Goniopecten demonstrates* трех новых антибактериальных астеросапонинов — гониопектинозидов А–С (352a–c).²⁴¹

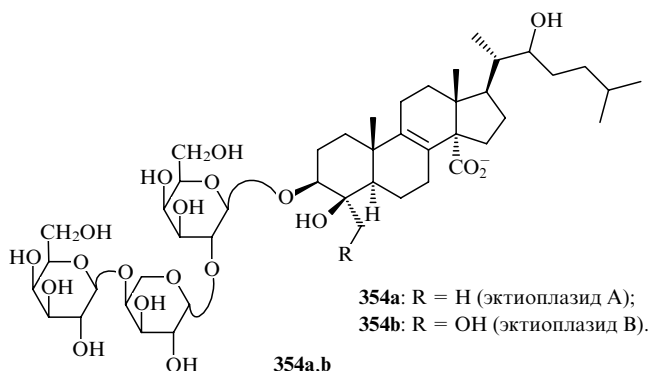


Эти соединения имеют в составе углеводной цепи редкий моносахарид — 3-О-метилхинозозу, а в агликоне — кетогруппу, находящуюся в положении 22, вместо обычного 23. После применения нового приборного метода — жидкостной хроматографии с ЯМР- и масс-спектроскопической детекцией (LC-NMR-MS) — для анализа хорошо изученной ранее фракции астеросапонинов из морской звезды *Asterias rubens* в ней были обнаружены пять новых стероидных гликозидов, названных руберозидами А–D.²⁴²

Из губки *Melophlus isis* наряду с ранее известными сарасинозидами А₁ и А₃ были выделены четыре новых гликозида этой же серии: сарасинозиды Н₁, Н₂, I₁ и I₂ (соединения 353a–d).²⁴³ Цитотоксические гликозиды — эктиоплазиды А и В (354a,b) — из Карибской губки *Ectyoplasia ferox*²⁴⁴ в

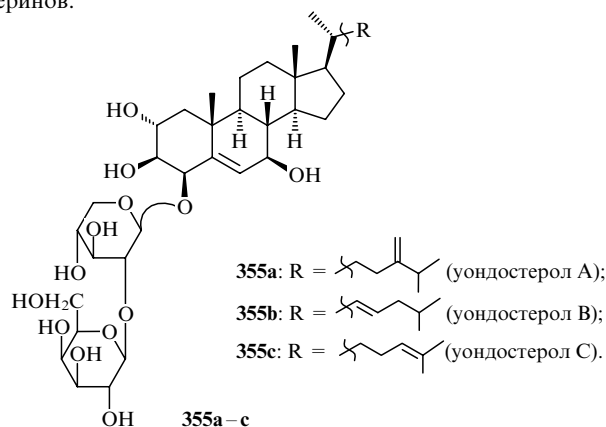


353a: R¹ = OH, R² = H (сарасинозид Н₁);
 353b: R¹ = OCH₃, R² = H (сарасинозид Н₂);
 353c: R¹ = H, R² = OH (сарасинозид I₁);
 353d: R¹ = H, R² = OCH₃ (сарасинозид I₂).

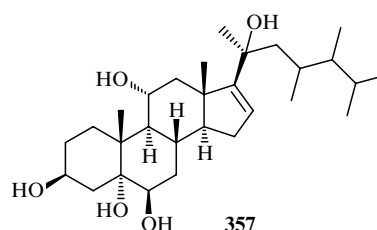
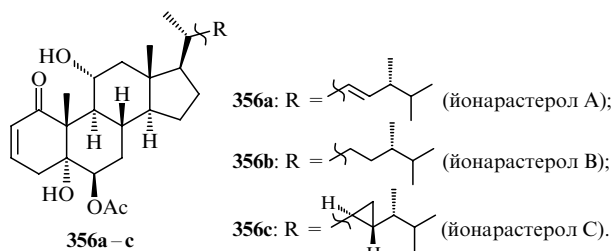


отличие от сарасинозидов являются окисленными производными 4,14-диметилстеиринов и содержат два галактозных и один арабинозный остаток в углеводной цепи.

Наконец, еще одна серия стероидных гликозидов — уондостеролы А–С (355a–c) — была найдена в смеси двух различных видов губок, обитающих у берегов Кореи.²⁴⁵ В этих соединениях имеются углеводные фрагменты, присоединенные к атому С(4) агликона. Уондостеролы (355a–c) относятся к той же структурной серии, что и ранее известный биозид — пачастреллозид А (284), — но отличаются от большинства других губочных гликозидов, поскольку являются производными полигидроксистеиринов, а не метилстеиринов.



Из новых стероидов кишечнорастворимых следует упомянуть о серии близких к витаналидам соединений, недавно выделенных из Окинавского мягкого коралла *Clavularia viridis*, так называемых йонарастеролах А–С (356a–c),²⁴⁶ а также о стероидном пентаоле 357 из мягкого коралла *Sarcophyton trocheliophorum*,²⁴⁷ который оказался малотоксичным для нормальных лейкоцитов человека, но ингибировал опухолевые клетки HL-60 лейкемии, а также М-14 меланомы и МСF-7 карциномы грудной железы с ИК₅₀ = 3–5 мкг·мл^{–1}.



VII. О выделении и структурном анализе морских полярных стероидов

Полярные стероиды часто присутствуют в морских организмах в виде очень сложных смесей близких по строению соединений, что осложняет их выделение и разделение. При этом в одном и том же стероиде нередко имеется несколько функциональных групп или фрагментов. Например, в губках широко распространены трисульфатированные стеириновые производные, а в морских звездах — стероиды, имеющие

кроме моносахаридных еще и сульфатные или фосфатные группы. Кроме того, многие высокоактивные морские стероиды являются минорными компонентами экстрактов, и их содержание не превышает 0.001% от сухого веса организмов. Выделение таких соединений и разделение фракций представляет трудную и не всегда разрешимую задачу, хотя самые последние достижения в развитии разделительных методов находят здесь применение.

В нашей лаборатории на первой стадии выделения полярных стероидов мы используем обращенно-фазовую колоночную хроматографию на тефлоновом порошке (полихром-1). При этом водные экстракты пропускают через колонку с таким сорбентом, отделяют соли промыванием колонки водой, а затем элюируют полярные стероиды водным спиртом.^{99, 160}

Итальянские химики аналогичную операцию выполняют на амберлите ХАД-2.^{3, 165} При этом дальнейшее разделение, как правило, требует применения нескольких разных разделительных методов, включая гель-проникающую хроматографию на сефадексах LH-20 и LH-60, адсорбционную хроматографию на силикагеле, обращенно-фазовую ВЭЖХВД, а также капельное противоточное распределение. В качестве наиболее впечатляющих успехов достигнутых здесь можно привести выделение 22 новых полярных стероидов из морской звезды *Oreaster raticulatus*,¹¹⁷ приблизительно 20 цефалостатинов из *Cephalodiscus gilchristi*^{211–217} и 20 риттерезинов из *Ritterella tokioka*.^{216–219}

Из физико-химических структурных методов наиболее широко применяют спектроскопию ЯМР, включая все ее современные методики, в особенности НМВС- и NOE-эксперименты. Абсолютную конфигурацию асимметрических атомов углерода в полигидроксистероидах часто устанавливают методом Мошера,²⁴⁸ для чего соответствующие гидроксильные группы переводят в сложноэфирные взаимо-

действием с хлорангидридами хиральных *R*(+)- и *S*(-)- α -метокси- α -трифторметилфенилуксусных кислот (МТРА), а затем измеряют сдвиги сигналов протонов при соседних атомах в полученных стереоизомерных эфирах. При этом сигналы от *S*- и *R*-изомеров различаются. Так, в случае 24*R*-конфигурации соответствующего асимметрического центра в (+)- и (-)-МТРА-эфирах сигналы C(26)H₃- и C(27)H₃-групп наблюдаются при 0.89–0.91 м.д., а для 24*S*-изомера — в более сильном поле при 0.83–0.86 м.д.

Из всех современных вариантов масс-спектрометрии наиболее часто применяют FAB-масс-спектроскопию, которая используется не только для определения молекулярной массы полярных стероидов, но и для установления последовательности моносахаридных звеньев в углеводных цепях стероидных гликозидов.

Хотя химические свойства многих морских полярных стероидов остаются плохо изученными, применение различных химических процедур в процессе установления их строения выявило в ряде случаев необычное или неожиданное химическое поведение. Так, в кислотной среде наблюдались миграция двойной связи в стероидном ядре из положения 8(9) в 8(14)- и 14(15)-положения,^{110, 191, 197} ароматизация того или иного цикла в стероидном скелете¹¹⁰ и т.п.

VIII. Заключение

В морских организмах стероидные субстраты могут подвергаться окислению по любому без исключений атому углерода (табл. 7). Были найдены даже такие продукты стероидного метаболизма, которые образовались при окислительном разрыве связей между четвертичными атомами углерода (например, C(10) или C(13)) и соседними атомами углерода. Еще более многочисленны соединения, образующиеся при замене атомов водорода в метиновых и метиле-

Таблица 7. Примеры морских организмов, в которых найдены продукты окисления по различным атомам углерода стероидных субстратов.

Атом углерода	Морские организмы	Атом углерода	Морские организмы	Атом углерода	Морские организмы
1	Губки <i>Xestospongia</i> , кораллы <i>Simularia</i> и др.	11	Многие губки и кораллы, некоторые офиуры, рыбы <i>Mola</i>	21	Многие офиуры, морские звезды <i>Pteraster</i> , некоторые кораллы и губки
2	Многие офиуры, губки <i>Aplyinopsis</i> , <i>Echinoclathria</i> , <i>Halichondria</i> , <i>Topsentia</i> и др.	12	Некоторые рыбы, морской червь <i>Cephalodiscus gilchristi</i> , асцидия <i>Ritterella tokioka</i>	22	Губки <i>Haliclona</i> , <i>Petrosia</i> и др., кораллы <i>Alcyonium</i> и др.
3	Все морские организмы, исключая бактерии	13	Восьмилучевые кораллы <i>Dendronephthea</i>	23	Многие морские звезды, некоторые кораллы, губки <i>Xestospongia</i> , <i>Ircinia</i>
4	Многие офиуры и морские звезды, кораллы, губки <i>Stilopus</i> , <i>Haliclona</i>	14	Некоторые морские звезды, губки <i>Jereicopsis</i> , <i>Theonella</i>	24	Многие морские звезды, рыбы, губки <i>Crella</i>
5	Многие губки, кораллы и морские звезды, некоторые морские лилии	15	Многие морские звезды	25	Некоторые морские звезды и восьмилучевые кораллы
6	Многие губки, кораллы и морские звезды, некоторые морские лилии	16	Многие морские звезды, кораллы, морской червь <i>Cephalodiscus gilchristi</i>	26	Многие морские звезды, некоторые рыбы, губки <i>Polymastia</i>
7	Некоторые морские звезды и восьмилучевые кораллы, рыбы, губки <i>Poecilastra</i>	17	Губки <i>Echinoclathria</i> и др., кораллы <i>Dendronephthea</i> , морской червь <i>Cephalodiscus gilchristi</i>	27	Многие морские звезды, некоторые рыбы, губки <i>Polymastia</i>
8	Многие морские звезды, губки <i>Jereicopsis</i> , <i>Theonella</i> , грибы <i>Tilopilus</i>	18	Восьмилучевые кораллы <i>Simularia</i> и др., губки <i>Echinoclathria</i>	28 ^a	Многие морские звезды
9	Многие губки и кораллы, грибы <i>Tilopilus</i>	19	Кораллы <i>Nephthea</i> , <i>Antiphatas</i> , <i>Litophyton</i> , губки <i>Toxadocia</i> , <i>Strongilophora</i> , <i>Crella</i>	29 ^b	Многие морские звезды, губки <i>Petrosia</i>
10	Горгониевые кораллы <i>Caligorgia</i> , губки <i>Corticum</i>	20	Многие морские звезды, губки <i>Petrosia</i> , <i>Geodia</i> , кораллы <i>Sarcophyton</i> и др.		

^a В боковой цепи эргостановых и стигмастановых производных. ^b В боковой цепи стигмастановых производных.

новых группах на гидроксильные группы. В некоторых морских звездах, губках и кишечнополостных обнаружены стероиды с тремя-четырьмя и более (до девяти) гидроксильными группами. Дальнейшие модификации полярных стероидов в морских организмах могут включать сульфатирование (в губках, морских звездах, офиурах и рыбах), ацилирование (в восьмилучевых кораллах и некоторых других кишечнополостных, в губках), метилирование (в губках), окисление до кето- и карбоксильных (в губках, кишечнополостных, иглокожих), фосфатирование (в морских звездах) и гликозилирование (в морских звездах, губках, рыбах, кишечнополостных, реже офиурах) гидроксильных групп. Иногда в результате биохимических превращений из полярных стероидов образуются азотсодержащие производные — алкалоиды. Все это приводит к большому структурному разнообразию морских полярных стероидов.

Анализ динамики публикаций показывает, что исследования в этой области продолжают оставаться достаточно интенсивными: в последние годы число морских стероидов ежегодно увеличивается на 50–100 соединений. Следовательно, здесь можно ожидать много новых неожиданных находок.

Хотя биологическая активность и функции морских полярных стероидов изучены явно недостаточно, однако уже сейчас многие из них привлекают внимание фармакологов и медиков. Среди них следует отметить суперцитотоксические для опухолевых клеток вещества, эффективные антимикробные агенты, ингибиторы воспалительных процессов и др. Так, интенсивно изучаются противовоспалительные свойства контигнастерола, противоопухолевая активность цефалостатинов и особенности физиологической активности ряда других морских полярных стероидов. Следует отметить, что спектр тестируемых активностей, используемый при выделении новых полярных стероидов, остается узким. Так, большинство исследователей ведут поиск новых противоопухолевых соединений, в то время как другие типы действия этих веществ остаются неизученными.

Полученные данные, а также необычные структурные особенности ряда полярных стероидов вызывают интерес химиков-синтетиков. В результате были разработаны новые полные и частичные синтезы этих природных соединений, их аналогов и производных. Только в самое последнее время синтезированы каликоферол Е и астрогоргиадиол (по методу Бартона²⁴⁹) — два новых губочных 9,10-секостероида;²⁵⁰ некоторые цитотоксические столонифероны, которые ранее были выделены из мягкого коралла *Clavularia viridis*,²⁵¹ а также обладающие противоопухолевыми свойствами инкрустастеролы;²⁵² ксестобергстерол А, который был получен в 24 стадии из стигмастерина,²⁵³ а также 3-эпи-6,7-дидезоксиксестобергстерол А.²⁵⁴ Очевидно, синтетическое направление в изучении морских полярных стероидов будет в ближайшие годы развиваться.

Предполагается, что созданный усилиями многих десятков групп исследователей из разных стран массив фундаментальных знаний о структуре, таксономическом распределении и свойствах морских стероидов будет в ближайшее время использован и для развития биотехнологических подходов к их получению в достаточных количествах. Здесь может оказаться полезным сотрудничество химиков-биооргаников со специалистами в области аквакультуры, культуры клеток и тканей и генетической инженерии.

В ближайшие годы можно ожидать значительного прогресса в изучении биогенеза морских стероидов, в особенности в области выделения и изучения ферментов, участвующих в их биосинтезе, и в попытках использовать эти ферменты или соответствующие клетки для осуществления направленных трансформаций стероидных субстратов.

Литература

1. Г.Б.Еляков, В.А.Стоник. *Стероиды морских организмов*. Наука, Москва, 1988
2. M.V.D'Auria, L.Minale, R.Riccio. *Chem. Rev.*, **93**, 1839 (1993)
3. L.Minale, R.Riccio, F.Zollo. In *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products. Vol. 62*. (Eds H.Herz, G.W.Kirby, R.E.Moore, W.Steglich, Ch.Tamm). Springer-Verlag, New York, 1993. P. 75
4. J.-H.Sheu, S.-Y.Huang, G.-H.Wang, C.-Y.Duh. *J. Nat. Prod.*, **60**, 900 (1997)
5. M.Kobayashi, O.Murata, N.Rao, R.Chavakula, N.S.Sarma. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 519 (1992)
6. L.Ktari, A.Blond, M.Guyot. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10**, 2563 (2000)
7. J.-H.Sheu, G.H.Wang, P.-J.Sung, C.-Y.Duh. *J. Nat. Prod.*, **62**, 224 (1999)
8. Y.Venkateswarlu, M.V.R.Reddy, M.R.Rao. *J. Nat. Prod.*, **59**, 876 (1996)
9. K.Iguchi, H.Shimura, S.Taira, C.Yokoo, K.Matsumoto, Y.Yamada. *J. Org. Chem.*, **59**, 7499 (1994)
10. K.Iguchi, M.Fujita, H.Nagaoka, H.Mitome, Y.Yamada. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 6277 (1993)
11. H.Shimura, K.Iguchi, S.Nakaike, T.Yamagishi, K.Matsumoto, C.Yokoo. *Experientia*, **50**, 134 (1994)
12. H.Miyaoka, M.Shinohara, M.Shimomura, H.Mitome, A.Yano, K.Iguchi, Y.Yamada. *Tetrahedron*, **53**, 5403 (1997)
13. S.J.Rochfort, R.W.Gable, R.J.Capon. *Aust. J. Chem.*, **49**, 715 (1996)
14. H.Mitome, H.Miyaoka, H.Takahashi, Y.Yamada. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **7**, 691 (1997)
15. H.Mitome, H.Miyaoka, M.Nakano, Y.Yamada. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 8231 (1995)
16. A.Migliuolo, V.Picciulli, D.Sica, F.Giordano. *Steroids*, **58**, 134 (1993)
17. A.Aiello, E.Fattorusso, M.Menna. *Steroids*, **64**, 687 (1999)
18. B.Das, K.V.N.S.Srinivas. *J. Nat. Prod.*, **55**, 1310 (1992)
19. A.Casapullo, L.Minale, F.Zollo, C.Roussakis. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 2669 (1995)
20. I.Izzo, F.De Riccardis, A.Massa, G.Sodano. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 4775 (1996)
21. S.Aoki, Y.Yoshioka, Y.Miyamoto, K.Higuchi, A.Setiawan, N.Murakami, Z.-S.Chen, T.Sumizawa, S.Akiyama, M.Kobayashi. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 6303 (1998)
22. N.Shoji, A.Umeyama, K.Shin, K.Takeda, S.Arihara, J.Kobayashi, M.Takei. *J. Org. Chem.*, **57**, 2996 (1992)
23. J.Kobayashi, H.Shinonaga, H.Shigemori, A.Umeyama, N.Shoji, S.Arihara. *J. Nat. Prod.*, **58**, 312 (1995)
24. D.L.Burgoyne, R.J.Andersen, T.M.Allen. *J. Org. Chem.*, **57**, 525 (1992)
25. G.-Y.-S.Wang, P.Crews. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 8145 (1996)
26. C.Zeng, M.Ishibashi, J.Kobayashi. *J. Nat. Prod.*, **56**, 2016 (1993)
27. T.N.Makariev, I.A.Bondarenko, A.S.Dmitrenok, V.M.Boguslavsky, V.A.Stonik, V.I.Chernih, S.M.Efremova. *J. Nat. Prod.*, **54**, 953 (1991)
28. J.R.Carney, W.Y.Yoshida, P.J.Scheuer. *J. Org. Chem.*, **57**, 6637 (1992)
29. J.R.Carney, P.J.Scheuer, M.Kelly-Borges. *J. Org. Chem.*, **58**, 3460 (1993)
30. J.M.Corgiat, P.J.Scheuer, J.L.Rios Steiner, J.Clardy. *Tetrahedron*, **49**, 1557 (1993)
31. Y.Sera, K.Adachi, Y.Shizuri. *J. Nat. Prod.*, **62**, 152 (1999)
32. P.de Almeida Leone, J.Redburn, J.N.A.Hooper, R.J.Quinn. *J. Nat. Prod.*, **63**, 694 (2000)
33. S.P.Gunasekera, F.Schmitz. *J. Org. Chem.*, **48**, 885 (1988)
34. J.Pika, R.J.Andersen. *Tetrahedron*, **49**, 8757 (1993)
35. H.Li, S.Matsunaga, N.Fusetani. *Experientia*, **50**, 771 (1994)
36. M.V.R.Reddy, M.K.Harper, D.J.Faulkner. *J. Nat. Prod.*, **60**, 41 (1997)
37. Q.Lu, D.J.Faulkner. *J. Nat. Prod.*, **60**, 195 (1997)

38. A.Rueda, E.Zubia, M.J.Ortega, J.L.Carballo, J.Silva. *J. Nat. Prod.*, **61**, 258 (1998)
39. A.Aiello, E.Fattorusso, M.Menna, R.Carnuccio, T.Iuvone. *Steroids*, **60**, 666 (1995)
40. J.Dopeso, E.Quiñoá, R.Riguera, C.Debitus, P.R.Bergquist. *Tetrahedron*, **50**, 3813 (1994)
41. I.A.van Altena, A.J.Butler, S.J.Dunne. *J. Nat. Prod.*, **62**, 1154 (1999)
42. M.V.D'Auria, L.Gomez Paloma, L.Minale, R.Riccio, C.Debitus. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 2149 (1991)
43. A.Umeyama, N.Shoji, M.Enoki, S.Arihara. *J. Nat. Prod.*, **60**, 296 (1997)
44. V.Costantino, E.Fattorusso, A.Mangoni, M.Akhin, E.M.Gaydou. *Steroids*, **59**, 181 (1994)
45. S.-H.Wu, X.-D.Luo, Y.B.Ma, J.-K.Liu, D.-G.Wu, B.Zhao, Y.Lu, Q.T.Zheng. *J. Nat. Prod.*, **63**, 534 (2000)
46. C.-Y.Duh, S.-K.Wang, M.-J.Chu, J.-H.Sheu. *J. Nat. Prod.*, **61**, 1022 (1998)
47. M.R.Rao, U.Venkatesham, Y.Venkateswarlu. *J. Nat. Prod.*, **62**, 1584 (1999)
48. R.Li, S.Y.Wang, G.L.Tan, K.H.Long. *Steroids*, **59**, 503 (1994)
49. K.A.El Sayed, P.Bartyzel, X.Shen, T.L.Perry, J.K.Zjawiony, M.T.Hamann. *Tetrahedron*, **56**, 949 (2000)
50. M.Kobayashi. *J. Chem. Res. (S)*, 44 (1994)
51. V.Anjaneyulu, K.N.Rao, J.S.Babu, M.Kobayashi. *Indian J. Chem.*, **33B**, 144 (1994)
52. M.Kobayashi, K.M.C.A.Rao, V.Anjaneyulu. *J. Chem. Res. (S)*, 140 (1994)
53. M.Kobayashi, K.M.C.A.Rao, M.M.Krishna, V.Anjaneyulu. *J. Chem. Res. (S)*, 180 (1994)
54. M.Kobayashi, M.M.Krishna, V.Anjaneyulu. *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 2845 (1992)
55. R.S.Li, K.C.Chang, K.H.Long. *Steroids*, **57**, 3 (1992)
56. J.-H.Sheu, K.-C.Chang, C.-Y.Duh. *J. Nat. Prod.*, **63**, 149 (2000)
57. J.A.Ballantine, K.Williams. *Tetrahedron Lett.*, 1547 (1977)
58. Y.Venkateswarlu, M.Rama Rao, P.Ramesh. *J. Nat. Prod.*, **60**, 1301 (1997)
59. Q.Lu, D.J.Faulkner. *Nat. Prod. Lett.*, **10**, 231 (1997)
60. A.Umeyama, N.Shoji, M.Ozeki, S.Arihara. *J. Nat. Prod.*, **59**, 894 (1996)
61. B.L.Raju, G.V.Subbarao, M.C.Reddy, D.V.Rao, C.B.Rao, V.S.Raju. *J. Nat. Prod.*, **55**, 904 (1992)
62. A.S.R.Anjaneyulu, M.V.R.K.Murthy, P.M.Gowri. *J. Nat. Prod.*, **63**, 112 (2000)
63. Y.Seo, J.H.Jung, J.-R.Rho, J.Shin, J.T.Song. *Tetrahedron*, **51**, 2497 (1995)
64. Y.Tomono, H.Hirota, Y.Imahara, N.Fusetani. *J. Nat. Prod.*, **62**, 1538 (1999)
65. M.Kobayashi, F.Kanda, C.V.L.Rao, S.M.D.Kumar, G.Turimurtulu, C.B.Rao. *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 1724 (1990)
66. M.Kobayashi, K.Kobayashi, K.V.Ramana, C.V.L.Rao, D.V.Rao, C.B.Rao. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 493 (1991)
67. M.Kobayashi, F.Kanda. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1177 (1991)
68. P.Ramesh, V.L.N.Reddy, N.S.Reddy, Y.Venkateswarlu. *J. Nat. Prod.*, **63**, 1420 (2000)
69. J.Shin, Y.Seo, J.-R.Rho, K.W.Cho. *J. Nat. Prod.*, **59**, 679 (1996)
70. Y.Seo, J.-R.Rho, K.W.Cho, J.Shin. *J. Nat. Prod.*, **59**, 1196 (1996)
71. A.Aiello, E.Fattorusso, M.Menna. *J. Nat. Prod.*, **55**, 321 (1992)
72. G.K.Liyanage, F.J.Schmitz. *J. Nat. Prod.*, **59**, 148 (1996)
73. X.C.Fretté, J.F.Biard, C.Roussakis, J.F.Verbist, J.Vercaute, N.Pinaud, C.Débitus. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 2959 (1996)
74. R.D.Epifanio, L.F.Maia, A.C.Pinto, I.Hardt, W.Fenical. *J. Braz. Chem. Soc.*, **9**, 187 (1998)
75. K.Yoshikawa, S.Kanekuni, M.Hanahusa, S.Arihara, T.Ohta. *J. Nat. Prod.*, **63**, 670 (2000)
76. K.Watanabe, M.Iwashima, K.Iguchi. *Steroids*, **61**, 439 (1996)
77. M.Ochi, K.Yamada, H.Kotsuki, K.Shibata. *Chem. Lett.*, 427 (1991)
78. Y.Seo, K.W.Cho, H.Chung, H.-S.Lee, J.Shin. *J. Nat. Prod.*, **61**, 1441 (1998)
79. A.S.R.Anjaneyulu, N.S.K.Rao, G.V.Rao. *Indian J. Chem.*, **36B**, 418 (1997)
80. M.Aknin, V.Costantino, A.Mangoni, E.Fattorusso, E.M.Gaydou. *Steroids*, **63**, 575 (1998)
81. L.A.Morris, E.M.Christie, M.Jaspars, L.P.van Ofwegen. *J. Nat. Prod.*, **61**, 538 (1998)
82. H.Y.He, P.Kulanthaivel, B.J.Baker, K.Kalter, J.Darges, D.Cofield, L.Wolf, L.Adams. *Tetrahedron*, **51**, 51 (1995)
83. Y.Tomono, H.Hirota, N.Fusetani. *J. Org. Chem.*, **64**, 2272 (1999)
84. D.R.Beukes, M.T.Davies-Coleman, D.C.Eggleston, R.C.Haltiwanger, B.Tomkowiez. *J. Nat. Prod.*, **60**, 573 (1997)
85. P.K.Datta, A.K.Ray, A.K.Barua, S.K.Showdhuri, A.Patra. *J. Nat. Prod.*, **53**, 1347 (1990)
86. D.E.Williams, S.W.Ayer, R.J.Andersen. *Can. J. Chem.*, **64**, 1527 (1986)
87. J.Kubane, R.J.Andersen. *J. Nat. Prod.*, **62**, 777 (1999)
88. Y.Yamaguchi, Y.Nakanishi, T.Shimokawa, S.Hashiguchi, A.Hayashi. *Chem. Lett.*, 1713 (1992)
89. A.A.Кича, А.И.Калиновский, В.А.Стоник. *Изв. АН. Сер. хим.*, 190 (1997)
90. S.De Marino, M.Iorizzi, F.Zollo, L.Minale, C.D.Amsler, B.J.Baker, J.B.McClintock. *J. Nat. Prod.*, **60**, 959 (1997)
91. M.Iorizzi, S.De Marino, L.Minale, F.Zollo, V.Le Bert, C.Roussakis. *Tetrahedron*, **52**, 10997 (1996)
92. M.Iorizzi, P.Bryan, J.McClintock, L.Minale, E.Palagiano, S.Maurelli, R.Riccio, F.Zollo. *J. Nat. Prod.*, **58**, 653 (1995)
93. А.А.Кича, А.И.Калиновский, Н.В.Горбач, В.А.Стоник. *Химия природ. соединений*, 249 (1993)
94. А.А.Кича, А.И.Калиновский, Н.В.Иванчина, Ю.Н.Елькин, В.А.Стоник. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1821 (1994)
95. А.А.Кича, А.И.Калиновский, Н.В.Иванчина, В.А.Стоник. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2088 (1998)
96. E.Finamore, L.Minale, R.Riccio, G.Rinaldo, F.Zollo. *J. Org. Chem.*, **56**, 1146 (1991)
97. А.А.Кича, Н.В.Иванчина, I.A.Gorshkova, L.P.Ponomarenko, G.N.Likhatskaya, V.A.Stonik. *Comp. Biochem. Physiol.*, **128B**, 43 (2001)
98. L.Andersson, L.Bohlin, M.Iorizzi, R.Riccio, L.Minale, W.Moreno-Lopez. *Toxicon*, **27**, 179 (1989)
99. L.K.Shubina, S.N.Fedorov, E.V.Levina, P.V.Andriyaschenko, A.I.Kalinovsky, V.A.Stonik, I.S.Smirnov. *Comp. Biochem. Physiol.*, **119B**, 505 (1998)
100. M.B.Ksebaty, F.J.Schmitz. *J. Org. Chem.*, **53**, 3926 (1988)
101. J.-M.Kornprobst, C.Sallenave, G.Barnathan. *Comp. Biochem. Physiol.*, **119B**, 1 (1998)
102. T.N.Makarieva, V.A.Stonik, I.I.Kapustina, V.M.Boguslavsky, A.S.Dmitrenok, V.I.Kalinin, M.L.Cordeiro, C.Djerassi. *Steroids*, **58**, 508 (1993)
103. А.М.Попов, Н.И.Калиновская, Т.А.Кузнецова, И.Г.Агафонова, М.М.Анисимов. *Антибиотики*, **28**, 656 (1983)
104. A.S.R.Anjaneyulu, M.J.R.V.Venugopal, L.Minale, M.Iorizzi, E.Pelagiano. *Indian J. Chem.*, **37B**, 262 (1998)
105. M.Kates, B.E.Volcani. *Biochem. Biophys. Acta*, **116**, 264 (1966)
106. M.Kobayashi, M.Ishibashi, H.Nakamura, Y.Ohizumi, Y.Hirata. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 101 (1989)
107. T.Nakatsu, R.P.Walker, J.E.Thompson, D.J.Faulkner. *Experientia*, **39**, 759 (1983)
108. T.N.Makarieva, V.A.Stonik, O.G.D'yachuk, A.S.Dmitrenok. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 129 (1995)
109. F.Kong, R.J.Andersen. *J. Org. Chem.*, **58**, 6924 (1993)
110. F.Kong, R.J.Andersen. *J. Nat. Prod.*, **59**, 379 (1996)
111. M.R.Prinsep, J.W.Blunt, M.H.G.Munro. *J. Nat. Prod.*, **52**, 657 (1989)
112. H.Y.Li, S.Matsunaga, N.Fusetani, H.Fujiki, P.T.Murphy, R.H.Willis, J.T.Baker. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 5733 (1993)
113. S.Sperry, P.Crews. *J. Nat. Prod.*, **60**, 29 (1997)
114. S.Tsukamoto, S.Matsunaga, N.Fusetani, R.W.M.van Soest. *J. Nat. Prod.*, **61**, 1374 (1998)
115. А.А.Кича, А.И.Калиновский, В.А.Стоник. *Химия природ. соединений*, 520 (1991)
116. N.V.Ivanchina, A.A.Kicha, A.I.Kalinovsky, P.S.Dmitrenok, V.A.Stonik, R.Riguera, C.Jimenez. *J. Nat. Prod.*, **63**, 1178 (2000)

117. M.Iorizzi, G.Bifulco, F.De Riccardis, L.Minale, R.Riccio, F.Zollo. *J. Nat. Prod.*, **58**, 10 (1995)
118. П.В.Андриященко, Э.В.Левина, А.И.Калиновский. *Изв. АН. Сер. хим.*, 473 (1996)
119. A.J.Roccatagliata, M.S.Maier, A.M.Seldes. *J. Nat. Prod.*, **58**, 1941 (1995)
120. M.Iorizzi, F.De Riccardis, L.Minale, E.Palagiano, R.Riccio, C.Debitus, D.Duhet. *J. Nat. Prod.*, **57**, 1361 (1994)
121. S.De Marino, E.Pelagiano, F.Zollo, L.Minale, M.Iorizzi. *Tetrahedron*, **53**, 8625 (1997)
122. F.De Riccardis, L.Minale, R.Riccio, M.Iorizzi, C.Debitus, D.Duhet, C.Monniot. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 4381 (1993)
123. Э.В.Левина, А.И.Калиновский, В.А.Стоник, С.Н.Федоров, В.В.Исаков. *Химия природ. соединений*, 375 (1988)
124. Э.В.Левина, С.Н.Федоров, В.А.Стоник, П.В.Андриященко, А.И.Калиновский, В.В.Исаков. *Химия природ. соединений*, 483 (1990)
125. M.V.D'Auria, R.Riccio, L.Minale, S.La Barre, J.Pusset. *J. Org. Chem.*, **52**, 3947 (1987)
126. X.Fu, F.J.Schmitz, R.H.Lee, J.S.Papkoff, D.L.Slate. *J. Nat. Prod.*, **57**, 1591 (1994)
127. H.Ishida, S.Kinoshita, R.Natsuyama, H.Nukaya, K.Tsuji, N.Nagasawa, T.Kosuge. *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 864 (1992)
128. H.Ishida, N.Yamamoto, H.Nukaya, K.Tsuji, T.Kosuge. *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 2514 (1994)
129. H.Ishida, H.Nakayasu, H.Miyamoto, H.Nukaya, K.Tsuji. *Chem. Pharm. Bull.*, **46**, 12 (1998)
130. A.Moore, A.P.Scott. *Proc. R. Soc. London, B Biol. Sci.*, **249**, 205 (1992)
131. Т.Н.Макарьева, Л.К.Шубина, А.И.Калиновский, В.А.Стоник. *Химия природ. соединений*, 272 (1985)
132. H.H.Sun, S.S.Cross, M.Gunasekera, F.E.Koehn. *Tetrahedron*, **47**, 1185 (1991)
133. J.-L.Giner, S.P.Gunasekera, S.A.Pomponi. *Steroids*, **64**, 820 (1999)
134. F.E.Koehn, M.Gunasekera, S.S.Cross. *J. Org. Chem.*, **56**, 1322 (1991)
135. A.D.Patil, A.J.Freyer, A.Breen, B.Carte, R.K.Johnson. *J. Nat. Prod.*, **59**, 606 (1996)
136. F.De Riccardis, L.Minale, R.Riccio, B.Giovannitti, M.Iorizzi, C.Debitus. *Gazz. Chim. Ital.*, **123**, 79 (1993)
137. E.Finamore, F.Zollo, L.Minale, T.Yasumoto. *J. Nat. Prod.*, **55**, 767 (1992)
138. I.Bruno, L.Minale, R.Riccio, S.La Barre, D.Laurent. *Gazz. Chim. Ital.*, **120**, 449 (1990)
139. A.J.Roccatagliata, M.S.Maier, A.M.Seldes. *J. Nat. Prod.*, **61**, 370 (1998)
140. R.Riccio, M.V.D'Auria, L.Minale. *Tetrahedron*, **41**, 6041 (1985)
141. M.V.D'Auria, R.Riccio, E.Uriarte, L.Minale, J.Tanaka, T.Higa. *J. Org. Chem.*, **54**, 234 (1989)
142. M.V.D'Auria, L.Gomez Paloma, L.Minale, R.Riccio, A.Zampella, J.Tanaka, T.Higa. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 4641 (1992)
143. S.N.Fedorov, E.V.Levina, A.I.Kalinovsky, P.S.Dmitrenok, V.A.Stonik. *J. Nat. Prod.*, **57**, 1631 (1994)
144. M.V.D'Auria, L.Paloma, L.G.Minale, R.Riccio, A.Zampella. *J. Nat. Prod.*, **58**, 189 (1995)
145. И.И.Капустина, Т.Н.Макарьева, В.А.Стоник, А.И.Калиновский. *Химия природ. соединений*, 305 (1993)
146. M.V.D'Auria, L.G.Paloma, L.Minale, R.Riccio, A.Zampella. *Nat. Prod. Lett.*, **3**, 197 (1993)
147. M.J.Comin, M.S.Maier, A.J.Roccatagliata, C.A.Pujol, E.B.Damonte. *Steroids*, **64**, 335 (1999)
148. E.V.Levina, P.V.Andriyaschenko, V.A.Stonik, A.I.Kalinovsky. *Comp. Biochem. Physiol.*, **114B**, 49 (1996)
149. E.V.Levina, P.V.Andriyaschenko, A.I.Kalinovsky, V.A.Stonik. *J. Nat. Prod.*, **61**, 1423 (1998)
150. Э.В.Левина, П.В.Андриященко, С.Н.Федоров, Л.А.Елякова. *Химия природ. соединений*, 647 (1994)
151. D.L.Aminin, I.G.Agafonova, S.N.Fedorov. *Comp. Biochem. Physiol.*, **112C**, 201 (1995)
152. R.G.Kerr, B.J.Baker. *Nat. Prod. Rep.*, **8**, 46 (1991)
153. N.Fusetani, S.Matsunaga, S.Konosu. *Tetrahedron Lett.*, **22**, 1985 (1981)
154. T.N.Makariev, L.K.Shubina, A.I.Kalinovsky, V.A.Stonik, G.B.Elyakov. *Steroids*, **42**, 267 (1983)
155. S.Kanasawa, N.Fusetani, S.Matsunaga. *Tetrahedron*, **48**, 5467 (1992)
156. Т.Н.Макарьева, П.С.Дмитренко, Л.К.Шубина, В.А.Стоник. *Химия природ. соединений*, 371 (1988)
157. S.P.Gunasekera, S.H.Sennett, M.Kelly-Borges. *J. Nat. Prod.*, **57**, 1751 (1994)
158. G.Bifulco, I.Bruno, L.Minale, R.Riccio. *J. Nat. Prod.*, **57**, 164 (1994)
159. Т.Н.Макарьева, Л.К.Шубина, В.А.Стоник. *Химия природ. соединений*, 111 (1987)
160. T.N.Makariev, V.A.Stonik, A.S.Dmitrenok, V.B.Krasokhin, V.I.Svetashev, M.V.Vysotskii. *Steroids*, **60**, 316 (1995)
161. T.C.McKee, J.H.Cardellina II, R.Raffaele, M.V.D'Auria, M.Iorizzi, L.Minale, R.A.Moran, R.J.Gulakowski, J.B.MaMohan, R.W.Buckheit, K.M.Snader, M.R.Boyd. *J. Med. Chem.*, **37**, 793 (1994)
162. Т.Н.Звягинцева, Т.Н.Макарьева, В.А.Стоник, Л.А.Елякова. *Химия природ. соединений*, 71 (1986)
163. T.C.McKee, J.H.Cardellina II, M.Tischler, K.M.Snader, M.R.Boyd. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 389 (1993)
164. N.Fusetani, M.Takahashi, S.Matsunaga. *Tetrahedron*, **50**, 7765 (1994)
165. L.Minale, M.Iorizzi, E.Palagiano, R.Riccio. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **404**, 335 (1996)
166. I.Kitagawa, M.Kobayashi. *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 1864 (1978)
167. R.Riccio, L.Minale, C.Pizza, F.Zollo, J.Pusset. *Tetrahedron Lett.*, **23**, 2899 (1982)
168. A.A.Kicha, A.I.Kalinovsky, E.V.Levina, V.A.Stonik, G.B.Elyakov. *Tetrahedron Lett.*, **24**, 3893 (1983)
169. F.De Simone, A.Dini, E.Finamore, L.Minale, C.Pizza, R.Riccio, F.Zollo. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1855 (1981)
170. M.Iorizzi, L.Minale, R.Riccio, T.Yasumoto. *J. Nat. Prod.*, **56**, 1786 (1993)
171. M.Iorizzi, F.De Riccardis, L.Minale, R.Riccio. *J. Nat. Prod.*, **56**, 2149 (1993)
172. A.J.Roccatagliata, M.S.Maier, A.M.Seldes, M.Iorizzi, L.Minale. *J. Nat. Prod.*, **57**, 747 (1994)
173. S.De Marino, L.Minale, F.Zollo, M.Iorizzi, V.Le Bert, C.Roussakis. *Gazz. Chim. Ital.*, **126**, 667 (1996)
174. S.De Marino, M.Iorizzi, E.Palagiano, F.Zollo, C.Roussakis. *J. Nat. Prod.*, **61**, 1319 (1998)
175. J.A.Findlay, Z.-Q.He, M.Jaseja. *Can. J. Chem.*, **67**, 2078 (1989)
176. J.A.Findlay, Z.-Q.He. *J. Nat. Prod.*, **53**, 710 (1990)
177. R.Higuchi, M.Fujita, S.Matsumoto, K.Yamada, T.Miyamoto, T.Sasaki. *Liebigs Ann. Chem.*, 837 (1996)
178. E.Palagiano, F.Zollo, L.Minale, L.G.Paloma, M.Iorizzi, P.Bryan, J.McClintock, T.Hopkins, D.Riou, C.Roussakis. *Tetrahedron*, **51**, 12293 (1995)
179. E.Palagiano, F.Zollo, L.Minale, M.Iorizzi, P.Bryan, J.McClintock, T.Hopkins. *J. Nat. Prod.*, **59**, 348 (1996)
180. M.J.Vazques, E.Quinoa, R.Riguera, A.San Martin, J.Darias. *Can. J. Chem.*, **71**, 1147 (1993)
181. M.S.Maier, A.Roccatagliata, A.M.Seldes. *J. Nat. Prod.*, **56**, 939 (1993)
182. M.J.Vazques, E.Quinoa, R.Riguera, A.San Martin, J.Darias. *Liebigs Ann. Chem.*, 1257 (1993)
183. А.А.Кича, А.И.Калиновский, В.А.Стоник. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1164 (1995)
184. А.А.Кича, А.И.Калиновский, В.А.Стоник. *Химия природ. соединений*, 257 (1993)
185. А.А.Кича, А.И.Калиновский, Н.В.Иванчина, В.А.Стоник. *Изв. АН. Сер. хим.*, 980 (1993)
186. А.А.Кича, А.И.Калиновский, Н.В.Иванчина, В.А.Стоник. *J. Nat. Prod.*, **62**, 279 (1999)
187. И.И.Капустина, А.И.Калиновский, С.Г.Полоник, В.А.Стоник. *Химия природ. соединений*, 250 (1987)

188. А.А.Кича, А.И.Калиновский. *Химия природ. соединений*, 619 (1993)
189. A.Casapullo, E.Finamore, L.Minale, F.Zollo, J.B.Carre, C.Debitus, D.Laurent, A.Folgore, F.Galdiero. *J. Nat. Prod.*, **56**, 105 (1993)
190. I.Kitagawa, M.Kobayashi, Y.Okamoto, M.Yoshikawa, Y.Hamamoto. *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 5036 (1987)
191. M.Kobayashi, Y.Okamoto, I.Kitagawa. *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 2867 (1991)
192. A.Espada, C.Jiménez, J.Rodriguez, P.Crews, R.Riguera. *Tetrahedron*, **48**, 8685 (1992)
193. H.Hirota, S.Takayama, S.Miyashiro, Y.Ozaki, S.Ikegami. *Tetrahedron Lett.*, **31**, 3321 (1990)
194. S.Carmely, M.Roll, Y.Loya, Y.Kashman. *J. Nat. Prod.*, **52**, 167 (1989)
195. M.V.D'Auria, L.G.Paloma, L.Minale, R.Riccio, C.Debitus. *Tetrahedron*, **48**, 491 (1992)
196. N.K.Gulavita, E.W.Wright, M.Kelly-Borges, R.E.Longley, D.Yardwood, M.A.Sills. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 4299 (1994)
197. А.С.Антонов, А.И.Калиновский, В.А.Стоник, Е.В.Евтушенко, Г.Б.Еляков. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1265 (1994)
198. A.S.Antonov, A.I.Kalinovsky, V.A.Stonik. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 3807 (1998)
199. B.K.S.Yeung, M.T.Homann, P.J.Scheuer, M.Kelly-Borges. *Tetrahedron*, **50**, 12593 (1994)
200. M.Kobayashi, F.Kanda, S.R.Damarla, D.V.Rao, C.B.Rao. *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 2400 (1990)
201. A.S.R.Anjaneyulu, K.S.Sagar, C.V.S.Prakash. *Indian J. Chem.*, **35B**, 819 (1996)
202. V.Anjaneyulu, K.N.Rao, P.Radhika, M.Kobayashi. *Indian J. Chem.*, **35B**, 757 (1996)
203. Y.Kashman, D.Green, C.Garcia, D.Garcia Arevalos. *J. Nat. Prod.*, **54**, 1651 (1991)
204. O.M.Cobar, A.D.Rodriguez, O.L.Padilla. *J. Nat. Prod.*, **60**, 1186 (1997)
205. P.Kittakoop, R.Suttisri, C.Chaichantipyuth, S.Vethchagarun, K.Suwanborirux. *J. Nat. Prod.*, **62**, 318 (1999)
206. K.Tachibana, M.Sakaitani, K.Nakanishi. *Science*, **226**, 703 (1984)
207. K.Tachibana, M.Sakaitani, K.Nakanishi. *Tetrahedron*, **41**, 1027 (1985)
208. K.Tachibana, S.H.Gruber. *Toxicon*, **26**, 839 (1988)
209. G.R.Pettit, M.Inoue, Y.Kamano, D.L.Herald, C.Arm, C.Defresne, N.D.Christie, J.M.Schmidt, D.L.Doubek, T.S.Krupa. *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 2006 (1988)
210. G.R.Pettit, M.Inoue, Y.Kamano, C.Dufresne, N.Christie, M.L.Niven, D.L.Herald. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 865 (1988)
211. G.R.Pettit, J.-P.Xu, Y.Ichihara, M.D.Williams, M.R.Boyd. *Can. J. Chem.*, **72**, 2260 (1994)
212. G.R.Pettit, Y.Kamano, M.Inoue, C.Dufresne, M.R.Boyd, C.L.Herald, J.M.Schmidt, D.L.Doubek, N.D.Christie. *J. Org. Chem.*, **57**, 429 (1992)
213. G.R.Pettit, Y.Ichihara, J.Xu, M.R.Boyd, M.D.Williams. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **4**, 1507 (1994)
214. G.R.Pettit, J.P.Xu, M.D.Williams, N.D.Christie, D.L.Doubek, J.M.Schmidt, M.R.Boyd. *J. Nat. Prod.*, **57**, 52 (1994)
215. G.R.Pettit, R.Tan, J.Xu, Y.Ichihara, M.D.Williams, M.R.Boyd. *J. Nat. Prod.*, **61**, 955 (1998)
216. S.Fukuzawa, S.Matsunaga, N.Fusetani. *J. Org. Chem.*, **59**, 6164 (1994)
217. S.Fukuzawa, S.Matsunaga, N.Fusetani. *J. Org. Chem.*, **60**, 608 (1995)
218. S.Fukuzawa, S.Matsunaga, N.Fusetani. *Tetrahedron*, **51**, 6707 (1995)
219. S.Fukuzawa, S.Matsunaga, N.Fusetani. *J. Org. Chem.*, **62**, 4484 (1997)
220. T.G.LaCour, C.Guo, S.Bhandaru, M.R.Boyd, P.L.Fuchs. *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 692 (1998)
221. S.L.Wehrli, K.S.Moore, H.Roder, S.Durell, M.Zasloff. *Steroids*, **58**, 370 (1993)
222. K.S.Moore, S.Wehrli, H.Roder, M.Rogers, J.N.Forrest Jr., D.McCrimmon, M.Zasloff. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **90**, 1354 (1993)
223. R.M.Moriarty, L.A.Enache, W.A.Kinney, C.S.Allen, J.W.Canary, S.M.Tuladhar, G.Liang. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 5139 (1995)
224. M.N.Rao, A.E.Shinnar, L.A.Noecker, T.L.Chao, B.Feibuch, B.Snyder, I.Sharkansky, A.Sarkahian, X.Zhang, S.R.Jones, W.A.Kinney, M.Zasloff. *J. Nat. Prod.*, **63**, 631 (2000)
225. J.Jurek, P.Scheuer, M.Kellyborges. *J. Nat. Prod.*, **57**, 1004 (1994)
226. R.M.Rosser, D.J.Faulkner. *J. Org. Chem.*, **49**, 5157 (1984)
227. S.De Marino, F.Zollo, M.Iorizzi, C.Debitus. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 7611 (1998)
228. J.Rodriguez, L.Nuñez, S.Peixinho, C.Jiménez. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 1833 (1997)
229. H.L.Holland, S.Kumaresan, L.Tan, V.C.O.Njar. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 585 (1992)
230. F.De Riccardis, M.Iorizzi, L.Minale, R.Riccio, C.Debitus. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 1097 (1992)
231. D.B.Gerstenstein. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.*, **16**, 1 (1983)
232. M.Kobayashi, K.Kawazoe, T.Katori, I.Kitagawa. *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 1773 (1992)
233. Y.Inouye, Y.Sugo, T.Kusumi, N.Fusetani. *Chem. Lett.*, 419 (1994)
234. M.V.D'Auria, C.Giannini, A.Zampella, L.Minale, C.Debitus, C.Roussakis. *J. Org. Chem.*, **63**, 7382 (1998)
235. C.Giannini, A.Zampella, C.Debitus, J.-L.Menou, C.Roussakis, M.V.D'Auria. *Tetrahedron*, **55**, 13749 (1999)
236. T.Amagata, K.Minoura, A.Numata. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 3773 (1998)
237. T.Amagata, M.Doi, T.Ohta, K.Minoura, A.Numata. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3585 (1998)
238. A.Guerriero, M.D'Ambrosio, H.Zibrowius, F.Pietra. *Helv. Chim. Acta*, **79**, 982 (1996)
239. M.Fujita, Y.Nakao, S.Matsunaga, M.Seiki, Y.Itoh, R.W.M.van Soest, M.Heubes, D.J.Faulkner, N.Fusetani. *Tetrahedron*, **57**, 3885 (2001)
240. A.Qureshi, D.J.Faulkner. *Tetrahedron*, **55**, 8323 (1999)
241. S.De Marino, M.Iorizzi, F.Zollo, C.D.Amsler, S.P.Greer, J.B.McClintock. *Eur. J. Org. Chem.*, 4093 (2000)
242. M.Sandvoss, L.H.Pharm, K.Levson, A.Preiss, C.Mügge, G.Wünsch. *Eur. J. Org. Chem.*, 1253 (2000)
243. H.S.Lee, Y.See, K.W.Cho, J.R.Rho, J.Shin, V.J.Paul. *J. Nat. Prod.*, **63**, 915 (2000)
244. F.Cafieri, E.Fattorusso, O.Tagliatalata-Scafati. *Eur. J. Org. Chem.*, 231 (1999)
245. G.Ryu, B.W.Choi, B.H.Lee, K.-H.Hwang, U.C.Lee, D.S.Jeong, N.H.Lee. *Tetrahedron*, **55**, 13171 (1999)
246. M.Iwashima, K.Nara, K.Iguchi. *Steroids*, **65**, 130 (2000)
247. H.Dong, Y.L.Gou, R.M.Kini, H.X.Xu, S.X.Chen, S.L.M.Teo, P.P.H.But. *Chem. Pharm. Bull. Jpn.*, **48**, 1087 (2000)
248. J.A.Dale, H.S.Mosher. *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 512 (1973)
249. D.H.R.Barton, R.H.Hesse, M.M.Pechet, E.J.Rizzardo. *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 2748 (1973)
250. G.Della Sala, I.Izzo, F.De Riccardis, G.Sodano. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 4741 (1998)
251. M.De Filippo, I.Izzo, S.Raimondi, G.Sodano. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 1575 (2001)
252. F.De Riccardis, A.Spinella, I.Izzo, A.Giordano, G.Sodano. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 4303 (1995)
253. M.E.Jung, T.W.Johnson. *Tetrahedron*, **57**, 1449 (2001)
254. Y.Kaji, T.Kaomi, A.Nakamura, Y.Fujimoto. *Chem. Pharm. Bull.*, **48**, 1480 (2000)

MARINE POLAR STEROIDS

V.A.Stonik

*Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Far-Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences
159, Prosp. 100-letiya Vladivostoka, 690022 Vladivostok, Russian Federation, Fax +7(423)231-4050*

The structures, taxonomic distribution and biological activities of polar steroids isolated from marine organisms during the last 8–10 years are considered. Characteristic features of biogenesis of steroids in the marine biota and their possible biological functions are discussed. Syntheses of some highly active marine polar steroids are presented.

Bibliography — 254 references.

Received 14th May 2001