



ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 542.91 : 547.455

© 1991 г.

А. Ф. Свиридов

ГИНГКОЛИДЫ И БИЛОБАЛИД: СТРУКТУРА, ФАРМАКОЛОГИЯ, СИНТЕЗ

Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского АН СССР, Москва

В обзоре рассмотрены структура, некоторые фармакологические свойства и синтетические исследования гинкголидов и билобалида, выделенных из экстрактов *Ginkgo biloba* L., которые оказались специфическими антагонистами факторов активации кровяных пластинок.

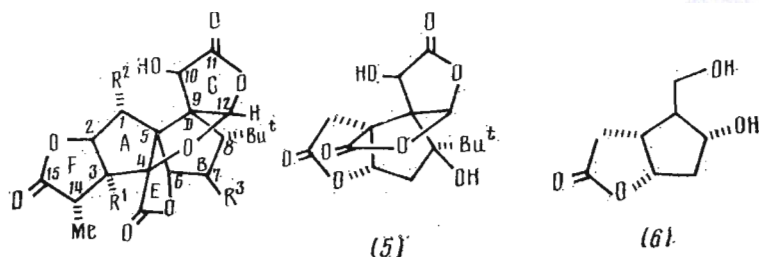
Экстракты гинкго (*Ginkgo biloba* L.) давно используются в китайской медицине, а в настоящее время и в Европе для лечения cerebroваскулярных и периферических циркуляторных расстройств, т. е. расстройств мозгового и периферического кровообращения у людей пожилого возраста. По некоторым оценкам, годовой сбыт экстрактов гинкго достигает 500 млн. долларов. Как было найдено, вещества, содержащиеся в экстракте гинкго, являются специфическими и чрезвычайно действенными антагонистами факторов активации (PAF) тромбоцитов, одних из наиболее важных биорегуляторов у животных.

Гинкго представляет собой большое дерево, родиной которого является Южная Азия. Полагают, что гинкго старше любого дерева на Земле. Ч. Дарвин называл его «живым ископаемым». В Южном Китае известен экземпляр дерева, возраст которого оценивается в 3000 лет. Гинкго начинает размножаться в 20 лет и затем плодоносит более 1000 лет. Дерево чрезвычайно устойчиво к насекомым, бактериям, вирусам, грибам и даже промышленным загрязнениям (исключая, может быть, лишь двуокись серы и озон) [1]. В связи с его устойчивостью ко многим поражающим другие растения факторам гинкго интриговало простых людей, а начиная с середины 60-х годов химии также обратили внимание на это удивительное произведение природы.

Многочисленные исследования соединений, выделенных из экстрактов гинкго, продолжаются до настоящего времени, поскольку они обладают уникальной структурой и поэтому представляют собой интересный объект для протонной и ^{13}C -ЯМР-спектроскопии [2], а также рентгеноструктурных исследований [3, 4].

Одними из первых из метанольного экстракта измельченной древесины гинкго с общим 0,04% выходом были выделены C_{26} -дитерпены, названные гинкголидами А, В, С и М (позже последний переименован в гинкголид D); основными являются первые три (25, 25 и 50% от суммы соответственно) [5]. Строение этих необычных дитерпенов (1—4) установлено на основании изучения спектров ПМР, масс-спектрометрии, рентгеноструктурных исследований как самих гинкголидов, так и продуктов их химических превращений [2—14]:

Сокращения: PAF — факторы активации тромбоцитов.



		R ¹	R ²	R ³
(1)	Гинкголид А	ОН	Н	Н
(2)	В	ОН	ОН	Н
(3)	С	ОН	ОН	ОН
(4)	М	Н	ОН	ОН

Немного позже из свежих листьев гинкго был выделен новый, близкий по структуре, C₁₅-сесквитерпен (5), названный билобалидом, строение которого было установлено на основании изучения спектральных данных [15—18]. Выход билобалида составил 0,008%.

Фармакологические свойства этих уникальных по структуре соединений рассмотрены в недавних обзорах [19, 20] и в превосходной монографии [21]. Не претендуя на полноту освещения полезных свойств для медицины гинкголидов и билобалида, отметим лишь некоторые данные фармакологических испытаний этих соединений, чтобы показать сочетание уникальности структуры и биологического действия, которые обуславливают огромный интерес к ним, проявляемый фармакологами и химиками-синтетиками.

Интересно, что ни гинкголиды, ни билобалид не проявляют бактериостатической, противогрибковой и антираковой активности [18]. Установлено, что лекарства, содержащие билобалид, полезны при лечении нервных расстройств, заболеваний головного и спинного мозга и т. д. [18, 22]. В ряде работ было показано, что гинкголид А — это инсектицид с антифедантной (подавляющей аппетит) активностью [23—27]. Наиболее активным агентом в экстракте гинкго является гексациклический триацтон гинкголид В (2) ($IC_{50} = 10^{-7} - 10^{-8}$ М в различных тестах) [21, 26—28], поэтому его фармакология исследовалась наиболее обстоятельно, хотя было показано, что аналогичное действие вызывает и суммарный экстракт.

Для гинкголида В, в частности, отмечается, что он ингибирует бронхоспазм и частично снижает тромбоцитопению, лейкопению в лабораторных экспериментах [29]. Эти результаты показывают, что PAF и тромбоциты, по-видимому, могут играть важную роль в клинике астмы. Поэтому гинкголид В и другие антагонисты PAF-системы могут составить новую группу потенциальных лекарств для лечения астмы.

Было также изучено влияние гинкголида В на PAF-индуцируемую проницаемость сосудов у крыс и на характер изменения клеток крови при летальности, вызванной токсинами. Его активность была сравнима с активностью ингибиторов циклооксигеназы, 5-липоксигеназы и фосфолипазы A₂. Гинкголид В, введенный подкожно или перорально, обнаружил дозозависимое ингибирование PAF-опосредованных вредных эффектов, а также снижение летальности, вызываемой эндотоксинами, в то время как другие лекарства в данных случаях были малоэффективны. Эти результаты в значительной степени подтверждают предположение об участии PAF-системы в эндокриновом и септическом шоке [30]. С помощью гинкголида В было показано, что PAF-система принимает участие и в механизме иммунологического шока [31].

Гинкголид В в комбинации с известным иммуносупрессором азатиоприном способствует приживлению аллотрансплантата сердца у крыс, что указывает на роль PAF и лейкотриенов в отторжении аллотрансплантатов сердца [32]. Обработка крыс-реципиентов, перенесших пересадку сердца, гинкголидом В в комбинации с азатиоприном или циклоспорином А исключает отторжение трансплантата. Сочетание гинкголида В и аза-

тиоприна оказалось более эффективным в приживлении трансплантата по сравнению с традиционной иммуносупрессивной парой азатиоприна с преднизолоном [33].

В опытах на морских свинках [34] было показано, что гинкголид В — специфический ингибитор эффекта РАФ на бронхи, легкие и циркулирующие клетки крови.

Данные работы [35] свидетельствуют о том, что гинкголид В является специфическим антагонистом РАФ-системы животных в опытах на сердечно-сосудистых моделях. Это открывает новые перспективы для исследования роли РАФ-системы в гемодинамических расстройствах при разных шоковых состояниях с использованием гинкголида В. Более того, это соединение потенциально может быть использовано в противошоковой терапии.

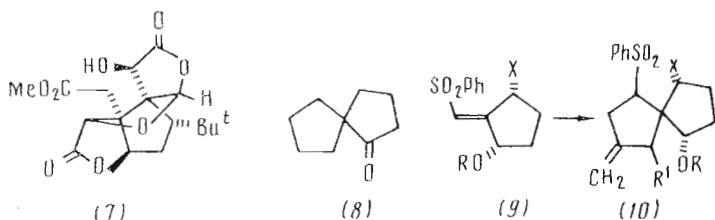
Оказалось, что гинкголид В селективно ингибирует некоторые биохимические системы (фосфолипазу С, стимуляцию аккумуляции и мобилизации Ca^{2+}) в тромбоцитах человека, участвующие в процессах трансмембранной передачи сигналов, вызванных РАФ-опосредованными реакциями на 1-О-алкил-2-ацетил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин [36].

Наконец, гинкголид В ингибирует индуцированные РАФ-системой снижение коронарного кровотока и скорость сокращений в изолированном сердце морской свинки, снимает аритмию [37]. В то же время гинкголид В не препятствует уменьшению сократительной силы, вызванной действием РАФ-системы. Позже [38] было показано, что все три главных гинкголида являются специфическими антагонистами РАФ-системы.

Приведенные выше некоторые данные о фармакологических свойствах гинкголидов и билобалида (более подробно см. [19—21]) убедительно подтверждают перспективность использования этих соединений или их аналогов в практической медицине.

Возможно, что биологическое действие гинкголидов и билобалида связано с их прямым влиянием на каскад арахидоновой кислоты, с блокированием биосинтеза лейкотриенов, с их некоторым подобием простагландинам. Так, сопоставление структур лактона Кори (6), билобалида (5) и гинкголидов (1)—(4) показывает их структурное родство. В связи с этим можно предположить, что простые модификации лактона Кори могут привести к веществам с биологической активностью, близкой по крайней мере к билобалиду.

Из ранних синтетических исследований в области гинкголидов и билобалида необходимо отметить переход от гинкголида А к производному (7), из которого авторы работы [18] рассчитывают получить билобалид, а также другую работу этих же авторов, исследовавших присоединение реактивов Гриньяра к спирокетонам типа (8), имитирующих основной скелет гинкголидов [39]. В связи с синтезом гинкголидов на модельных системах исследовался подход к получению спирокеталей свободно-радикальной реакцией [49]. В недавней работе Б. Троста и сотр. [41], планирующих также выйти к гинкголидам и билобалиду, был разработан эффективный метод получения спиропроизводных, основанный на диастереоконтролируемом (3 + 2)-циклоприсоединении 2-ацетоксиметил-3-триметилсилилпропена-1 к неопределенному сульфону (9) (переход (9) → (10)):

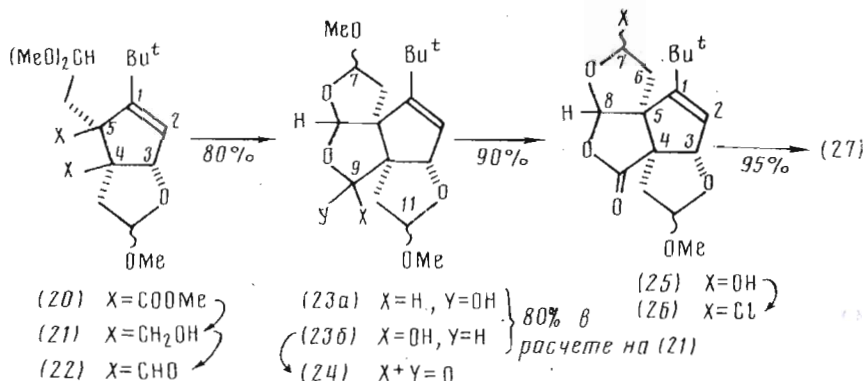


В обстоятельной работе Паттендена и сотр. [42] был разработан эффективный подход к синтезу спиро- и линейно связанных γ -лактонных систем, из которых в будущем авторы планируют получить гинкголиды и билобалид:



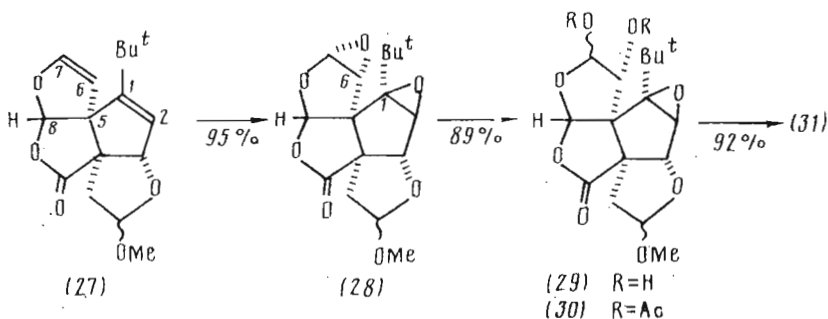
в последнем проходит стереоспецифично с образованием спирта (18), обладающего необходимой конфигурацией центра C3.

Стратегический план по переходу от спирта (18) к 6-О-ацетату (±)-билобалида (37) в общем понятен. В цикlopентеновом кольце вначале необходимо построить конфигурацию центра C1 стереоспецифическим гидроксильрованием. Далее, расщепление циклогексенового кольца озонолизом двойной связи должно привести к цикlopентену (19), в котором имеются два совершенно одинаковых по характеру заместителей центра — C4 и C5. Однако благодаря наличию заранее введенной гидроксильной группы при C3 (соединение (18)) одна из альдегидных групп (при C4) замыкается в лактольную группировку, что приводит к дифференциации этих центров. Другая альдегидная группа (при C5) переводится в диметил-ацетальную, и в результате образуется соединение (20).

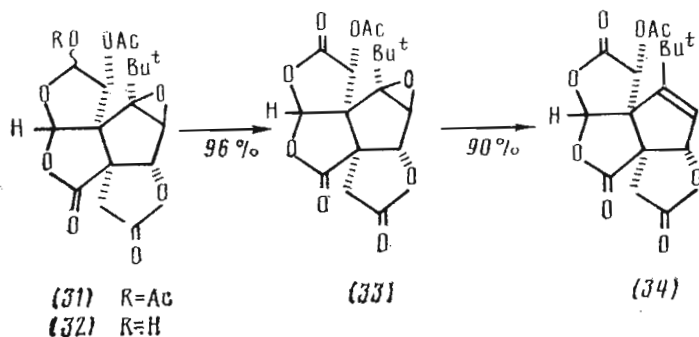


Такое сочетание защитных групп благоприятствует легкости дифференциации двух карбоксильных групп в диэфире (20). Восстановление сложноэфирных групп в последнем приводит к диолу (21), окислением которого по Сверну получен диальдегид (22). При мягком кислотном гидролизе этого соединения образуется бислактольная группировка при C7 и C9, причем при реакции не затрагивается лактольный цикл при C11. В образовавшемся производном (23 а, б) две лактольные группировки надежно защищены в виде метилгликозидов и только центр C9 остается свободным, что позволяет окислить его избирательно и получить лактон (24).

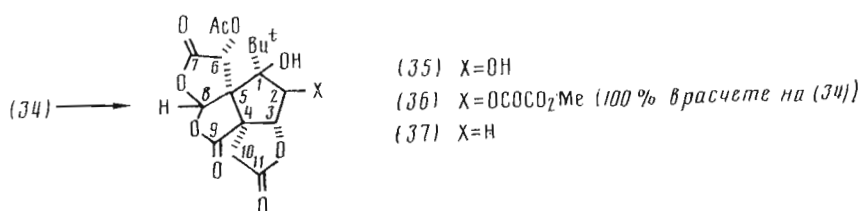
На следующем этапе синтеза билобалида по схеме Е. Кори строилась конфигурация центров C1 и C6. Авторы решили построить их одновременно эпоксидированием двойных связей. С этой целью они вначале ввели C6—C7-двойную связь. Поскольку лактольный цикл соединения (24), содержащий центр C7, связан через атом C8 с лактонным циклом, переход от соединения (24) к свободному лактолу (25) проходит чрезвычайно легко благодаря простому подщелачиванию — подкислению раствора первого. Гидроксильная группа в лактоле (25) обработкой системой $MsCl/Et_3N$ была замещена на хлор, образующийся интермедиат (26) под действием диизопропилэтиламина легко отщепляет HCl и переходит в требуемое вещество (27).



Эпоксидирование диена (27) протекает стереоспецифично и с высоким выходом приводит к диэпоксиду (28) с необходимой конфигурацией центров C1 и C6. Региоселективное раскрытие диэпоксида (27) приводит к диолу (29); его диацетат (30) стандартной последовательностью операций через соединения (31) и (32) превращен в трилактон (33).

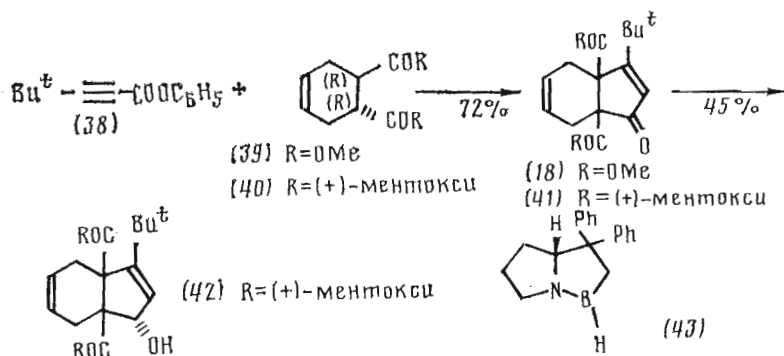


Самый прямой путь от эпоксида (33) к $(\pm)$ -билобалиду, очевидно, заключается в восстановлении в нем эпоксидного кольца по центру C2 как по наименее затрудненному. Однако реализовать этот путь не удалось. Поэтому эпоксид (33) дезоксигенировали в олефин (34), причем с выходом в 90%, и это при нагревании толуольного раствора соединения (33) с избытком триэтилсилана при 300° С в течение 36 ч (!). Олефин (34) оказался идентичным образцу, полученному из природного билобалида, за исключением, разумеется, оптического вращения.



Гидроксिलирование двойной связи в олефине (34), переход от образовавшегося диола (35) к производному (36) и его дезоксигенирование по Бартону приводит к ацетату (37), идентичному полученному из природного образца. При жестком кислотном гидролизе соединения (37) с 70% выходом образуется $(\pm)$ -билобалид (5). В этом синтезе обращает на себя внимание удивительная устойчивость многих интермедиатов к довольно жестким воздействиям.

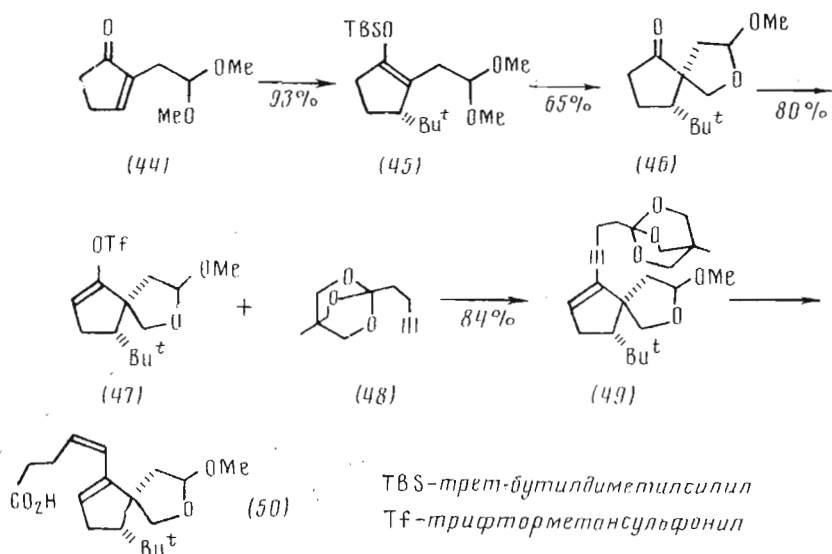
По такой же схеме осуществлен и энантиоселективный синтез билобалида (5) [48]:



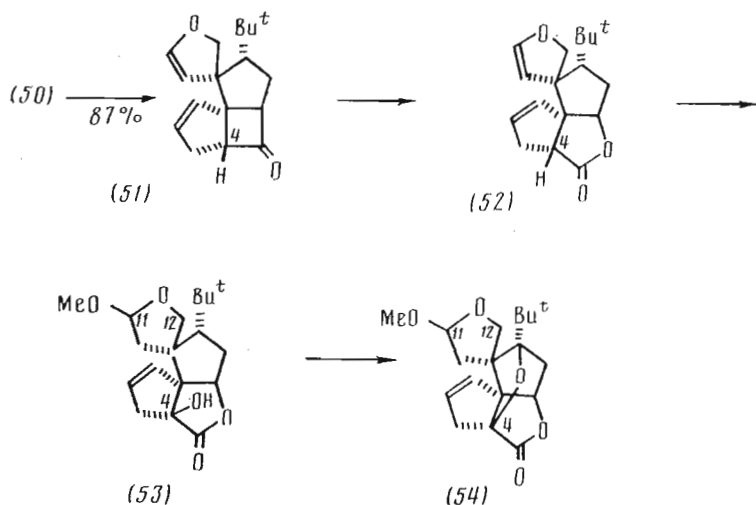
Ключевой интермедиат (40) получен из бутадиена и (+)-диментилового эфира фумаровой кислоты с выходом 88% [49]. Попытки преобразовать диментилловый эфир (40) в диметилловый эфир (39) и тем самым приблизить

начало синтеза билобалида в энантимерно чистом виде к первым стадиям рассмотренной выше схемы, но без эимеризации хиральных центров не привели к желаемому результату. Поэтому конденсацией с фенил-3-*трет*-бутилпропиолатом диэфир (40) переведен в бициклический кетон (41). Стереоспецифическое восстановление последнего в спирт (42) из-за наличия объемных метильных групп удалось осуществить только бораном (43). И далее авторы [48] полностью повторяют предыдущую схему.

Синтез гингололида В в рацемической форме [50] выглядит гораздо более сложным по сравнению с только что рассмотренным синтезом билобалида. Исходным веществом здесь послужил енон (44), получаемый с 70% выходом при взаимодействии 1-морфолиноциклопентена с диметоксиацетальдегидом.



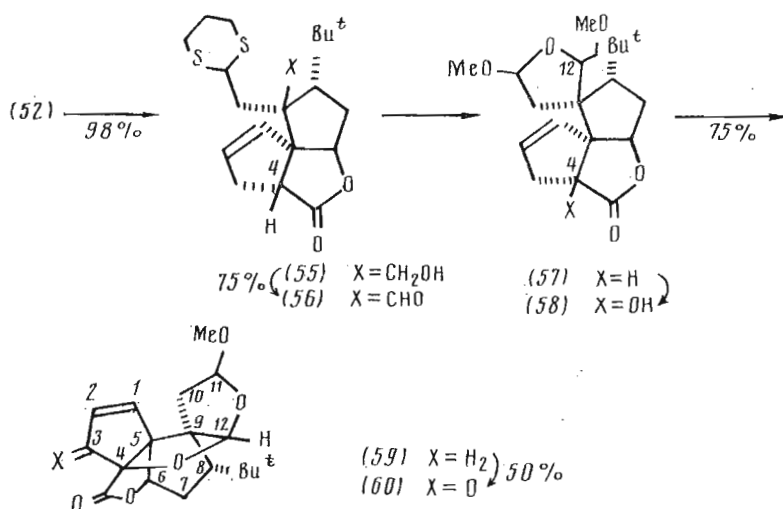
Енон (44) реакцией с соответствующим купратным реагентом превращают в енол (45), формилирование которого приводит к кетону (46). Таким несложным превращением енона (44) получено соединение, которое содержит будущие кольца В и С гингололида В. Далее, при взаимодействии трифлата (47) с ацетиленовым производным (48) образуется аддукт (49), восстановление тройной связи в котором и снятие защиты с карбоксильной группы приводят к кислоте (50).



Конверсия кислоты (50) в ее хлорангидрид и дальнейшие операции через каскад превращений, включая кетен-олефиновую циклизацию, приво-

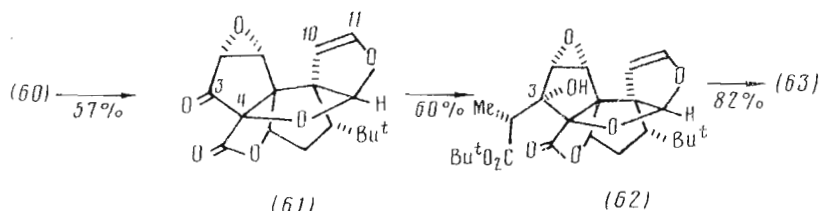
дят к цикlobутанону (51), который окислением по Байеру-Виллигеру превращен в ключевой лактон (52).

В последнем производном создан скелет колец С, В, Е и А, остается сформировать кольца D и F. Для построения кольца D авторы провели гидроксилирование соединения (52) по центру С4 и получили спирт (53). Попытка провести окисление производного (53) по центру С12 тетраацетатом свинца и иодом и затем построить связь между центрами С4 и С12, т. е. сформировать кольцо D, не привела к успеху. Основным продуктом реакции явился эфир (54).



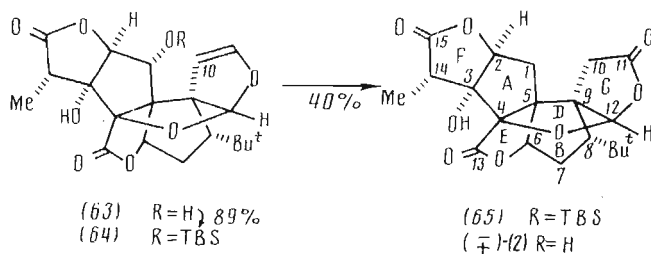
В связи с этой неудачей был предпринят другой путь синтеза гинкголида В. Производное (52) меркаптолизом превращено в спирт (55) и затем в альдегид (56). Десульфирование последнего и метанолиз приводят к ацеталю (57), который был окислен по С4 депротонированием этого центра диизопропиламином лития с последующей реакцией с (Е)-2-фенилсульфонил-3-фенилоксазиридином, что приводило к соединению (58). Тем самым было достигнуто окисление субстрата (52) по центрам С4 и С12 и созданы предпосылки для формирования кольца в гинкголиде В.

Производное (58) кислотным гидролизом превращали в соединение (59), которое через аллильное бромирование и последующие операции переводили в енон (60).

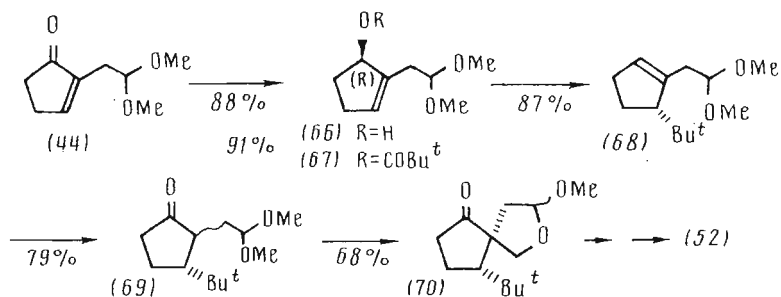


Для построения последнего γ-лактонного кольца F авторы исходили из производного (61), которое получается из кетона (60) в две стадии: элиминирование метанола при нагревании соединения (60) в присутствии Р_у·TsOH и последующее эпоксидирование. Реакция кетона (61) с литиевым енолятом *трет*-бутилпропионата дает желаемый альдольный аддукт (62), обработка которого камфорсульфокислотой (CsA) приводит к бислактону (63) (82%) и затем к его *трет*-бутилметилсилиловому эфиру (64).

В последнем остается только достроить центр С10. С этой целью олефин (64) гидроксилируют по связи С10—С11 и промежуточный лактол далее окисляют по центру С11. Десилилирование промежуточного трилактона (65) приводит к (±)-гинкголиду В.

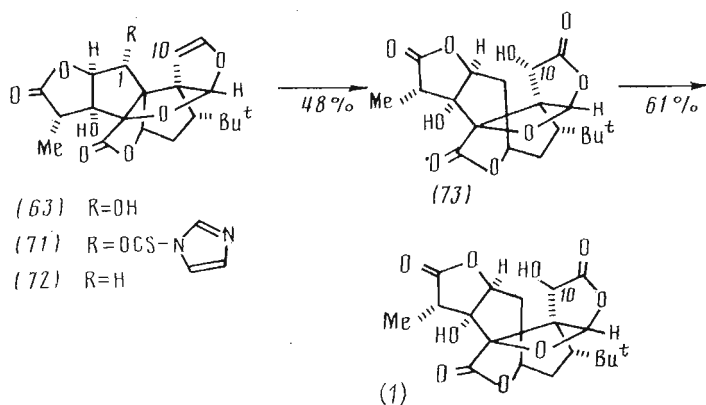


Ключевое промежуточное соединение последней схемы, производное (52), позже было получено в энантимерно чистом виде [51]. Следовательно, можно считать, что тем самым был выполнен формальный синтез природного гинкголида В.



Восстановление енона (44) дибораном в THF в присутствии 10% (мол.) (S)-оксазаборолитина и последующие операции с селективностью 96,5:3,5 приводят к спирту (66) и затем к эфиру (67). Обработка последнего *трет*-бутилмагнийхлоридом в присутствии 3% (мол.) цианида меди дает олефин (68), который по аналогии с предыдущим гидроборировали, образующийся промежуточный спирт окисляли до соответствующего кетона и далее через TBS-енол формилировали и затем путем, описанным в предыдущей схеме, превращали в интермедиат (70) и в соединение (52).

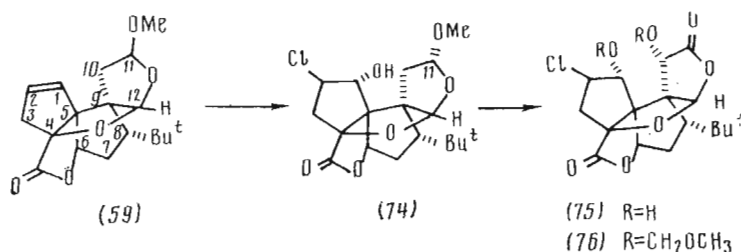
Наконец, из интермедиата (63) предыдущей схемы дезоксигенированием по Бартону получен (±)-гинкголид А [52]:



Стандартная последовательность операций через эфир (71) приводит к 1-дезоксипроизводному (72). Последующее гидроксигирование двойной связи в виниловом эфире (72) в отличие от предыдущего дает в основном 10-эпипроизводное гинкголида А (73). Эпимеризация этого центра была осуществлена последовательными реакциями окисления — восстановления. В результате получен гинкголид А (1). В этой же работе гинкголид В селективной защитой гидроксигруппы при C11 метоксиметильной (МOM) и последующим дезоксигенированием по Бартону центра C1 был также превращен в гинкголид А.

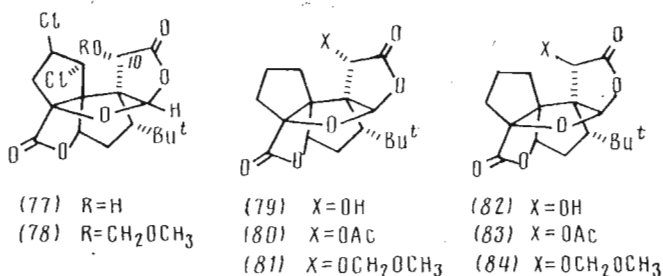
Как говорилось выше, РАФ-система является мощным биорегулятором у животных и играет определенную роль в развитии аллергии, воспалительных процессов, астмы, ишемии и других болезней [19—21]. Следовательно, поиск антагонистов РАФ-системы с подходящими терапевтическими свойствами имеет большое значение для практической медицины. Среди известных РАФ-антагонистов, как неоднократно уже подчеркивалось, особенно интересен гинкголид В, так как он прошел проверку временем, практически нетоксичен и устойчив к метаболизму [20]. Однако терапевтический потенциал гинкголида В ограничен, поскольку этот уникальный C_{20} -терпен найден только в одном растении. Кроме того, показано, что он плохо проникает в клетки.

В связи с этим Е. Кори и сотр. [53], исходя из интермедиатов, рассмотренных выше схем, исследовали возможность получения более простых аналогов гинкголида В, которые доступны для химического синтеза и, возможно, будут обладать лучшими терапевтическими свойствами. По мнению авторов работы [53], синтезированные аналоги менее полярны, чем гинкголид В, и будут лучше проникать в клетки. Исходным соединением для этого исследования послужил ключевой интермедиат в синтезе $(\pm)$ -гинкголида В — лактон (59).



Лактон (59) через производное (74) в пять стадий преобразован в хлоргидрин (75) путем стереоспецифического эпоксидирования $C1=C2$ -двойной связи, раскрытия оксиранового кольца, отщепления метанола при $C11$ и формирования двойной связи при $C10-C11$, ее дигидроксилирования и окисления лактола в лактон. Из производного (75) получен его MOM-эфир (76).

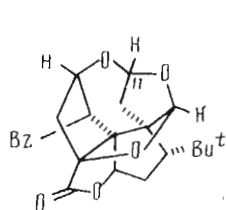
Анти-РАФ-активность эфира (76) оказалась очень высокой, $IC_{50} = 0,3$ мкМ (для гинкголида В $IC_{50} = 0,6$ мкМ; $(\pm)$ -диол (75) имел $IC_{50} = 1,1$ мкМ), из чего авторы делают вывод, что для проявления анти-РАФ-активности гинкголидов гидроксильная группа при $C1$ не обязательна. Учитывая, что только один энантиомер $(\pm)$ -(76) активен, хиральный продукт должен быть активнее гинкголида В примерно в 4 раза. 2-Бромпроизводные соединений (75) и (76) имели $IC_{50} = 14$ и $0,6$ мкМ соответственно.



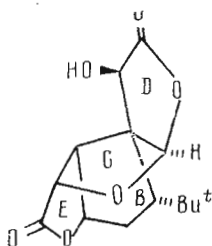
1,2-Дихлорпроизводные (77) и (78) были получены хлорированием лактона (59) и дальнейшей модификацией центров $C10$ и $C11$, как это было описано ранее. Анти-РАФ-активность этих соединений составляла $0,4$ и $0,2$ мкМ соответственно. Очевидно, что активный изомер (78) должен быть эффективнее гинкголида В примерно в 6 раз. $C10$ -Эпимер производного (77) обладал IC_{50} $1,3$ мкМ.

При исследовании других соединений было показано, что карбонильная функция при C11 полезна для проявления анти-РАФ-активности, но не принципиальна. Так, IC_{50} для лактона (59) равно 120 мкМ, а его аналог с карбонильной группой при C11 имеет IC_{50} 80 мкМ. Эффект заместителя при C10 на проявление анти-РАФ-активности был исследован на серии соединений (79)—(84); IC_{50} указанных соединений составляет 76, 13, 9, 4, 13, 11 и 21 мкМ соответственно.

Интересно, что производное (85), полученное реакцией лактона (59) с бромом, имеет IC_{50} 2,9 мкМ, из чего можно сделать вывод, что лактонный карбонил при C11 в гинкголидах не нужен для проявления анти-РАФ-активности.



(85)



(86)

Из проведенного исследования авторы [53] делают вывод, что сравнительно простые аналоги гинкголида В могут быть более активными РАФ-антагонистами. Наиболее принципиальные функциональные группы гинкголида В для проявления анти-РАФ-активности — C4—C12-эфирная связь и, возможно, лактонное кольцо C4—C6. Последнее может служить имитатором ацилирующей функции РАФ. Очевидно также, что кольцо F гинкголида В не нужно для проявления анти-РАФ-активности. Авторы работы [53] не сомневаются, что среди таких упрощенных аналогов гинкголида В могут быть найдены еще более мощные анти-РАФ-соединения. В последней работе из этой серии [54] авторы пошли на максимальное упрощение молекулы гинкголида В и получили производное (86), в котором отсутствуют кольца А и F. Однако сведений о его биологической активности не приводится. В заключение необходимо отметить, что наиболее полно синтетические исследования группы Е. Кори в этой области изложены в его обзоре за 1988 г. [55].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Major R. T. // Science. 1967. V. 157. P. 1270—1273.
2. Roumestand C., Perly B., Hosford D., Braquet P. // Tetrahedron. 1989. V. 45. № 7. P. 1975—1983.
3. Sbit M., Dupont L., Dideberg O., Braquet P. // Acta crystallogr. Sec. C; Cryst. Struct. Commun. 1987. V. C43. № 12. P. 2377—2381.
4. Dupont L., Dideberg O., Germain G., Braquet P. // Acta crystallogr. Sec. C; Cryst. Struct. Commun. 1986. V. C42. № 12. P. 1759—1762.
5. Maruyama M., Terahara A., Itagaki Y., Nakanishi K. // Tetrahedron Lett. 1967. № 4. P. 299—302.
6. Maruyama M., Terahara A., Itagaki Y., Nakanishi K. // Tetrahedron Lett. 1967. № 4. P. 303—308.
7. Maruyama M., Terahara A., Nakadaira Y., Woods M. C., Nakanishi K. // Tetrahedron Lett. 1967. № 4. P. 309—313.
8. Maruyama M., Terahara A., Nakadaira Y., Woods M. C., Takagi Y., Nakanishi K. // Tetrahedron Lett. 1967. № 4. P. 315—319.
9. Woods M. C., Miura I., Nakadaira Y., Terahara A., Maruyama M., Nakanishi K. // Tetrahedron Lett. 1967. № 4. P. 321—326.
10. Sakobe N., Takoda S., Okabe K. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1967. № 6. P. 259—261.
11. Okabe K., Yamoda K., Yamamura S., Takoda S. // J. Chem. Soc. (C). 1967. № 21. P. 2201—2206.
12. Nakadaira Y., Hirota Y., Nakanishi K. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1969. № 24. P. 1467—1469.
13. Nakadaira Y., Hirota Y., Nakanishi K. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1969. № 24. P. 1469—1470.
14. Weinges K., Bähr W. // Liebigs Ann. Chem. 1969. B. 724. S. 214—216.
15. Nakanishi K., Habaguchi K., Nakadaira Y., Woods M. C., Maruyama M., Ma-

- for R. T., Alanddin M., Patel A. R., Weinges K., Bähr W. // J. Amer. Chem. Soc. 1971. V. 93. № 14. P. 3544—3546.
16. Weinges K., Bähr W. // Liebigs Ann. Chem. 1972. B. 759. S. 158—172.
17. Weinges K., Hepp M., Huber-Patz U., Irugartinger P. H. // Liebigs Ann. Chem. 1987. № 12. S. 1079—1085.
18. Weinges K., Hepp M., Huber-Patz U., Rodowald H., Irugartinger P. H. // Liebigs Ann. Chem. 1986. № 6. S. 1057—1066.
19. Braquet P., Bourgain R. H. // Adv. Exp. Med. Biol. 1987. P. 215—235.
20. Braquet P. // Drugs Future. 1987. № 12. P. 643—699.
21. Braquet P. The Ginkgolides, Chemistry, Pharmacology and Clinical Perspectives. Barcelona: J. R. Pons Sciences Publishers, 1988. V. 1.
22. Schwabe W. // GmbH (Erf. Chatterjee S. S., Gabard B. L., Jaggy H. E. W.), Ger. Offen, DE 3.338,995 (1985); CA, 103(10) 762581 (1985).
23. Hwang S. B., Lam M. H. // Biochem. Pharmacol. 1986. V. 35. № 24. P. 4511.
24. Lagente V., Touway C., Randon J., Desquand S., Cirino M., Vilain B., Lefort J., Braquet P., Vargaftig B. B. // Prostaglandins. 1987. V. 33. № 2. P. 265—274.
25. Dupont L., Germain G., Dideberg O. // Pharmacol. Res. Commun. 1986. V. 18 (Suppl.). P. 25—32.
26. Barnes P. J., Fan C. K. // Trends Pharmacol. Sci. 1987. V. 8. № 9. P. 285—286.
27. Max B. // Trends Pharmacol. Sci. 1987. V. 8. № 9. P. 280—292.
28. Braquet P., Godfroid J. J. // Trends Pharmacol. Sci. 1986. V. 7. № 10. P. 397—403.
29. Touway C., Etienne A., Braquet P. // Agents Actions. 1985. V. 17. № 3—4. P. 371—372; CA, 104 (19), 161678h (1986).
30. Etienne A., Hecquet F., Souldard C., Sprinnewyn B., Clostre F., Braquet P. // Agents Actions. 1985. V. 17. № 3—4. P. 368—370; CA, 104 (19), 161713r (1986).
31. Sanchez-Crespo M., Fernandez-Gallardo S., Nieto M. L., Baranes J., Braquet P. // Immunopharmacol. 1985. V. 10. № 2. P. 69—75; CA, 104(13), 102176v(1986).
32. Foegh M. L., Khirabadi B. S., Rowles J. R., Braquet P., Ramwell P. W. // Pharmacol. Res. Commun. 1986. V. 18 (Suppl.) P. 127—132; CA, 105(25), 218549u (1986). 106(15), 113347u (1987).
33. Foegh M. L., Khirabadi B. S., Rowles J. R., Braquet P., Ramwell P. W. // Transplantation. 1986. V. 42. № 1. P. 86—88; CA, 105 (17), 146176v(1986).
34. Desquand S., Touway C., Randon J., Lagente V., Vilain B., Maridonneau-Parini I., Etienne M., Lefort J., Braquet P., Vargaftig B. B. // Eur. J. Pharmacol. 1986. V. 127. № 1—2. P. 83—95.
35. Baranes J., Hellegouarch A., Le Hégat M., Vioussat I., Auguet M., Chabrier P. E., Braquet P., Braquet P. // Pharmacol. Res. Commun. 1986. V. 18. № 8. P. 717—737; CA, 106(15), 113346f (1987); 105(23), 202942f (1986).
36. Simon M. F., Chap H., Braquet P., Douste-Blazy L. // Tromb. Res. 1987. V. 45. № 4. P. 299—309; CA, 106(23), 188697s (1987).
37. Vioussat I., Chabrier P. E., Chapelat M., Braquet P. // NATO ASI Ser. Ser. A. 1987, 139 (Lipid Mediators Immunol. Shock). P. 513—517; CA, 109(17), 163147n (1988).
38. Lamant V., Mauco G., Braquet P., Chap H., Douste-Blazy L. // Biochem. Pharmacol. 1987. V. 36. № 17. P. 2749—2752; CA, 107(19), 168771d(1987).
39. Weinges W., Bähr W., Rao M. P. // Liebigs Ann. Chem. 1971. B. 753. S. 100—105.
40. Kraus G. A., Thurston J. // Tetrahedron Lett. 1987. V. 28. № 35. P. 4011—4014.
41. Trost B. M., Acemoglu M. // Tetrahedron Lett. 1989. V. 30. № 12. P. 1495—1498.
42. Harrison T., Meyers P. L., Pattenden G. // Tetrahedron. 1989. V. 45. № 16. P. 5247—5262.
43. Corey E. J., Kang M. // J. Amer. Chem. Soc. 1984. V. 106. № 18. P. 5384—5385.
44. Heiba E. I., Dessau R. M., Rodewald P. G. // J. Amer. Chem. Soc. 1974. V. 96. № 26. P. 7977—7981.
45. Corey E. J., Su W. // J. Amer. Chem. Soc. 1987. V. 109. № 24. P. 7534—7536.
46. Corey E. J., Su W., Houpi I. N. // Tetrahedron Lett. 1986. V. 27. № 49. P. 5951—5954.
47. Corey E. J., Su W. // Tetrahedron Lett. 1987. V. 28. № 44. P. 5241—5244.
48. Corey E. J., Su W. // Tetrahedron Lett. 1988. V. 29. № 28. P. 3423—3426.
49. Furuta K., Iwanaga K., Yamamoto H. // Tetrahedron Lett. 1986. V. 27. № 37. P. 4507—4510.
50. Corey E. J., Kang M., Desai M. C., Ghosh A. K., Houpi I. N. // J. Amer. Chem. Soc. 1988. V. 110. № 2. P. 649—651.
51. Corey E. J., Gavai A. V. // Tetrahedron Lett. 1988. V. 29. № 26. P. 3201—3204.
52. Corey E. J., Ghosh A. K. // Tetrahedron Lett. 1988. V. 29. № 26. P. 3205—3206.
53. Corey E. J., Gavai A. V. // Tetrahedron Lett. 1989. V. 30. № 50. P. 6959—6962.
54. Corey E. J., Kamiyama K. // Tetrahedron Lett. 1990. V. 31. № 28. P. 3995—3998.
55. Corey E. J. // Chem. Soc. Rev. 1988. V. 17. № 2. P. 111—133.

Поступила в редакцию 12.III.1991

A. F. SVIRIDOV

GINKGOLIDES AND BILOBALIDE: STRUCTURE, PHARMACOLOGY, SYNTHESIS

N. D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Academy of Sciences of the USSR, Moscow

The review summarizes data on the structure, pharmacology properties and synthetic investigations of ginkgolides and bilobalide occurring in the ginkgo tree (*Ginkgo biloba* L.). Ginkgolide B is a powerful antagonist of platelet activating factor.