

Проблемы образования в области химии и технологии растительного сырья

ХИМИЯ ИЗОПРЕНОИДОВ. ГЛАВА 4. ГЕМИТЕРПЕНЫ

© **В.В. Племенков**

*Казанский медицинский университет, ул. Бутлерова, 49, Казань, 420012
(Россия) E-mail: plem-tu@mi.ru*

Мы продолжаем публикацию избранных глав новой книги В.В. Племенкова «Химия изопреноидов». Вашему вниманию предлагается четвертая глава этого пособия.

Гемитерпены (монопрены или монопренолы) – самый маленький класс самых маленьких изопреноидов, был выделен в качестве самостоятельного совсем недавно по причине их немногочисленности, сомнительности отнесения некоторых природных соединений к изопреноидам вообще, а также в связи с тем, что некоторые соединения такой структуры были найдены в природных источниках только в последнее время.

Простейший и фундаментальный представитель ряда гемитерпенов, а точнее сказать, корневое соединение изопреноидов вообще, *изопрен* – углеводород, производимый современной промышленностью в тысячах и тысячах тонн и составляющий основу современного производства каучуков, – в природных объектах был найден повсеместно, хотя и в очень малых дозах, с помощью высокоэффективной масс-спектрометрии. Но так как очень многие растения синтезируют его и синтезируют постоянно, то оказалось, что по массе это весьма значительное количество – порядка нескольких сотен миллионов тонн изопрена в год выделяется в атмосферу из всех природных источников (от 175 до 452×10^{12} г, по оценкам разных ученых). Это немало даже в масштабах Земли. Синтезируется и выделяется в атмосферу изопрен высшими растениями, гетеротрофными бактериями, плесневыми грибами, морским фитопланктоном, водорослями и животными. Для высших растений показана прямая зависимость количества продуцируемого изопрена в первую очередь от освещения и температуры. Выделения изопрена большими массивами растений (лесов) ответственны за «легкую дымку» некоторых регионов, таких как «Smoky Mountains» или Горный Алтай, за что последний часто называют «Голубой Алтай».

В следовых же количествах и также во всех растениях, да и не только в растениях, присутствуют вышеописанные фосфорилированные монопренолы, изопентенилпирофосфат (IPP) и диметилаллилпирофосфат (DMAPP) – ключевые соединения в сценарии образования всех изопреноидов как мевалонового, так и мевалон-независимого путей биосинтеза. В тех природных источниках, где эти вещества не обнаружены, но найдены изопреноиды более высокой степени конденсации (монотерпены, сесквитерпены и т.д.), будет законным подразумевать их присутствие в любых ничтожных концентрациях в качестве обязательных интермедиатов, в соответствии с биосинтетическими схемами, рассмотренными в предыдущей главе.

Образование собственно изопрена, скорее всего, является результатом побочных реакций 1,2- и 1,4-элиминирования пирофосфата из молекул IPP и DMAPP соответственно. Эти реакции могут протекать и без специфического катализа, синхронным внутримолекулярным отщеплением, но процесс все-таки пойдет легче в присутствии энзимов, подключающих катионы двухвалентных металлов (Mg^{2+} , Mn^{2+}), как это имеет место при конденсации этих же молекул в процессе образования геранилпирофосфата (схема 4.1).

Спирты, высвобождающиеся при гидролизе IPP и DMAPP, вместе со спиртами изомерными им, а также и собственно изопрен (доминант среди них), составляют главную часть летучих компонент, выделяемых растениями, что не может не влиять на некоторые атмосферные процессы. Взаимодействие изопрена с гидроксил радикалом и с кислородом воздуха, инициируемое солнечным светом, в основном его ультрафиолетовой частью спектра, приводит к образованию разнообразных изопентенильных пероксидных радикалов, появление которых в атмосфере чревато различными последствиями – это и положительный эф-

факт бактерицидного свойства (хорошо известна амикробность воздуха хвойных лесов, особенно высокогорных, а именно эти растения синтезируют низшие терпеноиды в наибольшей степени); но и отрицательное воздействие радикальных частиц на липидные мембраны животных организмов, поскольку последние менее защищены от таких реакций сравнительно с растительными (в том же хвойном лесу в жаркую солнечную погоду, когда концентрации радикальных частиц сильно возрастают, человек чувствует себя некомфортно). Учитывая цепной характер радикальных реакций вообще, следует ожидать большего разнообразия органических радикальных частиц в атмосфере, подверженной изопреновой природной, да и не природной также, «подкачке» (схема 4.2).

Вторая группа гемитерпеноидов представлена карбоновыми кислотами – насыщенными, ненасыщенными и гидроксилсодержащими, которые редко находятся в свободном состоянии *in vivo* – обычно они связаны в виде сложных эфиров. В растениях, продуцирующих такие изопреноиды, как сесквитерпены и дитерпены, оные часто обнаруживаются в сложноэфирной связи с ненасыщенными гемитерпеновыми кислотами (ангеликовой, тиглиновой, серациновой, диметилакриловой), иногда с насыщенными (изовалериановой и 2-метилмасляной). Пока что точно не доказана их биохимическая принадлежность к терпеновому классу и они отнесены сюда в соответствии с их химическими структурными признаками; но учитывая тот факт, что эти кислоты обычно сопровождают другие терпеноиды, о чем было сказано выше, и то, что нетрудно построить теоретическую модель их биосинтеза по любой биосхеме (мевалоновой, мевалон-независимой, аминокислотной) с подключением *redox* энзимов, можно считать их истинными терпенами, а именно – гемитерпенами. По крайней мере, для изовалериановой кислоты было показано, что в некоторых микроорганизмах (*Propionibacterium freudenreichii*) она образуется из лейцина – в таком случае соответствующая схема биосинтеза должна включать стадии дезаминирования аминокислоты до α -кетокислоты и окислительного декарбоксилирования последней. Тогда можно ожидать образования непредельных гемитерпеновых кислот, в частности диметилакриловой, прямым дезаминированием валина (схема 4.3). Интересно то, что эта схема биосинтеза не включает промежуточного образования IPP и DMAPP, столь обязательных в мевалоновом и мевалон-независимом процессах.

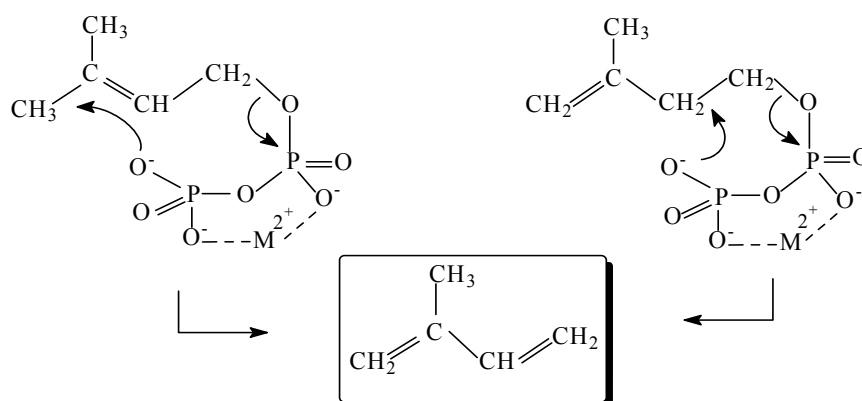


Схема 4.1

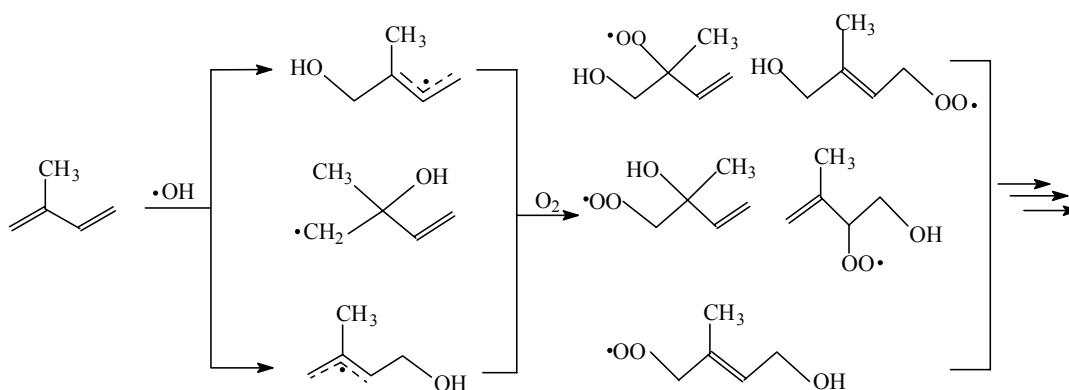


Схема 4.2

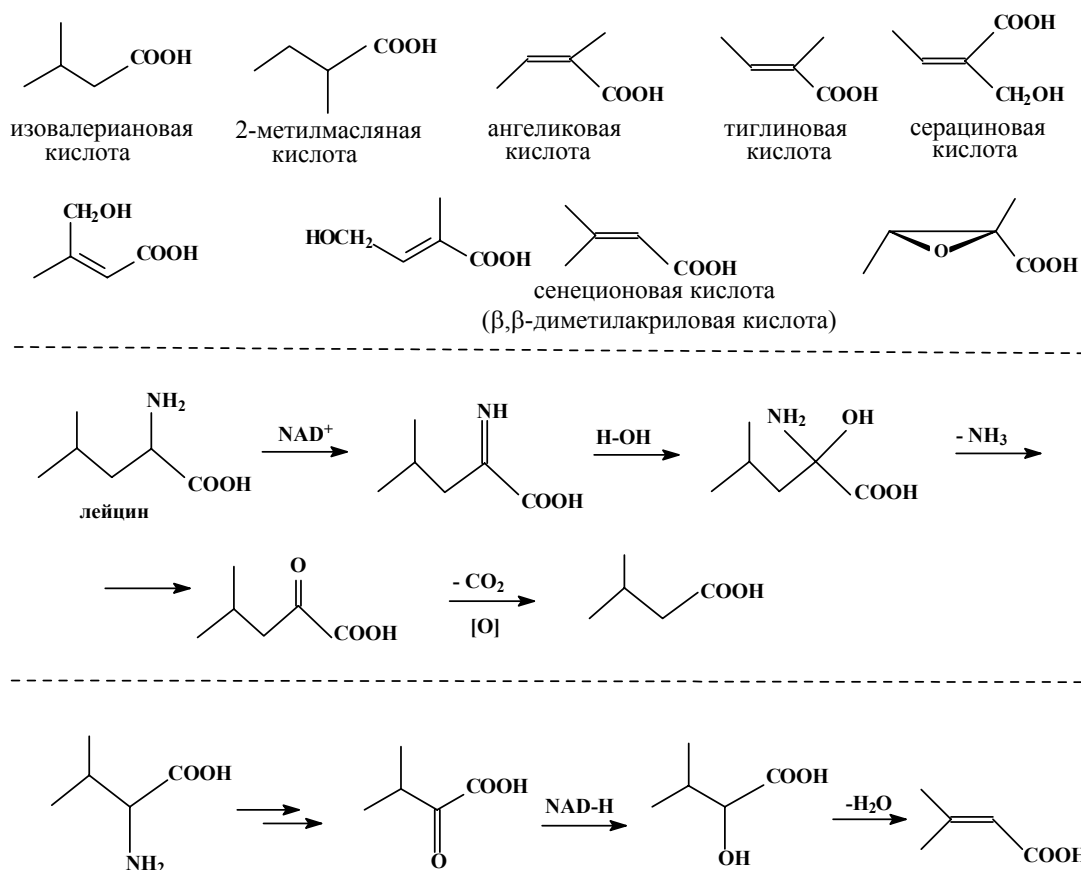


Схема 4.3

Из этих кислот в природных источниках наиболее часто встречаются изовалериановая кислота (в масле хмеля, корнях валерианы лекарственной, чайном листе, эфирных маслах некоторых citrusовых и др.) и тиглиновая кислота, найденная в кротоновом масле в виде глицерида, в ромашке в виде бутилового эфира, в гераниевом масле в виде геранил тиглата, значительная часть сесквитерпеновых спиртов этерифицированы в растениях тиглиновой, ангеликовой, сенеционовой и серрациновой кислотами.

В тропическом овощном растении *Leucaena leucoccephalum* обнаружена гемитерпеновая гидроксикислота в виде калиевой соли, выполняющая весьма необычную физиологическую функцию – она участвует в регуляции ритмичности движения листьев растения в зависимости от ритмичности суточного освещения (nyctipasty), обеспечивая функцию закрытия листьев на ночь. Кроме этого, это соединение является еще и селективным гербицидом, угнетая рост других растений, произрастающих вблизи растения-хозяина (схема 4.4).

Другой представитель гемитерпеновых гидроксикислот, лимонно-яблочная кислота, образуется в различных организмах (обнаружен в заметных количествах в спинномозговой жидкости людей, больных бактериальным менингитом) при декарбоксилировании лимонной кислоты в цикле трикарбоновых кислот, тем самым предлагая нам еще один путь биосинтеза гемитерпенов, хотя и достаточно ограниченный (схема 4.5).

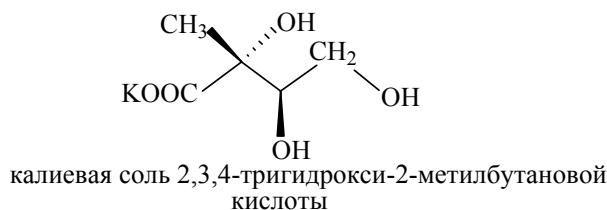


Схема 4.4

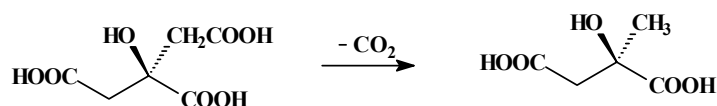


Схема 4.5

Характерно, что большая часть гемитерпеновых кислот представлена структурами с геминальным расположением карбоксильной и метильной (гидроксиметиленовой) функций, что может служить указанием на принадлежность их к мевалон-независимому пути биосинтеза. Действительно, окисление ключевого соединения этой схемы, 1-дезоксид-D-ксилозулы, очень доступное по альдегидной группе, приводит к лактону, из которого реакциями восстановления, гидролиза и дегидратации и образуется серия указанных выше гемитерпенов (схема 4.6).

Интересная группа гемитерпенов найдена среди природных соединений животного происхождения, выполняющих экологические функции разного типа, обычно в композиции с метаболитами другого, не изопреноидного происхождения. Это семейство гемитерпенов представлено в основном спиртами, которые можно определить как монопренолы, и их сложными эфирами, при этом в качестве карбоксильной компоненты могут выступать и гемитерпеновые кислоты. Иногда эти соединения дублируются в растениях. А особенно оригинальна здесь группа серо- и азотсодержащих гемитерпеноидов (сульфидных, дисульфидных, амидных), интересных в структурном и биохимическом аспектах. Так, всего несколько гемитерпенов сульфидно-дисульфидной структуры являются запаховыми маркерами многих млекопитающих, обеспечивая межвидовую и внутривидовую индивидуальность метки, что достигается качественно-количественными вариациями этих природных субстанций, и являясь, таким образом, средством их общения (табл. 4.1).

В различных природных источниках нередки случаи образования производных карбоновых кислот, гемитерпеновых в том числе, в виде тиазолов – в томатах изовалериановая кислота формирует 2-изобутилтиазол (запаховая компонента), а цианобактерии *Lygnbya majuscula* продуцируют весьма активный цитотоксин, курацин А ($IC_{50} = 10^{-7}-10^{-8}$), с 2-метилциклопропанкарбоновой кислоты тиазольным производным в качестве гемитерпенового фрагмента (схема 4.7).

А из растения *Plex pubescens* (падуб пушистый) выделены гликозиды изопренилтриола, этерифицированного кофейной кислотой, ингибирующего агрегацию склеротических бляшек (схема 4.7).

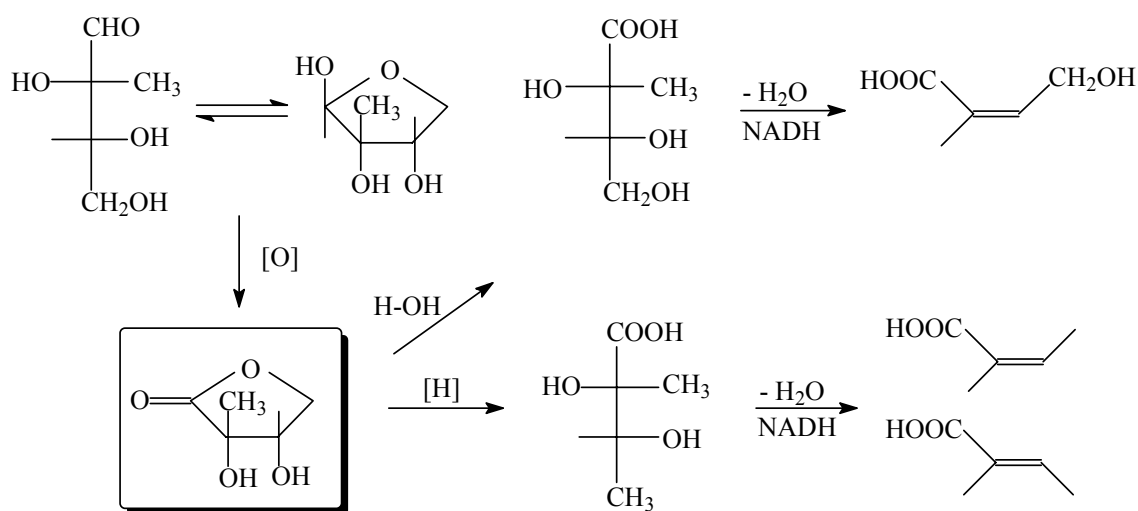


Схема 4.6

Таблица 4.1. Некоторые гемитерпены животных, выполняющие экологические функции

Структура	Источник и экологические свойства	Структура	Источник и экологические свойства
	Агрегационный феромон жука-короеда и феромон тревоги шершня, летучая компонента из игл <i>Pinus ponderosa</i>		Феромон короеда лиственницы
	Компонента секрета предглазничных (preorbital) желез антилопы		Входит в состав яда европейского шмеля
	Самый мощный феромон тревоги медоносной пчелы		Летучая компонента ambrosia жуков, инициирует экстремально высокий отклик в электроантеграммах короедов <i>Trypodendron lineatom</i> . Найден также в челюстных glandах <i>Rhyssa persuasoria</i>
	Запаховые маркеры многих млекопитающих		Секс-феромон длиннорогового жука <i>Migdolus frians</i>
	Запасается насекомыми <i>Uronotema cagnagellus</i> из растений <i>Eupytus euroracis</i> в качестве защитного средства		Феромон найден в моче некоторых представителей сем. кошачьих (<i>Felidae</i>)
	Продуцируется бабочками (<i>Arctia caja</i> , <i>Utethesia bella</i>) в качестве защитной субстанции		

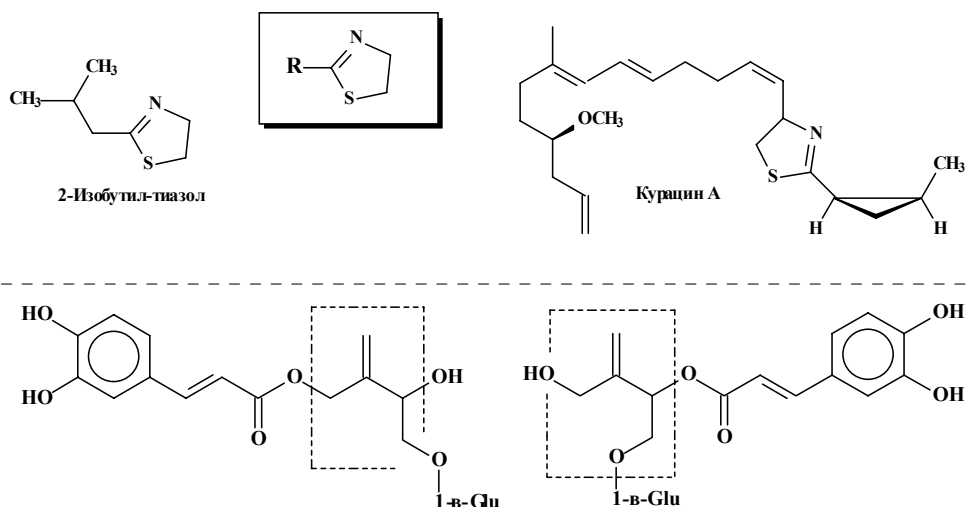


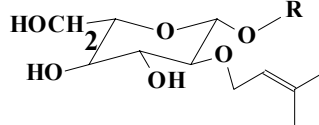
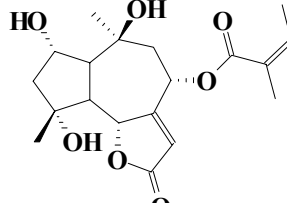
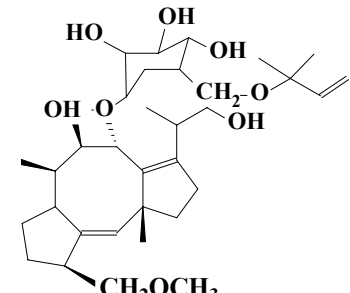
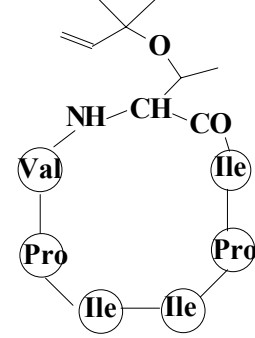
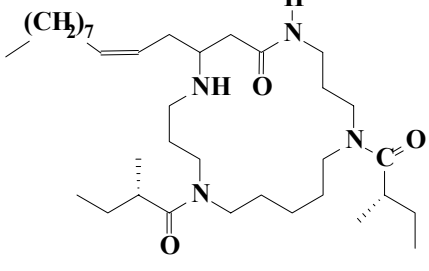
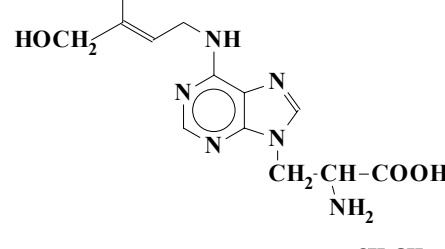
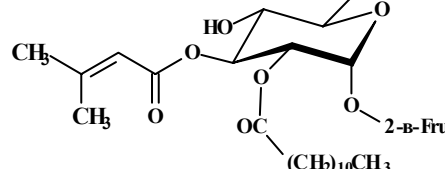
Схема 4.7

К гемитерпенам может быть отнесен и целый ряд, причем достаточно многочисленный, природных соединений смешанной классификации, называемый еще соединениями сопряженного биосинтеза или меротерпенами. Речь идет о соединениях достаточно сложной структуры, молекулы которых в качестве обязательного имеют изопренильный фрагмент (*изо-C₅*), связанный с каким-либо другим природным фрагментом, чаще всего представленным флавоноидом. Это весьма многочисленная группа фенольных производных, в которых кроме гемитерпенового радикала фигурируют геранильный и фарнезилый остатки, будет рассмотрена в отдельной главе наряду с другими изопреноидами смешанной этиологии. Найдены также гемитерпены, в которых изопренильный остаток связан с другими терпеновыми фрагментами, сесквитерпеновыми и дитерпеновыми, алкалоидами и углеводами (табл. 4.2).

Таблица 4.2. Некоторые представители гемитерпенов двойной этиологии

Название	Структура	Источник и свойства
1	2	3
Остол		
Шиконин (Shikonin)		Красный пигмент из <i>Lithospermum erythrorhizon</i>
Humulone		Главная компонента хмеля, в большей степени ответственная за горький вкус пива
Астеррихинон		Из <i>Aspergillus terreus</i> , обладает противоопухолевой активностью
N-пренилированный индольный алкалоид		Из <i>Asporpium carya</i> с фунгицидной активностью
N-пренилированный триптофан		Составная часть антибиотика рифомицина (<i>illamycins</i>)

Продолжение таблицы 4.2

1	2	3
<p>Плакозид А (R-сфинголипидный фрагмент)</p>		<p>Из карибской губки <i>Plakortis simplex</i>, иммуносупрессивная активность</p>
<p>Ангелико-тригидрокси- гваянолид</p>		<p>Из <i>Achillea asiatica</i>, <i>A. collina</i>, <i>A. ceretana</i>, <i>A. roseoalba</i>, <i>A. asplenifolia</i></p>
<p>Фузикоцин J (Fusicoccin J)</p>		<p>Один из главных метаболитов патогенных грибов <i>Phomopsis</i> (<i>Fusicoccum</i>) <i>amygdale</i></p>
<p>Nairaiamide</p>		<p>Из асцидий <i>Lissoclinum bistratum</i></p>
<p>Lipogrammistin A</p>		<p>Липофильный ихтиотоксин из кожной слизи каменного окуня, <i>Diplorhynchus</i> <i>bifasciatum</i> u <i>Aulacocephalus temmincki</i></p>
<p>Лупиновая кислота</p>		<p>Из растений рода <i>Lupinus</i> (<i>Leguminosae</i>)</p>
<p>Физалозид А</p>		<p>Из <i>Physalis viscosa</i></p>

В зависимости от способа соединения гемитерпенового фрагмента с молекулярными фрагментами другого типа, как это указано выше, их можно классифицировать в соответствии с этим признаком – С-производные, О-производные, N-производные и S-производные гемитерпенов.

Образование этого семейства гемитерпенов скорее всего проходит по схеме электрофильного алкилирования ароматического цикла, аминных групп и гидроксилсодержащих функций *изо*-C₅-аллильным катионом, высвобождающимся *in situ* либо из IPP, либо из DMAPP (схема 4.8). Поскольку заряд аллильного катиона более или менее в равных долях распределен на атомах C₁ и C₃ (нумерация от углерода отщепляющего пирофосфат анион), то и присоединение нуклеофила возможно в соответствии с этим фактором – присоединением по C₁ образованы многие феромоны (см. табл. 4.1), а продукты присоединения нуклеофила по C₃ приведены в таблице 4.2 (астеррихинон, наирайамид, фузикоцин, индольные алкалоиды).

Небольшая, но важная группа N-гемитерпенов представлена в природных источниках одним из видов фитогормонов, цитокининами, найденных во многих растениях, грибах, бактериях, водорослях, морских организмах. По химической принадлежности – это производные аденинов с изопренильными фрагментами при атоме N⁶, общая структура которых представлена на схеме 4.9. Этот класс фитогормонов, в ансамбле с ауксинами, индуцирует деление клеток, дифференцировку стеблевых почек, активирует рост клеток листа, вызывает открытие устьиц, задерживает старение срезанных листьев травянистых растений.

Наличие изопренильного остатка в метаболитах фенольно-флавоноидной структуры или в каких-либо других структурах (алкалоидах, углеводах), приводит к увеличению липофильности молекул в целом, что в свою очередь может отразиться на их фундаментальных биологических свойствах. Так, флавоноиды, отличающиеся своей антиоксидантной активностью, при наличии изопренильных фрагментов в молекуле могут стать более селективными в отношении антиоксидантной защиты липидных мембран. У них могут появиться также новые виды биологической активности в связи с открывающейся возможностью проникновения через мембраны и увеличением сродства к липидным участкам клетки.

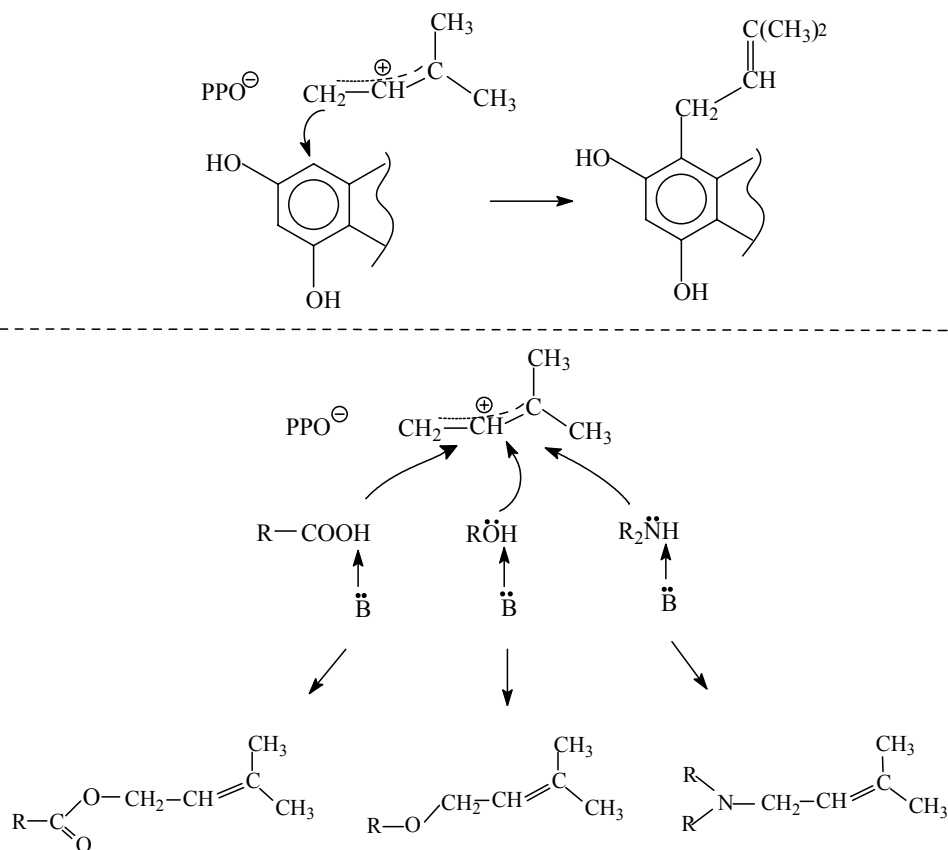


Схема 4.8

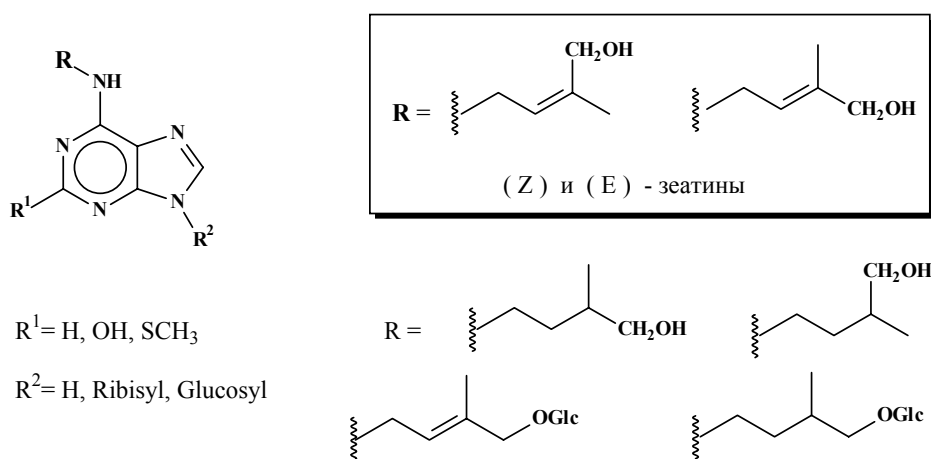


Схема 4.9

Химические свойства гемитерпенов определяются их функциональными группами, олефиновыми, спиртовыми, карбонильными и т.д., хорошо известными из классической органической химии. Можно выделить в определенной степени характерные свойства сопряженных систем, часто встречающихся в этом ряду терпеноидов – диеновых, аллильных и акролеин-акриловых фрагментов. Для изопрена типична реакция Дильса-Альдера, которая приводит к ментановым углеводородам в варианте димеризации и к соединениям карановой структуры при взаимодействии с циклопропеновыми диенофилами. При полимеризации изопрена образуется полиизопреновый каучук, который может быть идентичен природному (Z-1,4-изомеру) при удачном подборе катализатора – таковым оказался титано-алюминиевый катализатор Циглера-Натта. Использование комплексного кислого катализатора (церий-III-ацетиацетонат + Et_2AlCl) способствует образованию E-изомера, а катализ литий-органическими соединениями в комплексе с родиевыми соединениями приводят к 3,4-полимеру. Диметилаллиловый спирт, DMPP, легко замещает свою спиртовую группу на другую, нуклеофильную, и подвержен аллильным перегруппировкам. Непредельные карбонильные и карбоксильные гемитерпены склонны присоединять нуклеофильные реагенты по олефиновому фрагменту, супротив правила Марковникова, в соответствии с поляризацией сопряженной π -системы (схема 4.10).

Синтетические гемитерпены заслуживают внимания в связи с тем, что, пополняя немногочисленный ряд этого класса изопреноидов, представляют интерес в качестве изопренилирующих реагентов в синтезе природных, полусинтетических и синтетических терпеноидов. Их реакции с известными природными терпенами позволяют перейти к терпеноидным соединениям следующего класса, т.е. из монотерпенов получить сесквитерпены, из сесквитерпенов – дитерпены, из дитерпенов – сестертерпены, при этом синтезированные соединения могут быть копией природных, их аналогами или принципиально новыми по структуре углеродного скелета.

Синтетические гемитерпены представлены двумя группами веществ – ациклическими производными диметилаллильного типа и циклопропенами состава C_5 . Диметилаллилгалогениды выступают в качестве алкилирующих реагентов электрофильного характера либо в карбанионной форме после перевода их в металлорганические производные. Циклопропеновые же соединения могут реагировать по принципиально двум различным схемам – 3,3-диметилциклопропен в условиях термоллиза или металлокатализа изомеризуется *in situ* в изобутенилкарбен, присоединяющийся по олефиновой связи субстрата с образованием соответствующих циклопропановых терпеноидов; 3-циано-3-метилциклопропен не склонен к подобным изомеризациям, но легко вступает в Дильс–Альдеровские циклизации в качестве электроноакцепторного диенофила, образуя терпеноиды с карановым углеродным фрагментом (схема 4.11).

Весьма продуктивными оказались реакции пренилгалогенидов с фенольными соединениями, позволяющие синтезировать широкий спектр меротерпеноидов природного и не природного происхождения с обнадеживающей биологической активностью. Пренилгалогениды (обычно бромистый диметилаллил) легко вступают в реакции электрофильного замещения с фенольными соединениями в присутствии кислот Льюиса по Фриделю-Крафтсу, с эфирами фенолов через металлорганические интермедиаты, а также O-пренилированием фенольной функции с последующей перегруппировкой по Кляйзену (схема 4.12).

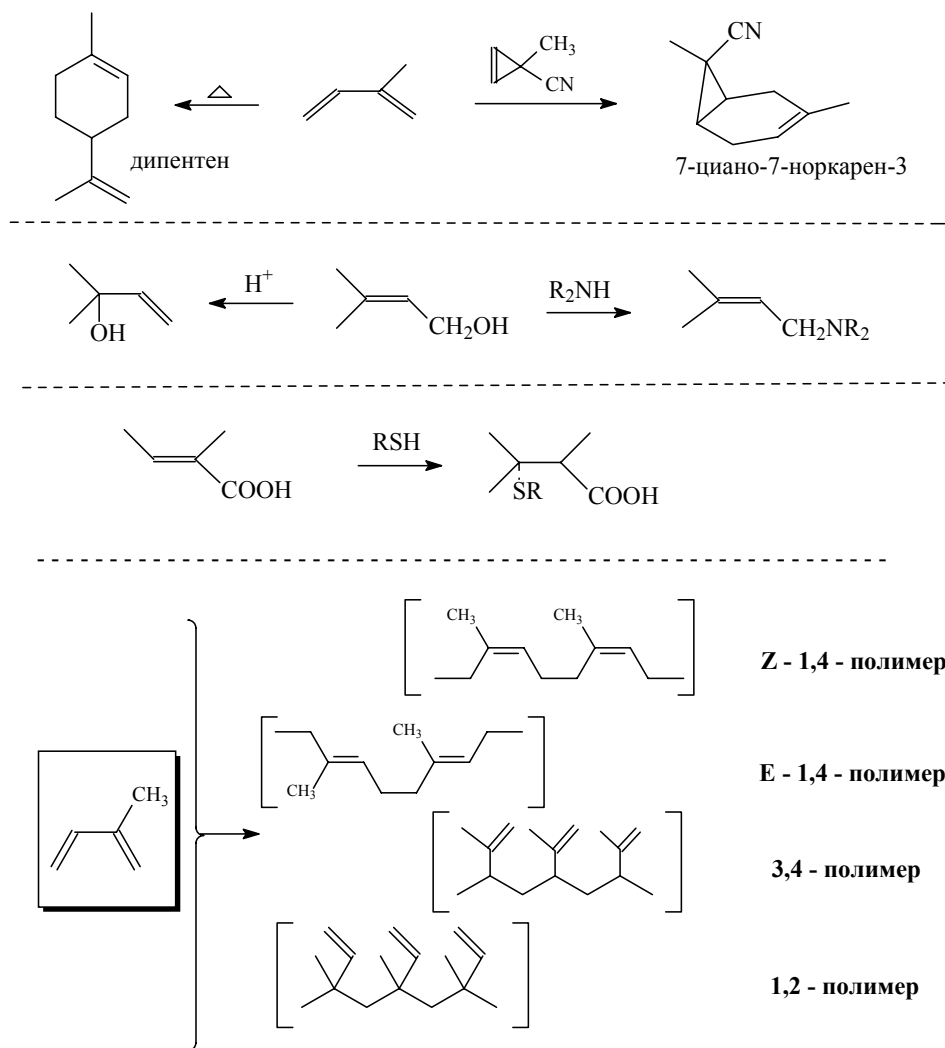


Схема 4.10

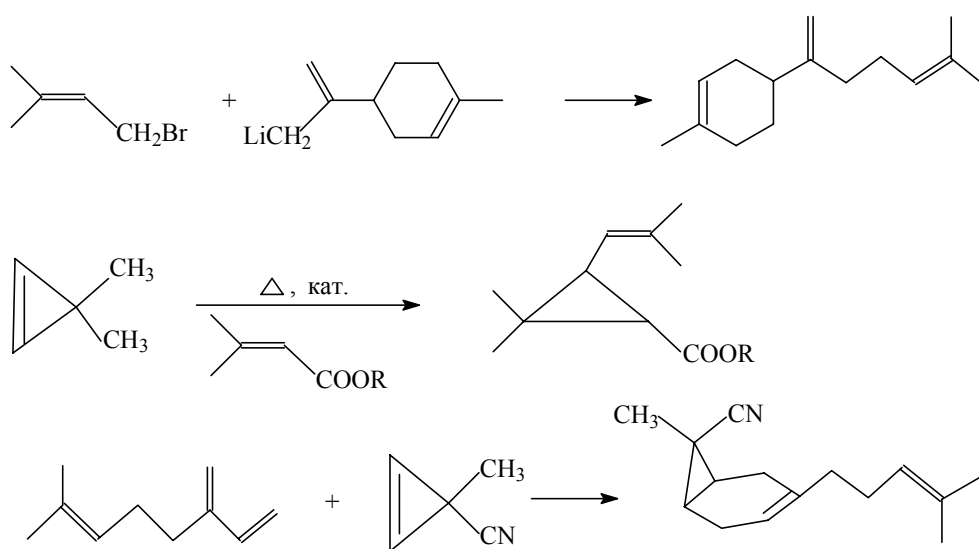


Схема 4.11

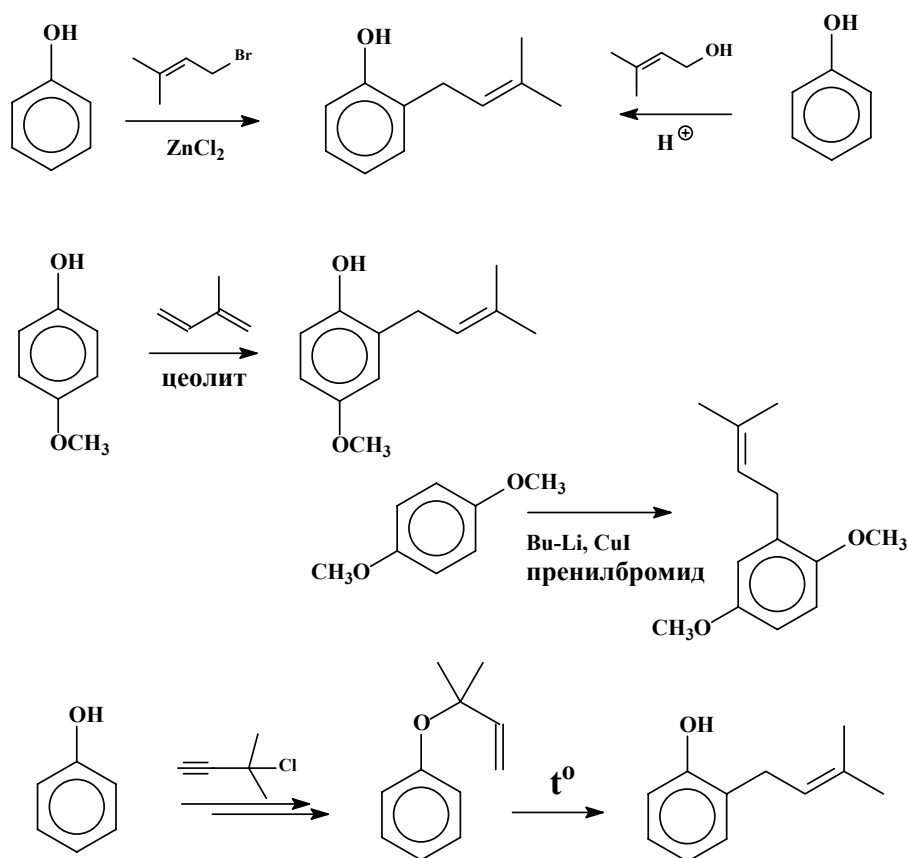


Схема 4.12

Цианоциклопропен оказался перспективным строительным блоком для синтеза изопреноидов, поскольку сочетает стабильность своей напряженной циклической системы с разноплановой реакционной способностью. Наряду с Дильс–Алдеровской активностью он обнаружил склонность и к реакциям Альдер–еновой конденсации с терпенами, имеющими в своей структуре экзо-метилена олефиновую связь, в результате которых можно формировать новые терпеноиды, сесквитерпеноиды в настоящем случае, с необычными углеродными скелетами – из β -пинена образуется сесквипинен, а из карвона и лимонена получены терпеноиды бисаболанового типа (схема 4.13).

Следует добавить к этому, что цианоциклопропен, являясь прохиральным соединением, в различных реакциях присоединения реагирует стереоселективно – в реакции Дильса–Альдера образуются аддукты эндо-CN-конфигурации, а Альдер–еновая конденсация с (-)- β -пиненом протекает диастереоселективно ($ee = 90\%$).

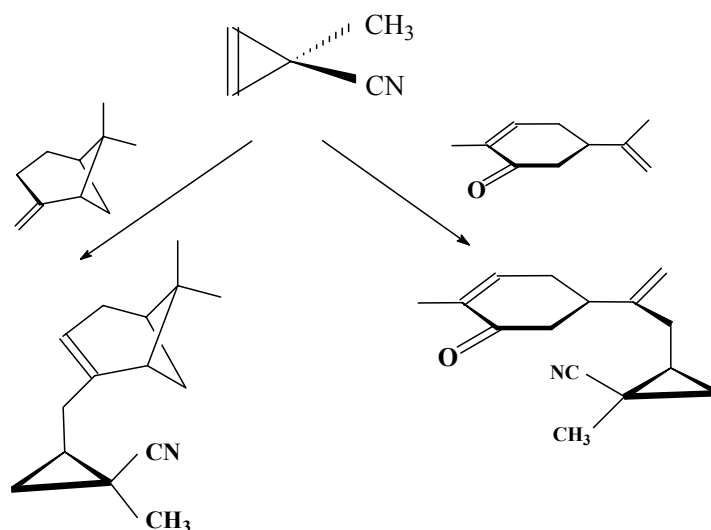


Схема 4.13