

ХИМИЯ ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

*Учебно-методический комплекс
для студентов биологических
специальностей*

2009

УДК 577.1(075)
ББК 28.072я73
Х46

Авторы-составители: доцент кафедры химии УО «ВГУ им. П.М. Машерова», кандидат биологических наук **Г.П. Кудрявцев**; старший преподаватель кафедры экологии и охраны природы УО «ВГУ им. П.М. Машерова» **О.В. Мусатова**

Рецензенты:

декан фармацевтического факультета УО «ВГМУ», доктор биологических наук, профессор *Н.С. Гурина*; заведующий кафедрой ботаники УО «ВГУ им. П.М. Машерова», кандидат биологических наук, доцент *Л.М. Мержвинский*

Ответственный редактор:

заведующий кафедрой химии УО «ВГУ им. П.М. Машерова», доктор биологических наук, профессор *А.А. Чиркин*

УМК представляет собой систематическое описание структурной химии низкомолекулярных вторичных метаболитов растительного происхождения с учетом их распространения: фенольные соединения, терпены, алкалоиды, полиины и иные природные соединения. Уделяется внимание их строению и химическим свойствам, путям биосинтеза, физиологическим свойствам и функциям в продуцентах и других организмах. Описаны доступные методы идентификации, выделения и учета рассматриваемых растительных вторичных веществ.

Предназначен для студентов биологических специальностей дневной и заочной форм обучения, учителей химии, биологии и экологии.

УДК 577.1(075)
ББК 28.072я73

© УО «ВГУ им. П.М. Машерова», 2009

СОДЕРЖАНИЕ

Введение в дисциплину «Химия природных соединений» ...	6
Глава 1. Фенольные соединения	19
1.1. Простые фенолы (соединения C ₆ -ряда)	19
1.2. Соединения C ₆ -C ₁ -ряда, C ₆ -C ₂ -ряда (кислоты и их производные)	22
1.3. Соединения C ₆ -C ₃ -ряда (фенилпропаноиды)	24
1.3.1. Оксикоричные кислоты и их производные	24
1.3.2. Оксикумарины	30
1.4. Флавоноиды (соединения C ₆ -C ₃ -C ₆ ряда)	35
1.5. Изофлавоноиды и неофлавоноиды	54
1.5.1. Изофлаваны	55
1.5.2. Изофлаваноны	55
1.5.3. Изофлавоны	55
1.5.4. Птерокарпаны	57
1.5.5. Ротеноиды	57
1.5.6. Неофлавоноиды	58
1.6. Стильбены	58
1.7. Бензохиноны, нафтохиноны и антрахиноны	59
1.7.1. Бензохиноны	59
1.7.2. Нафтохиноны	62
1.7.3. Антрахиноны	63
1.8. Димерные фенольные соединения	64
1.8.1. Лигнаны, неолигнаны	65
1.8.2. Димерные проантоцианидины	66
1.8.3. Димерные флавоны и флавонолы	68
1.9. Полимерные фенольные соединения	70
1.9.1. Дубильные вещества	70
1.9.1.1. Галловые дубильные вещества	71
1.9.1.2. Эллаговые дубильные вещества	73
1.9.1.3. Конденсированные дубильные вещества	74
1.9.2. Лигнины	76
1.9.3. Меланины	77
1.10. Химические свойства флавоноидных соединений	79
1.11. Пути биосинтеза фенольных соединений	95
1.11.1. Шикиматный путь	95
1.11.2. Биогенез фенилпропаноидов, оксибензойных кислот, кумаринов	97
1.11.3. Биогенез кумаринов	98
1.11.4. Биогенез флавоноидов	99
Глава 2. Терпеноиды (изопреноиды)	102

2.1. Общие сведения о терпеноидах и терпенах	102
2.2. Характеристика отдельных представителей терпеноидов	103
2.2.1. Гемитерпены (C_5 -ед.)	103
2.2.2. Монотерпеноиды (C_{10} -ед.)	104
2.2.3. Сесквитерпены (C_{15} -ед.)	109
2.2.4. Дитерпены (C_{20} -ед.)	114
2.2.5. Сестертерпены (C_{25} -ед.)	117
2.2.6. Тритерпены (C_{30} -ед.)	118
2.2.7. Классификация и характеристика стероидов ...	121
2.2.8. Тетратерпены (C_{40} -ед.)	125
2.3. Общие стадии биосинтеза терпеноидов	132
2.4. Ключевая роль ОМГ-КоА-редуктазы в регуляции терпеноидного биосинтеза	134
2.5. Превращение МВК в изопентенилдифосфат и диметилаллилдифосфат	135
2.6. Реакция переноса C_5 -единиц и наращивание углеродной цепи терпенов	138
2.7. Регуляция биосинтеза моно-, сескви- и дитерпенов ..	140
2.8. Компартаментация биосинтеза терпеноидов	141
2.9. Биосинтез растительных стероидов и тритерпеноидов ..	143
2.10. Биосинтез фитостероидов	144
2.11. Регуляция биосинтеза фитостероидов в растениях	144
2.12. Физиологические функции фитостероидов в растительной клетке	145
2.13. Образование и функции эфиров стероидов, гликозидов стероидов и ацилированных гликозидов стероидов ..	145
2.14. Образование фитостероидов и брассиностероидов	145
2.15. Биосинтез каротиноидов	146
2.16. Образование ксантофиллов	146
2.17. Функции КА. Регуляция биосинтеза КА	147
2.18. Биосинтез каучука, гуты	147
2.19. Функции терпеноидов в растениях и других организмах	147
2.20. Эволюция терпеноидов в связи с филогенией растений	149
Глава 3. Алкалоиды	152
3.1. Алкалоиды без гетероциклов в молекуле	153
3.1.1. Алифатические алкалоиды	153
3.1.2. Фенилалкиламины	153
3.1.3. Колхициновые алкалоиды	154
3.2. Пирролидиновые и пирролизидиновые алкалоиды	155
3.3. Пиридиновые и пиперидиновые алкалоиды	157
3.4. Алкалоиды с конденсированными пирролидиновым и пиперидиновым кольцами	158
3.5. Хинолизидиновые алкалоиды	159

3.6. Хинолиновые алкалоиды	160
3.7. Изохинолиновые алкалоиды	161
3.8. Индольные алкалоиды – производные индола	168
3.9. Пуриновые алкалоиды	172
3.10. Терпеновые алкалоиды (псевдоалкалоиды)	174
3.11. Стероидные алкалоиды	174
3.12. Химические свойства алкалоидов	176
3.13. Биосинтез алкалоидов	179
3.14. Роль алкалоидов в жизни растений	181
3.15. Экологическая роль алкалоидов	182
3.16. Роль алкалоидов в жизни человека	184
Глава 4. Разные группы природных соединений	185
4.1. Общие представления и история изучения полиинов (ацетиленовых углеводов)	185
4.1.1. <i>Распространение в растительном мире</i>	186
4.1.2. <i>Полиацетиленовые соединения – метаболиты грибов</i>	187
4.1.3. <i>Физико-химические свойства</i>	189
4.1.4. <i>Классификация и характеристика полиинов</i>	189
4.1.5. <i>Биогенез полиацетиленовых соединений</i>	192
4.2. Жасмонаты	195
4.3. Иридоиды	196
4.3.1. <i>Общая характеристика</i>	196
4.3.2. <i>Распространение в растительном мире</i>	197
4.3.3. <i>Локализация в растениях</i>	198
4.3.4. <i>Классификация иридоидов</i>	198
4.4. Азулены	200
4.4.1. <i>Общая характеристика</i>	200
4.4.2. <i>Распространение в растительном мире</i>	202
4.4.3. <i>Физико-химические свойства</i>	202
4.4.4. <i>Классификация азуленов</i>	203
4.5. Фталаты	206
4.6. Фталиды	207
4.7. Иридоидные индольные алкалоиды	209
Методические рекомендации к лабораторным работам	210
Лабораторная работа № 1. Обнаружение флавоноидов (катехинов) и их количественное определение	210
Лабораторная работа № 2. Обнаружение тритерпеновых сапонинов и стероидных алкалоидов	216
Лабораторная работа № 3. Выделение и обнаружение кумаринов	222
Лабораторная работа № 4. Обнаружение истинных алкалоидов и получение кофеина из чая	225
Вопросы итогового контроля (контрольная работа)	228

**ВВЕДЕНИЕ В ДИСЦИПЛИНУ
«ХИМИЯ ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ»***Значение знаний о веществах вторичного происхождения*

Вторая половина нашего столетия отмечена стремительным прогрессом биологических знаний и их приложений в различных сферах жизни современного общества. Прогнозируется, что XXI век будет веком биологии (современных биотехнологий). Современные биологические науки можно классифицировать по 3 основным критериям:

- 1) уровню сложности изучаемого объекта;
- 2) природе биологических функций, подлежащих исследованию;
- 3) методологии исследования.

Используя физико-химическую методологию в выявлении биологических закономерностей, специалисты в области биохимии, биологии могут и должны знать, а также владеть современными научными знаниями. Ведь пути биологии и химии в познании механизмов жизнедеятельности пролегают рядом и это естественно, что живая клетка – настоящее царство больших и малых молекул, возникающих и исчезающих и непрерывно взаимодействующих. Поэтому развитие химии живого идет очень быстро в науке. Человек до сих пор широко использует синтетические вещества, их число приближается к 7 миллионам, 96% этих веществ – органические соединения, 74% из которых имеют моноклическую структуру. Однако большинство синтетических веществ чужды всему живому. Между тем они могут быть получены из природного сырья (фауны, флоры) в виде вторичных природных соединений. В этом случае мы избавляемся от загрязнителей окружающей среды и вредного воздействия на живую природу. Это технологии недалекого будущего и к ним нужно готовиться сейчас.

Химия природных соединений – одна из наук, изучающих химический состав живой материи. Основная задача ее состоит в том, чтобы обнаружить, выделить в чистом виде и установить химическую структуру вещества, находящегося в том или ином организме. Обычными объектами химии природных соединений служат растения, грибы и беспозвоночные. Именно эти организмы характеризуются способностью вырабатывать разнообразные по структуре и функциям неполимерные органические соединения.

Экологические проблемы чрезвычайно остры в Республике Беларусь. К экологическим проблемам общего характера добав-

ляется у нас радиоактивное загрязнение. Уникальные свойства многих природных соединений позволяют успешно вести защиту природы и человека от воздействия тяжелых металлов и радионуклидов.

Знакомство с природными соединениями и их свойствами не только повысит общую культуру в этой области, но и ускорит решение экологических проблем в целом.

Среди природных соединений имеется группа ядовитых веществ, которые в небольших дозировках используются как лекарственные препараты. Знания о таких веществах важны для каждого человека, а для специалиста являются обязательными. Эти вещества могут быть полезны при преодолении разных стрессов, в качестве регуляторов, стабилизаторов и защитных веществ, ароматизаторов и красителей, мелиорантов, профилактических средств и др., поэтому они заслуживают не меньшего внимания, чем такие природные продукты как жиры, белки и углеводы.

В связи с этим трудно вообразить современного специалиста без этих знаний о вторичных метаболитах.

Понятие о природных соединениях первичного и вторичного происхождения

К первичным, или центральным, соединениям относят по установившейся традиции белки, жиры, углеводы, нуклеиновые кислоты, соответственно и называют центральные, или первичные, обмены. Эти обмены очень сходны у представителей живого мира.

Вторичный обмен и вещества, которые в нем превращаются, принято называть веществами «вторичного происхождения», как бы они являются производными от первичного обмена и имеют ограниченное распространение. Например, у растений, наряду с белками, углеводами, жирами, нуклеиновыми кислотами в большом количестве синтезируются фенолы, терпены, алкалоиды и другие природные соединения, которые могут выполнять очень важные функции в самом растении или при его взаимодействии с окружающей средой и ее компонентами (бактериями, вирусами, грибами, животными). По старым представлениям эти вторичные вещества считались побочными конечными продуктами.

Однако, в последнее время, выяснилась их первостепенная роль во взаимодействии окружающей среды и организма, и поэтому термин «вторичные вещества», или вещества вторичного происхождения, оспаривается многими учеными.

Например, М.Н. Запрометов (1993) – российский ученый, известный специалист в области фенольных соединений, обсуж-

дает эту проблему с функциональной точки зрения. Он поддерживает высказывания Э. Хеслема о том, что разделение продуктов метаболизма на первичные и вторичные, или на существенные и несущественные для жизни, отражает, главным образом, пробел в наших знаниях о функциях вторичных веществ.

В качестве примера он (Хеслем, 1986) указывает на шикимовую кислоту и ланостерин, которые на протяжении многих лет считались типичными вторичными веществами, и лишь много позднее было выяснено, что они представляют собой ключевые метаболиты важнейших биосинтетических процессов. При этом такие типично «первичные» вещества, как, например, лимонная, яблочная и L-глутаминовая кислоты, в определенных условиях или у некоторых организмов могут накапливаться в огромных количествах и выполнять функции запасных (вторичных) веществ.

В целом, поэтому считается, что четкую разделительную линию между первичным и вторичным метаболизмом и, следовательно, между первичными и вторичными веществами во многих случаях провести очень трудно или даже невозможно. В случае фенольных соединений это становится очевидным. С одной стороны, среди ФС в качестве примера можно привести типично вторичные вещества, которые к тому же представляют собой конечные продукты метаболизма. В частности, лигнины, фенольные компоненты суберина и кутина, полимерные или высокомолекулярные конденсированные дубильные вещества и полиметоксилированные флавоноиды экссудатов (мучнистых выделений) листьев многих видов растений представляют собой конечные продукты метаболизма и относятся к типичным вторичным веществам. Но имеются ФС, которые, несомненно, должны быть причислены к веществам первичного метаболизма хотя бы уже по своей значимости и обязательности распространения. К ним принадлежат, например, пара-оксибензойная и гентизиновая кислоты, являющиеся предшественниками таких абсолютно необходимых для жизни клетки соединений, как убихиноны и пластохиноны, которые так же имеют фенольную природу.

Таким образом, сам по себе термин «вторичные вещества» хотя часто и удобен для использования, но достаточно условен и продолжает использоваться в научной (Семенов, 2000) и учебной (Пименков, 2001) литературе. Авторы используют биохимическую классификацию, которая основана на разграничении природных соединений согласно путям их биосинтеза. Термин охватывает почти безграничный спектр самых разнообразных соединений, синтезируемых главным образом растениями. Эти соединения выполняют различные функции, причем далеко не все из

этих функций к настоящему времени выяснены.

Сырьевые источники вторичных природных соединений.

Использование и роль в развитии органической химии

В один из исторических периодов своего существования (эмпирический период развития химии – сер. XVII – конец XVIII вв.) химия называлась ятрохимией, т.е. врачебная или медицинская химия, основателем которой был Парацельс (1493–1541), немецкий врач и естествоиспытатель. Он считал, что все процессы, происходящие в организме, являются процессами химическими. Он стал выделять и применять лекарства из растений в виде экстрактов и эликсиров; утверждал, что универсального средства от всех болезней не существует, и указывал на необходимость поисков специфических средств против отдельных болезней. Название «органическая химия» было предложено знаменитым шведским химиком И. Берцелиусом (1779–1848) в 1808 г. с целью обособления от химии минеральных веществ. Это был как этап изучения «растительных и животных веществ». С начала XIX столетия химия в области изучения растений сделала громадные успехи, затмившие совершенно все, что было сделано ранее. Начальным моментом в этом отношении является открытие алкалоидов, которыми называют некоторые составные части растений, обладающие щелочными свойствами. Раньше всегда думали, что из растений можно добывать только кислоты, как, например, винную, щавелевую, лимонную, яблочную, или вещества среднего характера, как крахмал, сахар и т.п. Но в 1803 г. Дерон, занимаясь исследованием некоторых лекарств, получил «соль опиума», как он назвал ее, которая проявляла щелочную реакцию. Это показалось ему настолько замечательным, что он говорит об этой соли как о «совершенно особом растительно-животном веществе». Но только в 1817 г. удалось получить чистый морфин из этой смеси веществ, которую представляла собой вышеупомянутая соль опиума. При исследовании его оказалось, что это вещество растительного происхождения действительно представляет собой щелочь и может давать соли с кислотами. В 1828 г. нем. химик Ф. Велер синтезировал мочевины из неорганических веществ. Был выделен из растений хинин, противодействующий лихорадке, атропин, расширяющий зрачок, кокаин, вызывающий местную анестезию (потерю чувствительности) и масса других алкалоидов, применяемых при разнообразных заболеваниях. Пытались выделить из мухомора вещества, которые вызывают головокружение или «летания», с чем, вероятно, связаны средневековые представления о полетах ведьм.

Таким образом, вторичные метаболиты растений явились сти-

мулом в развитии не только органической химии, но и в вопросах здравоохранения. В современной фармакологии около 30% всех лекарственных препаратов являются веществами растительного происхождения.

Парфюмерия

Эфирное масло – квинтэссенция запаха растения. Если перейти на более прозаический язык, то эфирные масла следует определять как летучие вещества, выделяемые из определенного вида растений. Известно около 3000 эфирных масел, из которых несколько сотен поступают в продажу. На примере эфирных масел особенно отчетливо видна тончайшая, тщательнейшая работа природы. Действительно, естественное эфирное масло может содержать сотни различных соединений, причем его свойства зависят даже от компонентов, присутствующих в самых ничтожных количествах. Эфирные масла в основном применяются в парфюмерии, но иногда их используют для улучшения вкусовых качеств пищевых продуктов (пряно-ароматические растения).

Эффект духов производит столь сильные эмоциональные изменения потому, что сигналы обонятельных органов обрабатываются вблизи лимбической системы сетью нейронов, окружающих ствол мозга, ответственных за эмоции и их трансформацию в действия. Большая часть присутствующих в эфирных маслах веществ содержит около 10 атомов углерода. Такие вещества обладают умеренной летучестью и в то же время из 10 углеродных атомов можно построить множество разнообразных структур.

Большой вклад в формирование запаха вносят многие классы органических соединений: альдегиды, кетоны, эфиры (простые и сложные), а также терпены, которые участвуют также и в формировании окраски. Более подробно о видах запахов и рецепторах, их воспринимающих, мы поговорим в теме «Терпены». Здесь же следует отметить, что парфюмерная индустрия набирает обороты, т.е. получает импульсы от успехов в исследовании вторичных метаболитов, которые могут создавать совершенно новые ноты бальзамов, шампуней, одеколонов, парфюмированной воды, духов и т.п. В Европе достаточно развито парфюмерное производство во Франции, имеющее исторические традиции.

Парфюмерная промышленность, использующая в качестве душистых веществ главным образом терпены, возникла в России в 40-х годах позапрошлого столетия. Многие труды русских и советских ученых, в том числе Е.Е. Вагнера, Н.Д. Зелинского, С.С. Наметкина, связанные с изучением терпенов, способствовали ее становлению. Благодаря бактериостатическому действию терпены известны с давних времен и использовались в Древнем Египте для бальзамирования.

Коэволюция и вторичные метаболиты

В конце 60-х – середине 70-х годов (Френкель, 1959; Эрлих и Равен, 1965) появляются литературные обзоры, в которых формулируется концепция биохимической коэволюции растений и животных с непосредственным участием вторичных метаболитов. Эта концепция наиболее полно была сформулирована в конце 80-х годов Дж. Харборном в виде теории. Эта теория вошла в учебники по биохимической экологии, изданные в Англии и России. Сущность теории сводится к тому, что она удовлетворительно объясняет:

1. Существования огромного разнообразия в трех областях биологии:

- a) среди покрытосеменных растений (~ 250 тыс. видов);
- b) в классе насекомых (~ 5 млн. видов);
- c) разнообразие вторичных метаболитов (50–60 тыс. соединений с разными химическими структурами в 6–7 % исследованных видов растений).

2. Почему не может быть нарушен баланс между растениями и насекомыми на Земле. При этом подчеркивается сравнительная избирательность (селективность) повреждений растений насекомыми.

Избирательность в питании у насекомых, например, монофагов, сложилась эволюционно с участием вторичных метаболитов. По мнению авторов этой теории вначале вторичные метаболиты растений играли общую защитную роль от поеданий.

Впоследствии допускается, что один из видов насекомых эволюционно приобрел способность обезвреживать конкретный токсин (репеллент) конкретного вида растений. Тогда этот вид насекомого может перейти к питанию исключительно или почти исключительно на данном виде растения. Однако токсическое вещество продолжает действовать на другие виды насекомых, и поэтому упомянутый вид насекомого, способный обезвредить токсин, имеет огромные преимущества и лишен части конкурентов. Тогда указанное вещество становится сигналом, указывающим путь к «выгодному» виду пищи. Происходит инверсия функции вещества – оно становится пищевым аттрактантом. В качестве пищевых аттрактантов могут выступать практически все классы вторичных соединений. Возникшая коэволюционная «притирка» насекомых и растений часто филогенетически весьма консервативна.

Тем не менее, масштабы повреждения растений имеют ограничения. Они возникают в результате положительных взаимодействий между растениями не только одного вида, но и между видами. В случае повреждения растения фитофагом пострадав-

ший партнер выделяет в атмосферу химический сигнал бедствия (нападения) – жасмонаты, которые, распространяясь турбулентными потоками воздуха, индуцируют в неповрежденных растениях спустя 1–2 часа интенсивный биосинтез белков – ингибиторов протеиназ, ограничивающих способность насекомых переваривать растительные белки, и других стрессовых белков. Аккумуляцию низкомолекулярных соединений: фенолов, алкалоидов, глюкозинолатов, так называемых детергентов, которые ослабляют эффективность питания и, в конечном счете, сдерживают воспроизводство популяции. Теория коэволюции в настоящее время принята учеными мира и распространяется на фитопатогены (Волюнец, 2003). Эти представления обобщены американским ученым Р. Feeny и доложены на 15 Международном ботаническом конгрессе, который проходил осенью 1993 г. в Японии (г. Йокогама). Он отметил, что вторичный химизм растений влияет на эволюцию травоядных насекомых 3 путями:

- 1) через внешнюю привлекательность растений для насекомых;
- 2) пищевую пригодность;
- 3) чувствительность насекомых к природным врагам.

В свою очередь насекомые и патогены влияют на химизм растений, способствуя фитохимическому разнообразию. Чем богаче химический полиморфизм в растительной популяции, тем вероятнее, что ≥ 1 популяции насекомых адаптируется к нему. Разнообразие химических профилей в растительной популяции представляет динамичный итог взаимоотношения между растениями и насекомыми, а также патогенами.

Такой механизм биохимической защиты растений от повреждения насекомыми и патогенами открывает новые стратегические возможности регуляции их численности не только в естественных фитоценозах, но и агроценозах. Эти представления используются в разработке новых концепций в области экологических взаимодействий организмов разных уровней организации.

Вторичные метаболиты в питании и пищевой промышленности

Вторичные метаболиты растительного происхождения неизбежно, постоянно и в значительном количестве поступают в организм растительноядных животных и человека в составе пищи. Среди вторичных соединений универсальное распространение имеют фенолы, что делает их практически обязательным компонентом почти любого пищевого продукта растительного происхождения. Высокое содержание ФС (флавононов гесперидина, нарингина, эридиктиола) характерно для апельсинов, лимонов, грейпфрутов и других цитрусовых. В кожуре мандаринов содержится 5,2%, а в мандариновом

соке – 0,98% флавонов. Богаты флавоноидными соединениями также ягоды и плоды, особенно черная смородина. Кверцетин и его производные содержатся в черной смородине в количестве 67–144 мг%, а в некоторых сортах – до 200–230 мг%, в крыжовнике – 9–75, вишне – 27–97, малине – 8–98, сливе – 13–17, землянике – 14–18, черешне – 9–25 мг%. Помимо кверцетина и других флавоноидов в ягодах и плодах содержатся в значительных количествах антоцианы, главным образом производные цианидина. Например, в Ленинградской области в черной смородине – 512,3 мг%, в красной смородине – 221,9, вишне – 119,1, черешне – 100,9, землянике – 131,4, малине – 138,1, клюкве – 132 мг%. Плоды яблони содержат в значительных количествах катехины. При их концентрации более 1% яблоки приобретают грубую консистенцию и терпкий вкус.

Катехины (их обнаружено 3–4 вида) локализованы преимущественно в самых периферических слоях мякоти плода и в кожуре. В условиях Беларуси выяснено, что максимальное количество катехинов, лейкоантоцианов, антоцианов содержат плоды яблони культурной в неполной степени зрелости. По мере созревания количество их снижается (катехинов от 150–220 мг% до 60–154 мг%). Содержание полифенолов в яблоках зависит от сорта и погодных условий. Одним из наиболее важных источников биологически активных ФС являются плоды шиповника, рябины, хвоя, персики, кокосовые орехи и другие плоды, фрукты и ягоды. Однако фрукты и ягоды не занимают значительного и постоянного места в рационе человека, особенно в наших климатических условиях и экономическом состоянии. Поэтому с точки зрения обеспеченности питания людей биологически активными веществами фенольной природы наибольший интерес представляют продукты, постоянно употребляемые в пищу и богатые ФС. К числу таких продуктов относится чай, который содержит катехины: (+) – катехин, (-) – и (±) – эпикатехингаллат, галлокатехин, галлокатехин-галлат, а также галловую кислоту.

Важнейшим источником ФС в пищевом рационе жителей умеренных широт являются овощи. Исследования Е.Ф. Шамрая и других ученых показали, что картофель (15–35 мг%), капуста (45–103 мг%), свекла (127 мг%), шпинат (63 мг%), салат (187–201 мг%), перец (до 305 мг%), лук (78 мг%), кабачки (52 мг%) и другие овощи содержат в достаточном количестве ФС, чтобы удовлетворить потребности человека в них. В целом потребность человека в ФС составляет примерно 50 мг в сутки. Она может быть удовлетворена главным образом за счет овощей и чая: фрукты и ягоды являются важным сезонным источником поступления фенолов. Вместе с ФС с растительной пищей поступают и другие вторичные метаболиты, как например, терпеноиды-каротины, кото-

рые являются источником витамина А (брюква, морковь и др.).

В пищевой промышленности применяется большая группа веществ, объединяемая общим термином «пищевые добавки». Этот термин не имеет единого толкования. В большинстве случаев под этим понятием объединяют группу веществ природного происхождения или получаемых искусственным путем, использование которых необходимо для усовершенствования технологии получения продуктов специализированного назначения (диетических, лечебных и др.), сохранения требуемых или придания новых, необходимых свойств, повышения стабильности и улучшения органолептических свойств пищевых продуктов. Обычно к пищевым добавкам не относят соединения, повышающие пищевую ценность продуктов питания: витамины, микроэлементы, аминокислоты.

Пищевые добавки используются человеком много веков: соль, специи, гвоздика, мускатный орех, корица, мед в качестве подслащающего вещества и др. Однако широкое использование пищевых добавок началось в конце XIX века. Наиболее важными группами пищевых добавок являются следующие:

1) Вещества, улучшающие внешний вид продуктов. Пищевые красители природного происхождения являются вторичными метаболитами, например, кармин – красный краситель, производное антрахинона. Его получают из кошенели – насекомых, живущих на кактусах, произрастающих в Африке и Южной Америке. Алканнин является производным 1,4-нафтохинона, известен еще в древности, придает красно-бордовую окраску. Получают его из корней растений *Alkanna tinctoria*. Куркума – желтый природный краситель, выделяемый из многолетних травянистых растений семейства Имбирные. Используют в виде спиртового раствора, так как куркума плохо растворяется в воде. Энокраситель получают из выжимок красных сортов винограда и ягод бузины в виде жидкости интенсивно красного цвета. В ее состав входит смесь соединений, в том числе антоцианов и катехинов. Окраска продукта энокрасителем зависит от pH среды. Красная окраска в подкисленных объектах, в нейтральных и щелочных средах энокраситель придает продукту синий оттенок. Поэтому энокраситель в пищевой промышленности используют одновременно с органическими кислотами для создания необходимой pH среды. В последнее время начали использовать в качестве желтых, розово-красных красителей пигменты, содержащиеся в соке кизила, красной и черной смородины, клюквы, брусники, в состав которых входят антоцианы; пигменты чая, содержащие антоцианы и катехины-4, красный краситель, выделенный из свеклы (бетанин). Бетанин включает две группы гетероциклических соединений: бе-

тациананин (красный цвет) и бетаксантин (желтый цвет).

2) Консерванты. Бензойная кислота C_6H_5COOH и ее соли (бензоаты). Она входит в состав многих плодов и является распространенным природным консервантом. Бензойная кислота применяется при изготовлении плодово-ягодных изделий, бензоат натрия – при производстве рыбных консервов, маргарина, напитков.

3) Пищевые антиокислители и ароматизаторы. Вещества, которые замедляют окисление ненасыщенных жирных кислот, входящих в состав липидов, называются антиокислителями. Из природных используют токоферолы – они присутствуют в ряде растительных масел. Ароматизаторы выделяют из фруктов, овощей и растений в виде соков, эссенций или концентратов. Среди них эфирные масла, альдегиды, спирты, сложные эфиры и др.

Природные токсиканты и загрязнители

Все пищевые вещества полезны здоровому организму в оптимальных количествах и оптимальном соотношении, так как разнообразие пищи – залог здоровья (нет накопления одних веществ). Но в пище всегда имеются микрокомпоненты, которые в относительно повышенных количествах вызывают неблагоприятный эффект. К ним относятся, во-первых, так называемые природные токсиканты – натуральные, присущие данному виду продукта биологически активные вещества, которые могут при определенных условиях потребления вызывать токсический эффект. Во-вторых, «загрязнители» – токсичные вещества, поступающие из окружающей среды вследствие нарушения технологии выращивания, производства или хранения продуктов.

К природным токсикантам относятся биогенные амины, некоторые алкалоиды, цианогенные гликозиды, кумарины и ряд других соединений. Биогенные амины (серотонин, тирамин, гистамин) обладают сосудосуживающим эффектом. Серотонин содержится главным образом в овощах и фруктах, например, в помидорах – 12 мг/кг, сливе до 10 мг/кг, а также в шоколаде – до 27 мг/кг. При большом потреблении помидоров в организм может поступать серотонин в количествах, сравнимых с фармакологическими дозами. В сыре гистамина от 10 до 2500 мг/кг, в рыбных консервах, вяленой рыбе – до 2000 мг/кг. Гистамин вызывает нарушение сосудистых реакций, например, головную боль. Поэтому гипертоникам злоупотреблять сыром и рыбными деликатесами не рекомендуется.

Алкалоиды. Наиболее изучены пуриновые алкалоиды, к которым относится кофеин и сопровождающие его теобромин и теофиллин. Они возбуждают нервную систему, что не всегда желательно. В зависимости от способа приготовления и дозы в напитке кофе до 1050 мг/л кофеина, в напитке чая – до 350 мг/л. Из

напитков типа пепси-кола – до 100 мг/л и выше. Поэтому крепкий кофе и чай многим людям из-за возбуждения нервной системы пить на ночь не следует, так же как в любое время дня детям напитки типа пепси-кола, кока-кола.

Следует отметить, что пуриновые алкалоиды при систематическом потреблении их на уровне 1000 мг в день вызывают у человека постоянную потребность в них, напоминая тягу алкоголиков к спиртному. Эта ненормальная потребность получила название «кофеинизма» и нежелательна даже для здоровых людей.

И еще о четырех алкалоидах, содержащихся в картофеле (соланинах), а также двух чаконинах, которые относятся к группе стероидных алкалоидов. При прорастании и позеленении клубней в кожуре и позеленевшей части количество их увеличивается более чем в 10 раз и может достигать 500 мг/кг. Соланин – вещество средней токсичности и при попадании в организм в повышенных количествах может вызывать одышку, тошноту, т.е. типичные признаки отравления. Соланин горький на вкус.

Цианогенные гликозиды. (HCN связана с углеводом, или альдегидами, или кетонами, которые при ферментативном или кислотном гидролизе выделяют HCN, вызывая поражение нервной системы). Наиболее известный из цианогенных гликозидов – амигдалин (сочетание гентибиозы и агликона, включающего остаток синильной кислоты и бензальдегида), который присутствует гл. образом в косточках, например, миндаля (от 5 до 8%), персиков, сливы, абрикосов (от 4 до 6%). В наливках и настойках, полученных с использованием фруктов с косточками (вишня, персик, абрикос и др.), амигдалин гидролизуется ферментами с образованием HCN, что опасно для здоровья. Поэтому хранить такие наливки и настойки длительное время (свыше 1 года) не следует. В то же время компоты и варенья из косточковых безопасны, если при нагревании ферменты гидролазы инактивируются. В некоторых растениях встречаются и другие природные токсиканты, например, кумарины (в некоторых листовых овощах).

Загрязнители. Микотоксины – токсины плесневых грибов, обладают токсическим эффектом в очень малых дозах. Поэтому их обнаружили в пищевых продуктах только сейчас с появлением высокочувствительных методов анализа. В основном поражаются грибами, образующими микотоксины, растительные продукты. Оптимальные условия для развития этих плесневых грибов – температура около 30°C, влажность 85%. Поэтому, если продукты при хранении покрываются плесенью, их лучше выбросить, а не счищать, поскольку плесень хотя и развивается на поверхности, вырабатываемые ею токсины могут проникать в глубину продукта без изменения

его вида и консистенции. Один из наиболее опасных микотоксинов – афлатоксин, обладающий канцерогенным действием (в природе афлатоксинов встречается много, но более изучены 5 основных: В₂, С₁, С₂, М₁). Микотоксины чаще всего встречаются в арахисе и кукурузе. В свежей кукурузе из-за естественной высокой влажности создаются благоприятные условия для развития плесневого грибка, продуцирующего афлатоксина. Другой часто встречающийся микотоксин – патулин, также обладающий канцерогенным действием. Он чаще всего встречается в заплесневелых яблоках, облепихе, а также других фруктах, плодах, овощах, ягодах или соках, джемах, приготовленных из несвежих плодов и ягод. В гнилых кукурузных початках встречается еще один опасный микотоксин – зеараленон. Имеются и другие микотоксины (Т-2 и др.), которые встречаются в растительных продуктах реже.

Текстильная промышленность

В качестве протрав при крашении х/б тканей обычно используют основные окислы металлов (глинозем, двойная соль сернокислого калия, олово). Таннин используют как протраву, благодаря чему с целым рядом красок можно окрашивать х/б ткани в самые разнообразные цвета с большой эффективностью. Дубление шкур и получение кож. Кожевенное производство.

Ведущие научные центры по исследованию вторичных соединений

Фенольные соединения в бывшем СССР (ныне СНГ) исследуются по 4 направлениям:

1. Химия природных полифенолов (химико-фармацевтический ин-т в Харькове (Украина), Казахстанский ун-т (Алма-Ата), ВИЛАР (Москва)).

2. Биосинтез и физиологическая роль полифенолов в самом растении (Ин-т биохимии им. А.Н. Баха, Ин-т физиологии растений им. К.А.Тимирязева (Москва), Ин-т экспериментальной ботаники НАН Беларуси (Минск), Ин-т фундаментальных исследований биол. процессов (Пушино, Московской обл.), Ин-т биологии Эстонской АН (Тарту), Иркутский институт химии СО РАН (Россия)).

3. Медико-биологические аспекты исследования полифенолов (Ин-т физической химии АН России (Москва), Киевский мединститут им. А.А. Богомольца, Ин-т витаминологии Минздрава России (Москва), ВИЛАР (Москва)).

4. Технологии производства чая, вина и др. продуктов пищевой промышленности (Ин-т биохимии растений (Тбилиси), ин-т биохимии им. А.А. Баха (Москва), Ин-т экспериментальной ботаники им. В.Ф. Купревича НАН Беларуси (Минск)).

5. Другие группы природных соединений (Ин-т органиче-

ской химии им. Н.Д. Зелинского (Москва), Ин-т природных соединений (Ташкент), Томский ун-т (Россия), ВИЛАР (Москва), Ин-т физико-органической химии НАН Беларуси (Минск), Кишиневский ун-т (Молдова), Пятигорский фармацевтический ин-т (Россия)).

Из научных центров дальнего зарубежья следует отметить США, Англию, Норвегию, Швейцарию, Францию, Германию, Японию и Китай, особенно в последние годы. За рубежом издается журнал *Phytochemistry*. В Ташкенте – журнал «Химия природных соединений», в России – «Растительные ресурсы».

Группы природных соединений и их распространение в природе

Мир растений является основным источником природных соединений. Однако растения для нас не только «кладовая». Неограниченное разнообразие структур природных соединений представляет собой неисчерпаемый набор моделей и образцов для химиков-синтетиков. Пользуясь этими моделями, ученые осуществляют частичный и полный синтез новых лекарственных препаратов, инсектицидов и т.п. Многие достижения современной медицины в борьбе с раком, сердечно-сосудистыми заболеваниями, нарушениями эндокринного обмена обязаны своими успехами использованию растительных моделей. Сельское и лесное хозяйства на современном этапе могут получить многое от широкого использования фитогормонов, фитоалексинов, что дает возможность повысить засухоустойчивость, морозоустойчивость, а также устойчивость растений к насекомым-вредителям, многочисленным грибным, бактериальным и вирусным заболеваниям.

К настоящему времени химически обследовано от 6 до 7% всех обитающих на Земле видов высших растений (всего 250 тыс. видов). Часто такие исследования проводились и проводятся с целью обнаружения соединений только одного определенного типа строения, обладающего нужной биологической активностью. Оказалось, что всеобщее распространение у растений имеют ФС. Это отличает их наряду с некоторыми терпеноидами от таких ограниченно распространенных вторичных соединений, как алкалоиды (обнаружены у 20% цветковых растений, лишь у 10–15% сосудистых растений). Сапонины, ацетиленовые производные, серосодержащие и цианогенные гликозиды и многие другие, которые встречаются только у растений некоторых семейств. Поэтому мы рассмотрим:

1. Фенольные соединения;
2. Терпены;
3. Алкалоиды;
4. Другие группы соединений, куда включены полиины, жасмонаты, азулены, иридоиды и их алкалоиды, фталаты и фталиды.

Глава 1. ФЕНОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Вещества, содержащие в своей молекуле бензольное ядро с одной или более гидроксильными группами, обычно проявляют фенольную функцию.

Число природных фенольных соединений растительного происхождения достигает нескольких тысяч, их функции разнообразны, поэтому привлекают внимание широкого круга исследователей (химиков-органиков, физико-химиков, биохимиков, физиологов, экологов, географов, ботаников, фармакологов и др.). Это связано с важной биологической ролью фенолов, поскольку они распределены в растении по всем органам и тканям. Больше всего их содержится в активно функционирующих органах – листьях, цветках (придают им окраску и аромат), плодах, проростках, а также покровных тканях, выполняющих защитные функции. По химической структуре все природные фенольные соединения делят на три основные группы (рис. 1.1).

1.1. Простые фенолы (соединения C₆-ряда)

Простые фенолы встречаются в растениях не часто и их распространение с точки зрения систематики хаотично. Сам фенол обнаружен в иглах и шишках сосны, в составе эфирного масла листьев черной смородины, табака и руты, некоторых лишайниках (*Evernia prunastri* Ash.) и др.

Пирокатехин (1,2-диоксибензол) найден в листьях эфедры, чешуе лука, плодах грейпфрута, листьях тополя, а также других растениях. Пирокатехин придает луковице устойчивость к вредителям. Монометилловый эфир пирокатехина – гваякол – в значительных количествах содержится в смоле бука (рис. 1.2).

Распространен также гидрохинон (1,4-диоксибензол). Его глюкозид арбутин присутствует в листьях толокнянки и в ряде растений, принадлежащих к семействам *Tricasea*, *Rosacea*, *Compositae* (рис. 1.3). Свободный гидрохинон был выделен из коры и листьев груши. Метилловые и этиловые эфиры гидрохинона найдены в ряде семейств. Пренилированные производные гидрохинона или пара-бензохинона повсеместно распространены в виде убихинона, пластохинона и токоферола. В ряде растений обнаружены производные арбутина. Ацилирование осуществляется кофейной, галловой и пара-кумаровой кислотами. В листьях калины наряду со свободным арбутином содержится его конъюгат с монотерпеном линалоол-1-оевой кислотой.

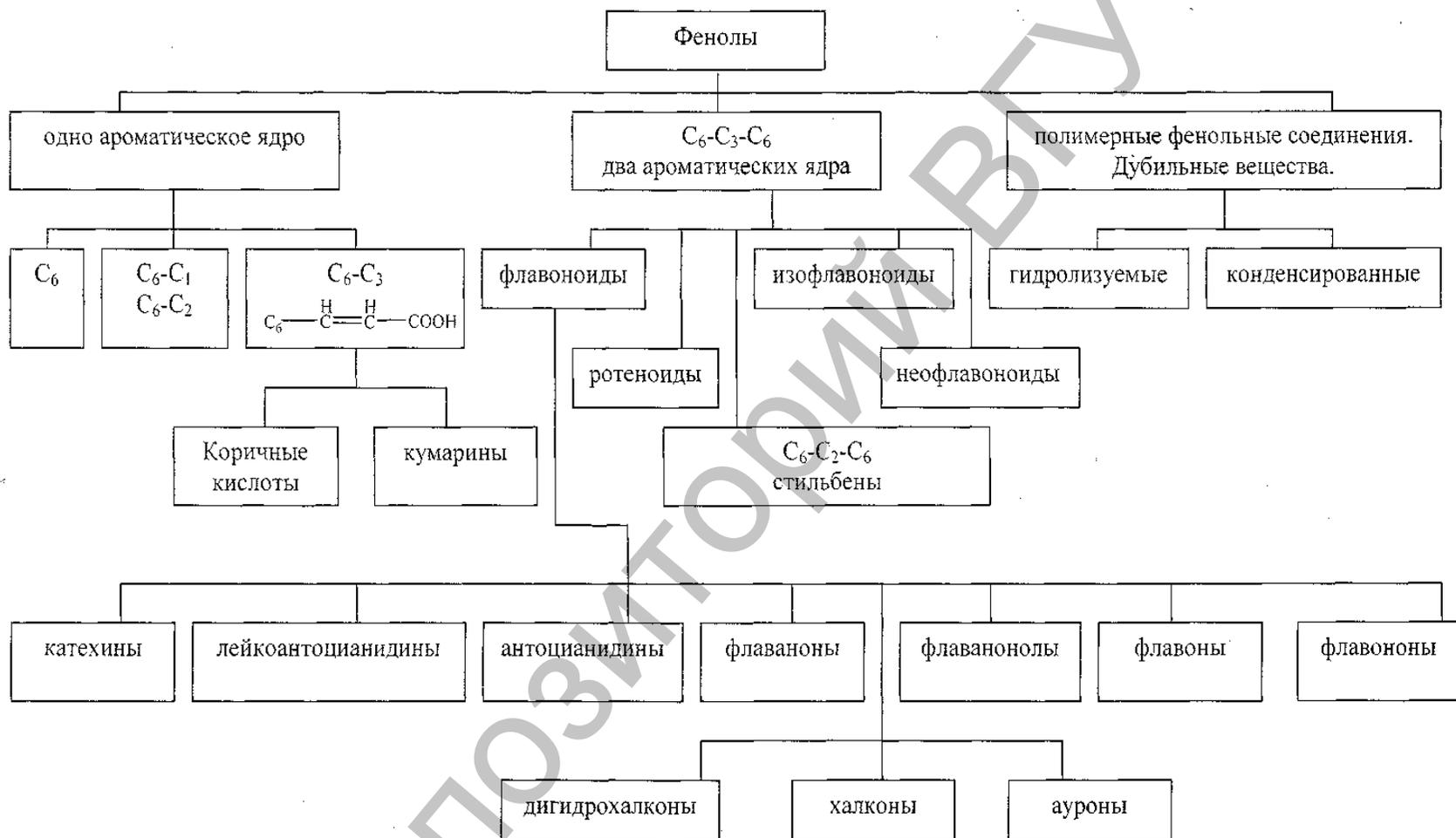


Рис. 1.1 Классификация фенольных соединений (сокращения)

Глюкозиды 2-метоксигидрохинона и 2,6-диметоксигидрохинона были найдены во многих растениях. Предполагается, что после отщепления сахарных остатков, окисленные формы агликонов, т.е. 2-метокси-пара-бензохинон и 2,6-диметокси-пара-бензохинон, выполняют в растениях защитные функции, поскольку в модельных опытах оба эти соединения подавляют рост ряда фитопатогенных грибов. Резорцин наряду с пирогаллолом обнаружен в древесине дуба черешчатого (*Quercus robur* L.). Из триоксibenзолов в растениях встречается флороглюцин (1,3,5-триоксibenзол), который обнаружен в шишках секвойи (*Sequoia sempervirens*) и чешуе лука (*Allium cepa* L.), а в виде гликозида флорина – в корке плодов разных видов *Citrus* (рис. 1.4). В растениях эвкалипта (*Eucalyptus grandis*) обнаружен флороглюциновый димер, который назвали грандиналь. Грандиналь может существовать в трех таутомерных формах.

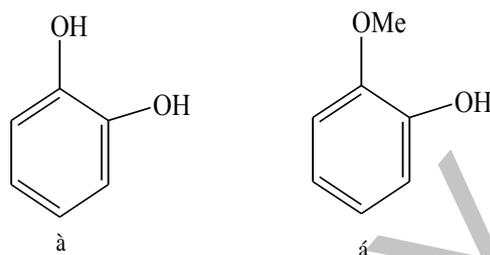


Рис. 1.2 - Пирокатехин (а) и гваякол (б)



Рис. 1.3 - Арбутин

В настоящих папоротниках накапливаются в значительных количествах производные флороглюцина. Эти производные своеобразны по своим заместителям (они метилированы и соединены с остатками масляной кислоты). Их называют флороглюциды и считается, что эти соединения обладают антигельминтным действием. К редким простейшим фенольным соединениям относятся метоксилированные производные пирогаллола, а именно апиозогликозид 3,4,5-триметоксифенола, выделенный из коры коричневого дерева. Сам пирогаллол (1,2,3-триоксibenзол) в небольших количествах найден в шишках секвойи и чешуи лука. Образуются все эти простейшие фенольные соединения в результате окислительного декарбоксилирования соответствующих фенолокислот. Например, в случае пирокатехина таким предшественником служит салициловая (2-оксibenзойная) кислота.

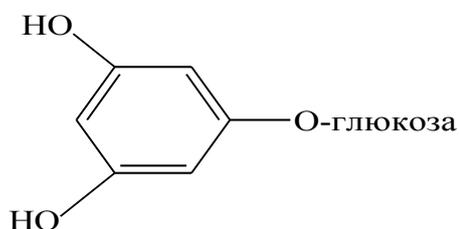
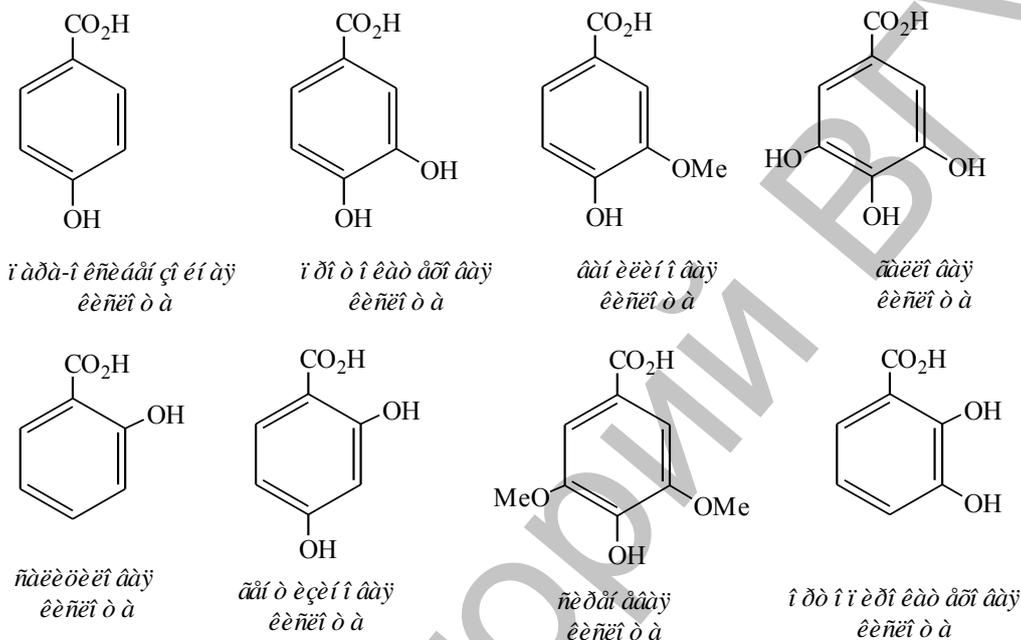


Рис. 1.4 - Флорин

1.2. Соединения C₆-C₁-ряда, C₆-C₂-ряда (кислоты и их производные)

Среди оксибензойных кислот почти повсеместное распространение имеют пара-оксибензойная, протокатеховая и ванилиновая кислоты. Довольно часто встречаются также галловая и гентизиновая кислоты, несколько реже – салициловая, сиреневая и орто-пирокатеховая (2,3-гидроксибензойная) (рис. 1.5).



Дèñ.1.5 - *Ī ēñē āāī cī ēī ū ā ēēñēī ò ū*

Практически повсеместное присутствие пара-оксибензойной, протокатеховой и феруловой кислот было установлено при обследовании почти 50 видов папоротников. В кислотных гидролизатах стеблей кукурузы, помимо пара-оксибензойной и ванилиновой кислот, была найдена сиреневая кислота. При более широком обследовании свободная и связанная пара-оксибензойная кислота была обнаружена более, чем в 100 видах растений, причем часто ее сопровождала связанная гентизиновая кислота. Ванилиновая кислота и пара-оксибензойная кислота были найдены также в гидролизатах корневых выделений арахиса и ряда других растений. Эти простые метаболиты играют определенную роль в аллелопатических взаимоотношениях высших растений.

В метанольных экстрактах многих ягод (земляника, черника, смородина, крыжовник и др.) были идентифицированы 4-О-β-D-глюкозиды пара-оксибензойной, протокатеховой и галловой кислот. Глюкозиды пара-оксибензойной и ванилиновой кислот содержатся в хвое видов лиственницы.

Свободная галловая кислота в небольших количествах присутствует в листьях чайного растения, герани и ряда других растений. Широко распространены ее эфиры с глюкозой, составляющие основу гидролизуемых дубильных веществ. Простейшим из них является глюкогаллин (моноголлоилглюкоза), найденный в ревене и эвкалипте (рис. 1.6).

Галлоильные эфиры флавоноидов (-)-эпикатехина и (-)-эпигаллокатехина представляют собой основные компоненты фенольного комплекса листьев чайного растения. Известны также галлоильные эфиры хинной и шикимовой кислот и циклических полиолов типа кверцита. Из коры дуба (*Quercus stenophylla*) была выделена целая серия замещенных галоилхинных кислот.

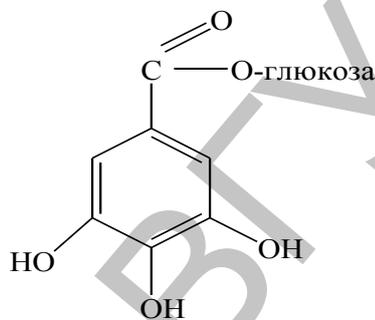


Рис. 1.6 - Глюкогаллин

В семенах абруса (*Abrus precatorius*) был обнаружен эфир галловой кислоты и алкалоида тригонеллина. Эфиры другого алкалоида – 13-оксилупанина с вератровой и триметоксигалловой кислотами содержатся в растении *Sarothamnus catalaunus*.

Спирты С₆-С₁ ряда встречаются в высших растениях сравнительно редко. Наиболее известны глюкозиды оксибензойных спиртов салицин (глюкозид 2-оксибензилового спирта, известного под названием «салигенин»), салирепозид и ниграцин (изомерные 6-О-бензоаты глюкозида гентизилового спирта) (рис. 1.7). Салицин повсеместно распространен в растениях семейства *Salicaceae*. Он был первым природным глюкозидом, выделенным французским ученым Леру (1828 г.).

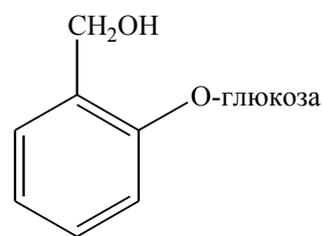


Рис. 1.7 - Салицин

Фенолоспирты и их гликозиды содержатся в родиоле розовой, в частности основным является пара-оксифенилэтанол, иначе называемый тирозолом, который содержится в виде моноглюкозида. Этот гликозид вначале был назван родиолозидом, сейчас его чаще называют салидрозидом (рис. 1.8). Содержание салидрозида варьирует от 0,5 до 1% в зависимости от условий местообитания и фазы развития растения.

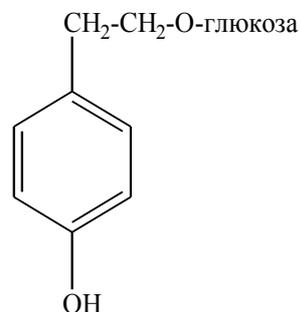
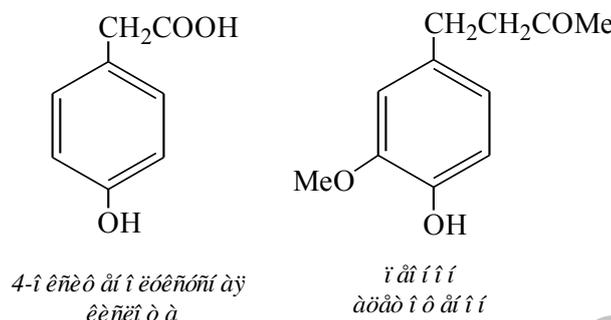


Рис. 1.8 - Салидрозид

Препараты корня родиолы обладают адаптогенным действием, так же как женьшень, элеутерококк.

Фенолуксусные кислоты (C₆-C₂) и ацетофеноны (C₆-C₂) найдены соответственно в корнях одуванчика и цветках пиона (рис. 1.9).



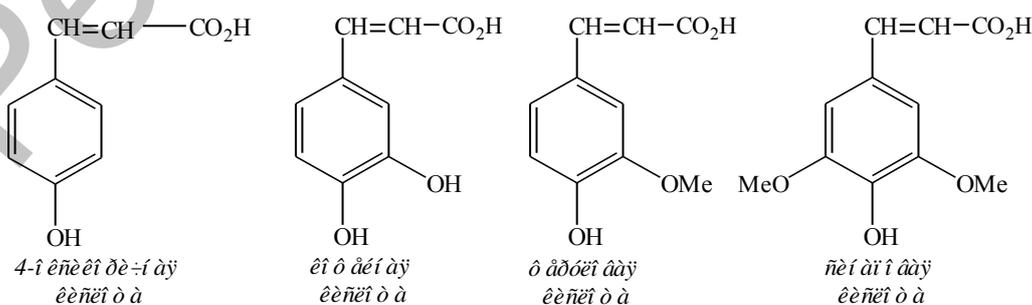
Ðèñ. 1.9. - Ó áí î ëóêñóñí àÿ êèñèí ò à è àòàò î ò áí î î

1.3. Соединения C₆- C₃ ряда (фенилпропаноиды)

1.3.1 Оксикоричные кислоты и их производные

Четыре оксикоричные кислоты повсеместно распространены в растениях. Они служат биогенетическими предшественниками подавляющего большинства всех других фенольных соединений (рис. 1.10). Помимо этих основных оксикоричных кислот известны также в корневищах кубышки 3,4-диметоксикоричные кислоты и 3,4,5-триметоксикоричная кислота. 3,4,5-триметоксикоричная кислота была найдена в корнях истода и в текоме, в клеточных стенках проростков кукурузы и ячменя была найдена в связанном виде 5-оксиферуловая кислота.

Следует отметить, что при общем сходстве в картине замещения бензольного ядра у оксибензойных и оксикоричных кислот среди последних не представлен эквивалент галловой кислоты, т.е. 3,4,5-триоксикоричная кислота. Эквивалент салициловой кислоты (орто-оксибензойной), а именно орто-кумаровая кислота, встречается в растениях в виде гликозида. При отщеплении глюкозного остатка они спонтанно превращаются в лактон кумарин, являющийся простейшим представителем второй группы фенольных соединений C₆-C₃ ряда.



Ðèñ. 1.10 - Í êñèêí ðè-í àÿ è êèñèí ò à

Характерной особенностью оксикоричных кислот является их способность к цис-транс-изомерии (рис. 1.11). В обычных условиях в растениях преобладают транс-формы оксикоричных кислот. Однако при облучении УФ-светом равновесие сдвигается в сторону образования цис-формы. Такая особенность оксикоричных кислот имеет важное биологическое значение, поскольку цис-формы оксикоричных кислот стимулируют рост растений, а транс-формы либо не оказывают влияния на рост, либо даже несколько подавляют его. Поскольку при переходе транс-формы в цис-форму происходит запасание некоторого количества энергии, то цис-формы оксикоричных кислот, обладая повышенной реакционной способностью, играют роль в метаболизме растений. Тот факт, что такой переход транс-формы в цис-форму происходит *in vivo* под влиянием солнечного освещения, был установлен в 1962 году на примере растений донника. По предположению Г. Тауэра фитоизомерия связанных с клеточными стенками форм феруловой кислоты может служить механизмом для трансдукции световой энергии (УФ-область) на такие процессы, как транспорт воды, тургорное давление и рост.

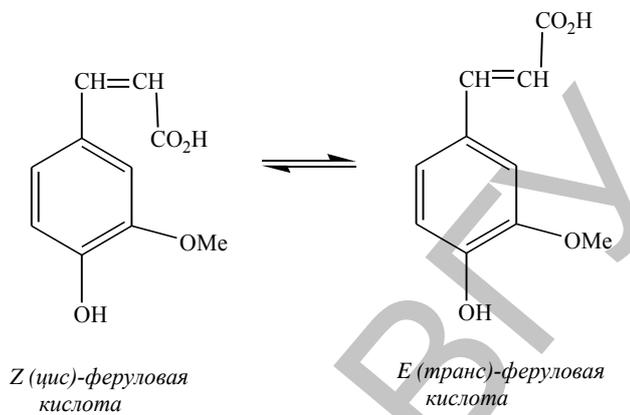


Рис. 1.11 - Цис-транс-изомерия феруловой кислоты

Оксикоричные кислоты могут вовлекаться в процессы биосинтеза лигнина (после восстановления до оксикоричных спиртов) и флавоноидов, либо вступают во взаимодействие с сахарами, полисахаридами клеточных стенок, ациклическими и алициклическими кислотами, терпенами, аминами, алкалоидами и некоторыми другими веществами.

Чрезвычайно широко распространены в растениях сложные эфиры оксикоричных кислот с алициклическими кислотами — хинной и шикимовой. Характерным примером таких эфиров может служить хлорогеновая кислота (рис. 1.12). Она представляет собой сложный эфир кофейной и хинной кислот. Хлорогеновая (5'-кофеилхинная)

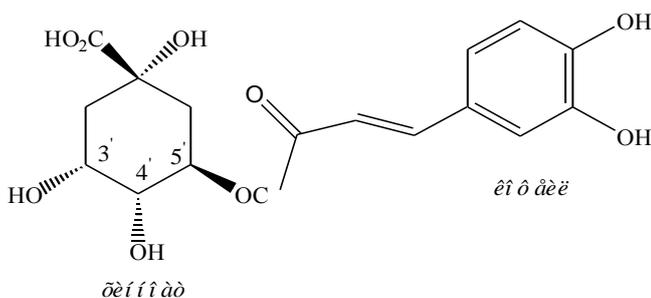


Рис. 1.12 - Хлорогеновая кислота

кислота в больших количествах содержится в семенах подсолнечника и в необжаренных зернах кофе. Кроме самой хлорогеновой кислоты в зернах кофе найдены ее изомеры – 4'-кофеилхинная (криптохлорогеновая или псевдохлорогеновая) и 3'-кофеилхинная (неохлорогеновая) кислоты, а также 1',4'-дикофеилхинная кислота (цинарин).

При изучении содержания эфиров хинной кислоты с оксикоричными кислотами в плодах большого числа культурных растений (яблони, груши, вишни, сливы, абрикосы, персики и др.) наряду с хлорогеновой, неохлорогеновой и криптохлорогеновой кислотами были обнаружены 3'-пара-кумарилхинная, 4'-пара-кумарилхинная, 5'-пара-кумарилхинная, 3'-ферулоилхинная и 5'-ферулоилхинная кислоты. При этом во всех случаях свободные оксикоричные кислоты в плодах отсутствовали.

Достаточно широко распространены соответствующие производные оксикоричных кислот и шикимовой кислоты. В финиках были найдены пара-кумарилшикимовая, кофеилшикимовая и ферулоилшикимовая кислоты, а в цветках многих видов *Palmae* была обнаружена кофеилшикимовая кислота.

Известны также эфиры оксикоричных кислот с нециклическими органическими кислотами. Так, из цикория была выделена кофеил(-)-винная кислота, а из листьев шпината – пара-кумарилмезовинная кислота, из ягод винограда – пара-кумарил-, кофеил- и ферулоил-(+)-винная кислоты, из листьев фасоли – кофеил-L-яблочная (фазеолиновая) кислота. Позднее в листьях, соцветиях и семядолях редиса (*Raphanus sativus*) были найдены депсиды L-яблочной кислоты с пара-кумаровой, кофейной, феруловой и синаповой кислотами (рис. 1.13).

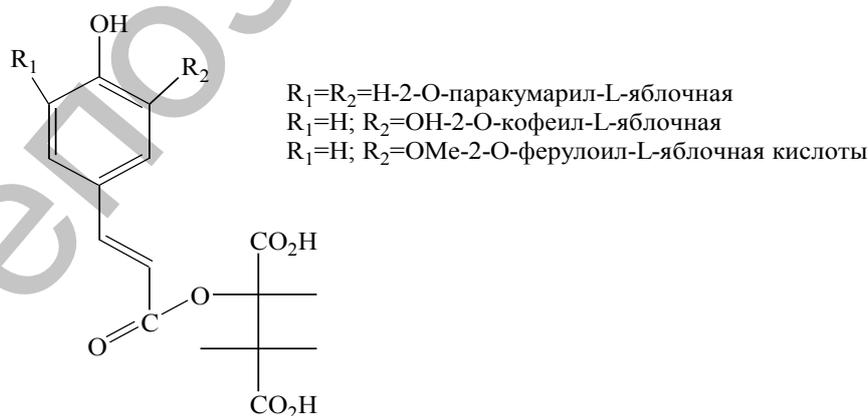


Рис. 1.13 - Структура депсидов L-яблочной кислоты с паракумаровой, кофейной, феруловой и синаповой кислотами

Растения кукурузы и щирицы содержат депсиды паракумаровой, кофейной и феруловой кислоты с оксикоричной кислотой, в кожуре апельсина присутствует 2'-О-пара-

кумарилгалактаровая и 2'-О-ферулоилгалактаровая кислоты, в листьях томата – кофеилглюкоаровая кислота, а в листьях ржи – 2-О-ферулоилглюконовая и 2-О-ферулоил-4-метоксиалдаровая кислоты. Всего же в листьях ржи найдено свыше 20 ацильных эфиров оксикоричных кислот (пара-кумаровой, феруловой и синановой). В луковицах лилии были найдены депсид паракумаровой и феруловой кислот с 2,3-диокси-1,2-пропандикарбоновой кислотой (рис. 1.14).

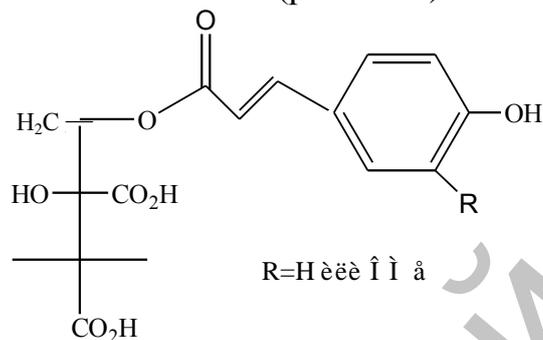


Рис. 1.14 - Структура депсида паракумаровой и феруловой кислот с 2,3-диокси-1,2-пропандикарбоновой кислотой

Приведенный здесь далеко не полный перечень сложных эфиров (депсидов) оксикоричных кислот с другими органическими кислотами свидетельствует не только об их широком распространении в растениях, но и о функциональной физиологической значимости.

Не менее широко распространены в растениях гликозиды и сахарные эфиры оксикоричных кислот. Так из цветков петунии и

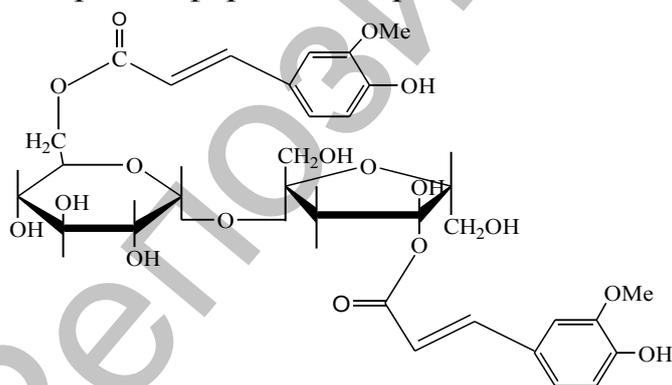


Рис. 1.15 - 6,3'-Диферулоилсахароза

львиного зева были выделены 1-О-β-D-глюкозные эфиры паракумаровой, кофейной и феруловой кислот. Глюкозные эфиры паракумаровой и феруловой кислот были обнаружены во многих овощах (томаты, перец, баклажаны, горох и др.), в растениях льна, кроме этих эфиров были найдены кофеилглюкоза и эфир синановой кислоты с неидентифицированным сахаром, а в семядолях редиса – 1,2-ди-О-синаноил-β-D-глюкопираноза. В пыльниках тюльпана содержатся 6,3'-диферулоилсахароза и 6,3',4'-триферулоилсахароза (рис. 1.15). В луковицах *Lilium longiflorum* нашли 7 эфиров сахарозы с феруло-

вой кислотой. Все они обладали горьким вкусом и являлись производными 3,6'-диферулоилсахарозы.

1,3-диэфиры β-D-фруктофуранозид – α-D-глюкопиранозида с феруловой и синаповой кислотами были идентифицированы в надземных частях *Polygala chamaebuxus*. В этом случае оба фрагмента оксикоричной кислоты были присоединены к фруктозной половине молекулы сахарозы. Описаны и более сложные сахарные эфиры оксикоричных кислот. Так, из корней *Rehmannia glutinosa* Jar. *purpurea* выделен 3,4-диокси-β-фенетил-O-α-L-рамнопиранозил – (1→3)-O-β-D-галктопиранозил (1→6)-4-о-кофеил-β-D-глюкопиранозид, являющийся стрессовым метаболитом данного растения. Целая серия подобного типа сахарных эфиров кофейной кислоты и 3,4-диоксифенилэтанола была обнаружена в надземных частях дубравника и 6 видов *Verbascum*. Было показано, что феруловая кислота ацилирует сахарные фрагменты в составе пектозанов клеточных стенок листьев райграса. Из хвои лиственницы был выделен 8-глюкозид p-кумаровой и феруловой кислот. В листьях пустырника нашли более редкий 4-O-рутинозид кофеиловой кислоты. В хвое тиса и 14 других видах голосеменных растений был обнаружен 4-p-кумарилмиоинозит.

Широко распространены также производные оксикоричных кислот и аминов, образующихся в результате декарбоксилирования аминокислот. Так, ферулоилтирамин был выделен из надземных частей двух видов *Hurcom* и из семян сахарной свеклы. В зернах кукурузы содержатся N-(пара-кумарил)-триптамин и N-ферулоилтриптамин, а в корнях эфедры – ферулоилгистамин (рис. 1.16).

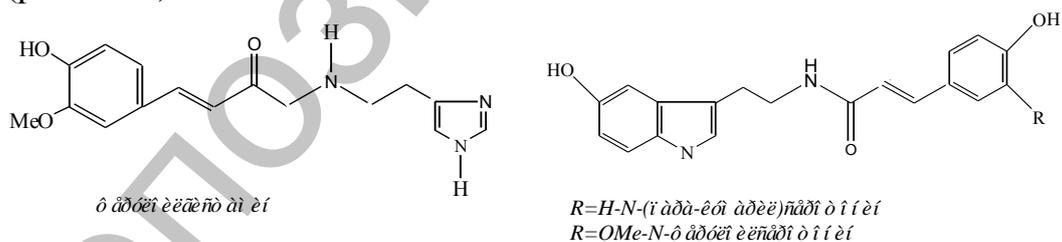


Рис. 1.16 - Производные оксикоричных кислот и аминов

В семенах сафрола (*Carthamus tinctorius*) идентифицировали пара-кумарилсеротонин и ферулоилсеротонин, а также β-D-глюкопиранозид пара-кумарилсеротонина. В проростках ячменя найдены пара-кумарилагматин и его более сложные производные гордатины А и В. Встречаются в растениях производные оксикоричных кислот холина, птирамина, а также аминокислотные производные оксикоричных кислот. Большая группа производных оксикоричных кислот представлена их конъюгатами с жирными кислотами и терпеноидами.

Кутикулярные ткани высших растений состоят из полимеров кутина и суберина и воскообразного материала. Наряду с жирными кислотами и спиртами в состав кутина и суберина часто входят пара-кумаровая и феруловая кислоты. Так, ковалентно связанная пара-кумаровая кислота содержится в кутине и суберине яблок, томатов, персиков и груши, а феруловая кислота — только в кутине и суберине персиков и груш. Ковалентно связанная феруловая кислота присутствует в запасящей паренхиме корнеплодов сахарной свеклы. В составе суберина коры псевдотсуги (*Pseudotsuga menziesii*) были найдены бегенилферулат и лигноцерилферулат, а в суберине кожуры клубней картофеля, кроме того, гексадецилферулат, октадецилферулат, эйкозилферулат, гексакозилферулат и октакозилферулат (рис. 1.17). Гексакозилферулат содержался также в коре сосны (*Pinus roxburgii*), а в коре ряда хвойных семейства *Pinaceae* присутствовали эфиры феруловой кислоты с длинноцепочечными спиртами, главными из которых были C_{22} и C_{24} . Из стеблей тропического растения баугиния выделили 17 эфиров пара-кумаровой и феруловой кислот с длинноцепочечными спиртами (от $C_{22}H_{45}OH$ до $C_{28}H_{57}OH$).

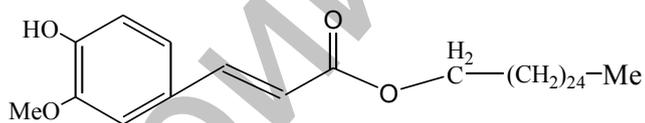


Рис. 1.17 - Гексакозилферулат

Эфир кофейной кислоты и гексадецилового спирта был обнаружен в повилке (*Cuscuma lehmanniana*), а в овсе найден диэфир кофейной и феруловой кислот с α , ω -полиметиленгликолем (C_{22} - C_{24}). В луковицах *Lilium auratum* идентифицирован 1,2-О-диферулоилглицерин, пара-кумарилферулоилглицерин, 1-О-ферулоилглицерин и ряд близких к ним производных оксикоричных кислот и глицерина, в корнях тамарикса нашли 1-ферулоил-3-пентакозаноилглицерин (рис. 1.18). Из почек осины

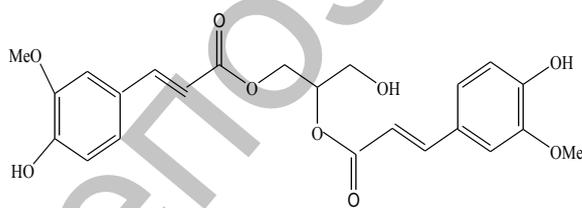


Рис. 1.18 - 1,2-О-Диферулоилглицерин

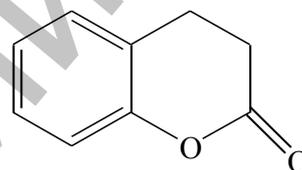
и корней пшеницы выделили 1,3-ферулоил-2-ацетилглицерин и 1-ферулоил-3-пара-кумарил-2-ацетилглицерин.

Эфир тетрациклического тритерпена 24-метиленциклоартенола и пара-кумаровой кислоты присутствует в орхидее. Во внешнем слое коры березы идентифицировали производные пентациклического тритерпена бетулинола и кофейной (основной компонент), феруловой и пара-кумаровой кислот, в растении *Melianthus major* нашли эфир кофейной кислоты и другого пентацикличе-

В небольшом количестве кумарины встречаются в растениях, издавна используемых человеком в пищу: петрушке, укропе, пастернаке и др. В природе наиболее часто встречаются простые производные кумарина и фурукумарина. Выделенные из растений кумарины являются в основном свободными, и лишь немногие из них выделены в виде гликозидов. Гидролиз гликозидов могут осуществлять собственные растительные гликозидазы, но часто это происходит под действием ферментов бактерий, поселяющихся на увядающих растениях. Характерный запах скошенного сена принадлежит кумарину, образуемому из глюкозида кумариновой кислоты в результате жизнедеятельности микроорганизмов. Благодаря такому запаху, кумарин применяют в качестве ароматизатора в парфюмерии и пищевой промышленности.

В последние десятилетия кумарины обнаружены в продуктах жизнедеятельности микроорганизмов, водорослей, грибов и животных.

Классификация кумаринов проводится на основании химических структур.



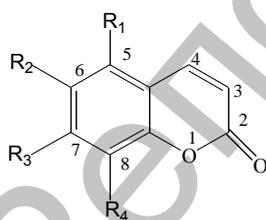
1. Кумарины, дигидрокумарины и их гликозиды (рис. 1.20).

Рис. 1.20 - Дигидрокумарин

2. Гидрокси- и метоксикумарины (производные бензо- α -пирона). Простые по структуре кумарины, отличающиеся от бензо- α -пирона наличием в бензольном кольце метоксильных и гидроксильных заместителей, содержатся во многих представителях флоры. Особенно обильны они в семействе *Umbeliferae* (зонтичные). Строение и названия некоторых часто встречающихся метаболитов приведены в табл. 1.1.

Таблица 1.1

Простые природные кумарины



Название	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Умбеллиферон	H	H	OH	H
Герниарин	H	H	OMe	H
Эскулетин	H	OH	OH	H
Эскулин	H	O- β -D-Gl	OH	H
Скополетин	H	OMe	OH	H
Скополин	H	OMe	O- β -D-Gl	H
Скиммин	H	H	O- β -D-Gl	H
Дафнетин	H	H	OH	OH
Лимметин	OMe	H	OMe	H
Фраксетин	H	OMe	OH	OH
Фраксидин	H	OMe	OMe	OMe
Изофраксидин	H	OMe	OH	OMe
Фраксинол	OMe	OH	OMe	H

Очень часто кумарины присутствуют в растениях в форме гликозидов. Примеры монозидов имеются в таблице. Кроме того, нередко встречаются биозиды, но триозид известен пока в единственном числе – хапплоперозид, выделенный из растения *Haplophyllum perforatum* (рис. 1.21). α -D-Глюкозид фраксидина носит еще название элеутерозид В₁ и принадлежит к действующим началам элеутерококка (рис. 1.22).

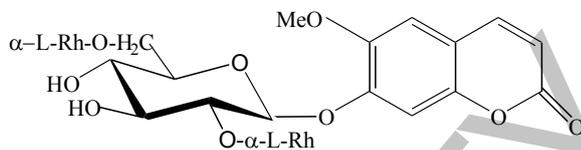


Рис. 1.21 - Хапплоперозид

Число простейших оксикумаринов сравнительно невелико: вместе с гликозилированными формами оно не превышает 50 соединений. Физиологическая функция бензо- α -пиронов в растениях выяснена далеко не во всех случаях. Некоторые из них, вероятно, могут играть роль эндогенных регуляторов роста. Например, установлено, что скополетин наряду с абсцизовой и кофейной кислотами обеспечивает ингибирование прорастания и биохимической активности в клубнях хранящегося картофеля. Кроме того, он обладает фунгитоксической и противомикробной активностью, т.е. указанные вещества не только препятствуют преждевременному прорастанию, но и обеспечивают клубню определенную защиту от фитопатогенных микроорганизмов. Также выявлено, что, выделяясь в почву из корней овса, скополетин ингибирует рост сорняков, т.е. проявляет аллелопатические свойства. 6,7-диметоксикумарин (скопарон) выполняет роль фитоалексина у цитрусовых.

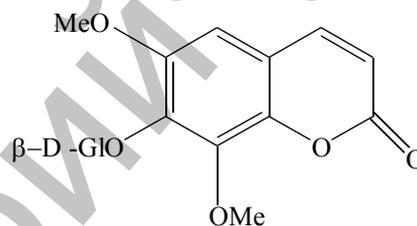


Рис. 1.22 - Элеутерозид В₁

3. Фуранокумарины (фурокумарины).

а) производные псоралена – фуранокумарины, фурановое ядро которых сконденсировано с кумарином в 6,7-положении (псорален, ксантоксин (8-метоксипсорален), изопимпинеллин (5,8-диметоксипсорален) (рис. 1.23);

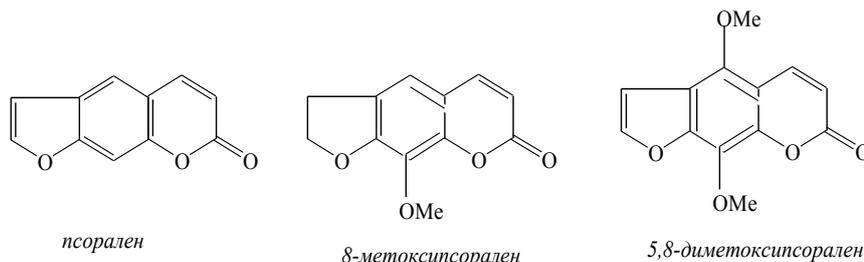
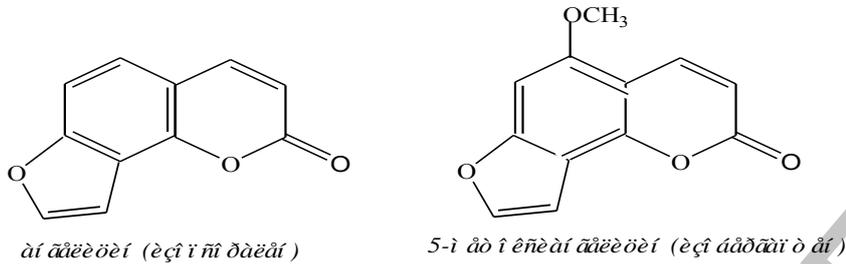


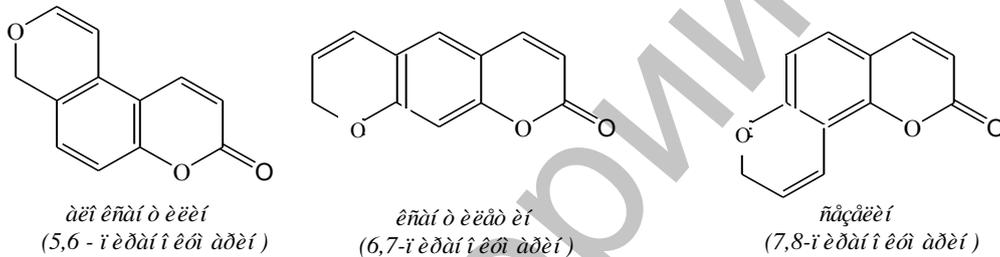
Рис. 1.23 - Псорален, 8-метоксипсорален, 5,8-диметоксипсорален

б) производные ангелицина (изопсоралена) – фуранокумарины, фурановое ядро которых сконденсировано с кумарином в 7,8-положении (рис. 1.24).



Дèñ. 1.24 - Ì ðí èçāí āí ù ā āí āāēēōēí à

4. Пиранокумарины – кумарины, содержащие ядро пирана, сконденсированное с кумарином в 5,6; 6,7 или 7,8-положениях, и имеющие заместители в пирановом, бензольном или пирановом кольцах (рис. 1.25).

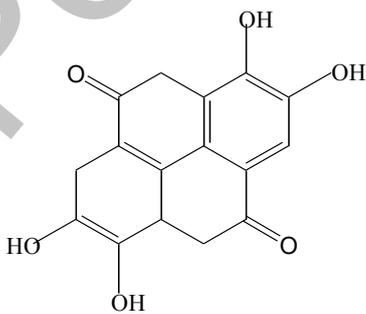


Дèñ. 1.25 - Ì èðāí î ēōí āðēí ù

Среди этой группы изучены пиранокумарины сезелиновой группы (виспадин, самидин и дигидросамидин, выделенные из вздутоплодника сибирского).

5. 3,4-бензокумарины, содержащие бензольное кольцо, сконденсированное с кумарином в 3,4-положениях. Представитель – эллаговая кислота, обнаружена в растениях 72 семейств класса Двудольные (рис. 1.26).

6. Кумарины, содержащие систему бензофурана, сконденсированную с кумарином в 3,4-положениях – куместролы (куместаны). Выделены из разных видов клевера сем. Мотыльковых (рис. 1.27).



Дèñ. 1.26 - Ýēēāāī āāÿ èèñēí ò à

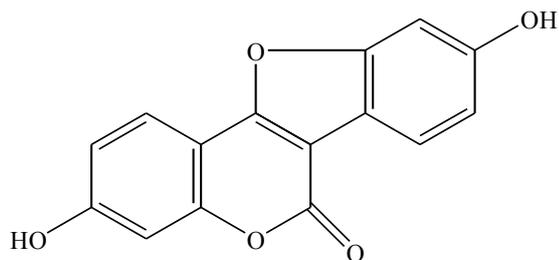


Рис. 1.27 - Куместрол

Бензо- α -пироны легко димеризуются *in vitro* при освещении солнечным и особенно ультрафиолетовым светом. Димеры возникают физиологическим путем у растений с образованием между двумя молекулами эфирного мостика, а также соединения с С-С связью, соединенные метиленовым мостиком. Среди последних особого внимания заслуживает дикумарин (рис. 1.28).

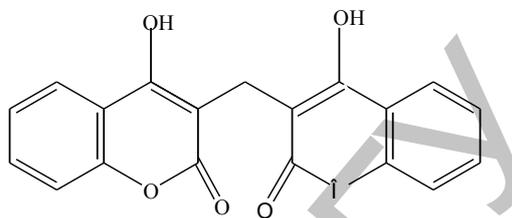


Рис. 1.28 - Дикумарин

Это вещество было открыто в 20-х годах XX столетия при выяснении причин массовой гибели скота от внутренних кровоизлияний. Удалось выяснить, что этиология связана с токсикозом, наблюдающемся в том случае, когда в корме животных преобладает донник (*Melilotus officinale*). Химическое исследование донника показало, что в нем содержится дикумарин, обладающий свойством лишать кровь способности к образованию сгустка при ранении. Животные, отравившиеся дикумарином, погибают от потери крови, которая вытекает через малейшие повреждения на внутренних органах или на кожных покровах. Даже песчинка, попавшая с пищей и повредившая слизистую пищевода, желудка или кишечника, может стать причиной гибели.

Вещества, которые уменьшают свертывающую способность крови, называются антикоагулянтами. Они имеют ценность для медицины, так как такие заболевания, как инфаркты, инсульты, тромбозы и некоторые другие, происходят от образования кровяных сгустков (тромбов), закупоривающих кровеносные сосуды. Внутрисосудистый тромб образуется тогда, когда способность крови к свертыванию патологически повышена. В этих случаях дозированное применение антикоагулянтов приводит к ее норме, и опасность тромбообразования снижается.

Действие кумариновых антикоагулянтов носит кумулятивный характер, т.е. эффект повторных доз суммируется. На этом свойстве основано их применение для борьбы с грызунами. Варфарин служит активным компонентом крысиного яда зоокумарина. Гибель животных происходит от поражения свертывающей системы крови. Интересно, что среди крыс нашлась популяция с наследственной болезнью, характеризующейся повышенной способностью к коагуляции. Такие животные в естественных условиях рано погибают от тромбозов. Для них кумариновые яды оказались лекарством, продлевающим их жизнь. Эта популяция дала быстро увеличивающееся потомство животных, устойчивое к действию антикоагулянтных крысиных ядов.

Большинство растительных кумаринов представлено в природе пренильными производными веществ, перечисленных в табл. 1.1, и продуктами дальнейших превращений пренилкумаринов. Присоединение изопреноидных фрагментов может осуществляться как через атомы кислорода гидроксильных групп, так и непосредственно с образованием С-С связи с фенильным или лактонным кольцами. Особенно большое разнообразие наблюдается среди О-пренилкумаринов. Алкилирующие фенольный гидроксил заместители могут являть собою остаток изопрена или сесквитерпеноида. Изопреноидные фрагменты могут содержать функциональные группы, чаще всего гидроксильные. Некоторые О-алкилированные кумарины являются производными циклических сесквитерпеноидов циклофарнезанового или бициклофарнезанового рядов. Структура таких соединений иногда еще более усложняется за счет гликозилирования или ацилирования.

1.4. Флавоноиды (соединения С₆-С₃-С₆ ряда)

Флавоноиды являются наиболее обширной группой фенольных соединений, объединенных общим структурным составом С₆-С₃-С₆ (к началу 1991 года число выделенных из растений и идентифицированных флавоноидов приближалось к 5000). Молекула флавоноидов состоит из двух бензольных ядер (А и В), соединенных трехуглеродным алифатическим звеном (рис. 1.29).

Если оксикоричные кислоты и их производные называют фенилпропаноидами, то флавоноиды по аналогии часто именуют дифенилпропаноидами.

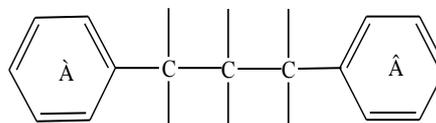
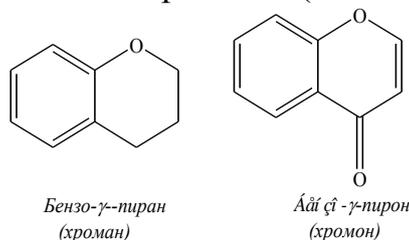


Рис. 1.29 - Структура флавоноидов

Алифатическое звено может иметь атом кислорода, поэтому собственно флавоноиды (простые флавоноиды, эуфлавоноиды) относят к гетероциклическим ароматическим соединениям. Большинство флавоноидов рассматриваются как производные хромона (бензо-γ-пирона) или производные хромана (бензо-γ-пирана) (рис. 1.30).

Классификация флавоноидов производится, исходя из степени окисленности или восстановленности пропанового фрагмента и некоторых других особенностей химического строения (положение бокового фенильного радикала, величина гетероцикла (пятичленный, шестичленный)). На основании этого их разделяют на следующие классы (рис. 1.31). При рассмотрении флавоноидов принято знакомиться



Бензо-γ-пиран (хроман)

Бензо-γ-пирон (хромон)

Рис. 1.30 - Структура хромана и хромона

с каждым классом, руководствуясь возрастанием степени окисленности.

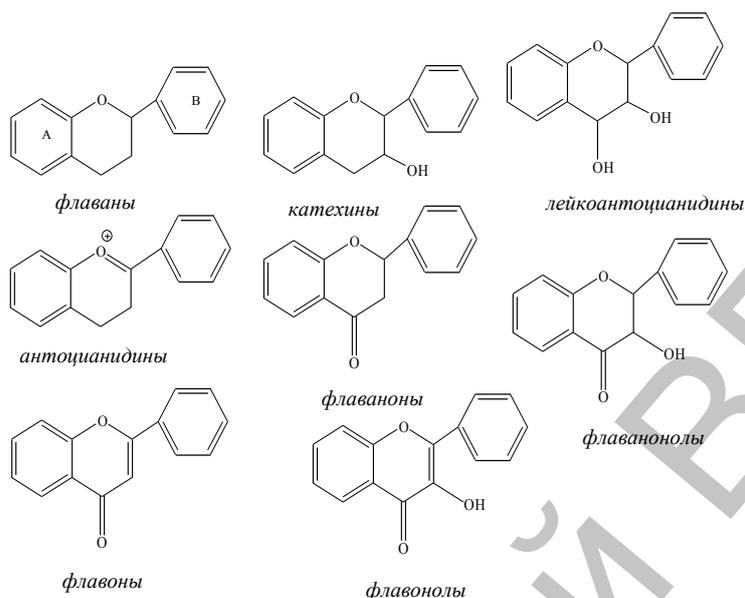


Рис. 1.3.1 Классы флаваноидов

1.4.1 Флаваны – наиболее восстановленные производные 2-бензо- γ -пирана. В зависимости от числа гидроксильных заместителей в тетрагидропирановом кольце они подразделяются на три типа: собственно флаваны, катехины и лейкоантоцианидины. Первые из названных веществ имеют незамещенное кислородсодержащими группами гетероциклическое кольцо. В природе встречаются редко. К 1984 г. было известно более сорока представителей. Некоторые флаваны выполняют функцию фитоалексинов, как например, соединение из клубней *Narcissus pseudonarcissus*. Другой флаван, брoуссин, проявляет антибактериальные свойства. В отличие от классических фитоалексинов, его биосинтез в побегах так называемой бумажной шелковицы (*Droussoneia papirifera*) запускается не паразитной инвазией, а ранением (рис. 1.32). Известны гликозилированные флаваны – диффутин и аналоги (рис. 1.32). Они выделены из корней растений семейства *Gentianaceae* как действующие начала аюрведических средств, тонизирующих нервную систему.

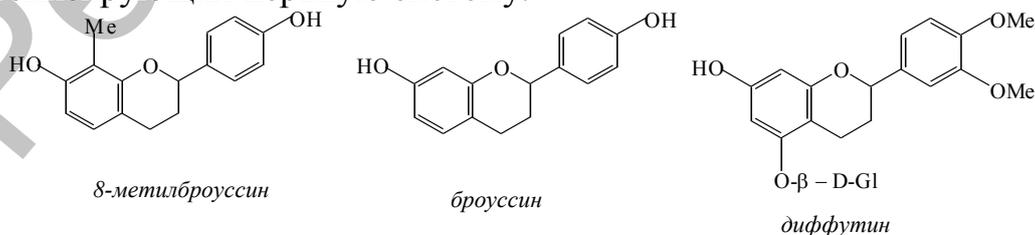


Рис. 1.32 - А) 8-метилброуссин, Б) брoуссин, В) диффутин

1.4.2 Катехины. Термин «катехины» происходит от названия тропической акации катеху, из которой эти вещества были

впервые выделены. Собственно катехином именуют 3,5,7,4',5'-пентагидроксифлаван. В его молекуле имеются два хиральных углеродных атома (C2 и C3). Следовательно, для катехинов возможны четыре стереоизомера и два рацемата (рис.1.33). Всех их находят в природе. Они могут переходить друг в друга при сравнительно мягких физических и химических воздействиях.

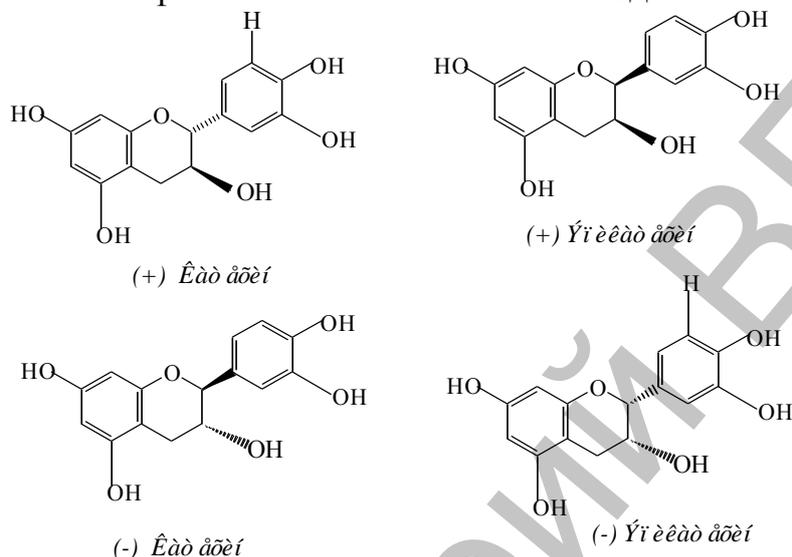


Рис. 1.33 - Четыре стереоизомера катехина

Кроме акации катеху, катехины найдены во многих древесных растениях: ели, можжевельнике, вязе, акации, эвкалипте и ряде других лиственных. Катехины содержатся в большинстве съедобных плодов и ягод (яблоки, груши, абрикосы, айва, сливы, вишня, крыжовник, черешня, персики, малина, земляника, брусника, ежевика, красная и черная смородина), овощей (ревен, щавель и др.). Особенно большие количества катехинов содержатся

в молодых побегах чайного растения, ягодах и гребнях винограда, бобах какао. Например, чайное растение грузинской разновидности (флеш)

накапливает до 25% комплекса катехинов, ассамская разновидность (Индия) – до 30–35%. В листьях чая преобладают галлокатехины (рис. 1.34). Последние нельзя путать с галлатами катехинов, в которых галлоильный фрагмент, при-

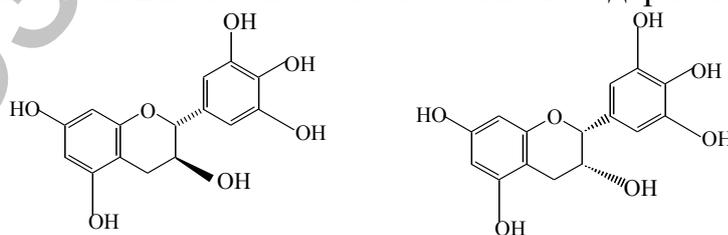


Рис. 1.34 - Два стереоизомера галлокатехина

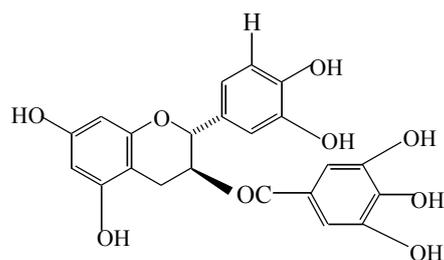


Рис. 1.35 - Галлокатехин с галлоильным фрагментом

сутствующий в качестве остатка галловой кислоты, ацилирует гидроксил при С3 (например, рис. 1.35).

Катехины – бесцветные кристаллические вещества, хорошо растворимые в воде и многих органических растворителях. Они легко окисляются при нагревании и под действием солнечного света. С особенно большой скоростью окисление катехинов протекает в щелочной среде и при действии окислительных ферментов (фенолоксидаза и пероксидаза).

Окислительные превращения катехинов играют ведущую роль в производстве чая. Они имеют также важное значение в виноделии, в ферментации бобов какао, в производстве фруктовых и ягодных соков, при консервировании плодов, ягод и продуктов их переработки. При случайном или намеренном разрушении растительных клеток освобождаются из компартментов клетки оксидазы-ферменты, которые осуществляют окисление и конденсацию катехинов с образованием окрашенных димеров и олигомеров. Подобные реакции происходят у некоторых растений и без повреждения клеток, в результате чего синтезируются негидролизуемые танины, обладающие вяжущим вкусом, способностью дубить кожу и окрашивать ее в темные цвета. Если собранный чайный лист высушить, то получается зеленый чай, в котором содержащиеся в интактном растении галлокатехины сохраняются в нативном состоянии. Для производства черного чая свежесобранный урожай подвергают механической обработке для разрушения вакуолей, а затем – ферментации, т.е. выдерживанию во влажном состоянии при слегка повышенной температуре. При этом галлокатехины превращаются в окрашенные продукты окисления и конденсации, среди которых преобладают теафлавины и теарубигины. Теафлавины придают чайному напитку оранжево-красный цвет, теарубигины – коричневый.

Катехины обладают высокой биологической активностью для человека и млекопитающих благодаря их свойству поддерживать в нормальном состоянии или восстанавливать нарушенную проницаемость капилляров (так называемые Р-витаминная активность). По своей эффективности в этом отношении катехины превосходят другие флавоноидные соединения (например, флавонолы и флаваноны), также обладающие этим свойством. Они обладают гепатопротекторным действием, способствуют усвоению аскорбиновой кислоты, участвуют в антиканцерогенной защите. (+)Катехин под названием цианиданол применяется в медицине для лечения вирусного гепатита и заболеваний кровеносной системы.

Изомерные катехины флаван-4-олы представлены в природе только двумя представителями. Из них лютеофол обнаружен в нескольких видах растений, в том числе в сорго, землянике (рис. 1.36), а его ближайший аналог 4,5,7,4'-тетраоксифлаван (апиофол) служит исходным компонентом в биосинтезе дезоксиантоцианидина – апигенидина в растении *Sinningia cardinalis*.

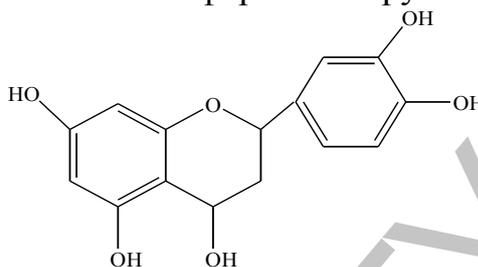


Рис. 1.36 - Лютеофол

Подобно катехинам, лютеофол способен полимеризоваться.

1.4.3 Лейкоантоцианидины. Первоначально термином «лейкоантоцианидины» или «лейкоантоцианы» обозначали все те бесцветные вещества, которые при нагревании с разбавленными минеральными кислотами превращаются в ярко окрашенные антоцианидины. Одним из первых исследователей был М.С. Цвет, который в 1914 г. обнаружил их в яблоках, грушах, винограде, листьях розы и цикламена и назвал «искусственными антоцианами». Термин «антоцианы» был введен позднее (1920г.) О. Розенгеймом, изучавшим свойства этих соединений, содержащихся в листьях виноградной лозы. Структура первого из них – мелакацидина – была установлена лишь в 1954 г., которому была приписана структура 7,8,3',4'-тетраоксифлаван-3,4-диол. Исследования более позднего времени позволили установить, что объединяемые термином лейкоантоцианы вещества, хотя и близки по химическим свойствам и биогенетической природе, фактически представлены двумя классами флавоноидов: мономерные флаван-3,4-диолы (лейкоантоцианидины) и димерные и более высоко олигомерные производные флаван-3,4- диолов и флаван-3-олов (катехинов), называемых проантоцианидинами.

Лейкоантоцианидины или флаван-3,4-диолы встречаются в составе очень многих растений. Несмотря на это, количество отдельных представителей их невелико. Химическое строение большинства из них приведено в табл. 1.2.

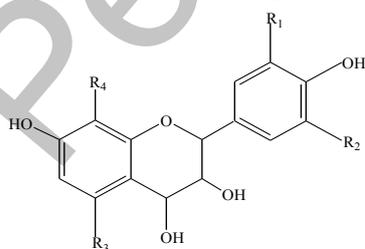


Таблица 1.2

Основные лейкоантоцианидины растений

Название	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Моллисакацидин	H	OH	H	OH
Мелакацидин	H	OH	H	OH
Лейкофизетинидин	OH	H	H	H
Лейкопеларгонидин	H	H	OH	H
Лейкоцианидин	OH	H	OH	H
Лейкодельфинидин	OH	OH	OH	H

В молекуле лейкоантоцианидина имеются три хиральных углеродных атома и, следовательно, возможно существование восьми стереоизомеров и четырех рацематов. Однако каждый флавандиол в природе представлен одним вполне определенным стерическим вариантом. Легкого перехода, как в случае катехинов, не наблюдается. Гликозилирование мало свойственно лейкоантоцианидинам. Лейкоантоцианидины представляют собой бесцветные, обычно аморфные соединения. Они хорошо растворимы в воде, этаноле, ацетоне, несколько хуже – в этилацетате. При обработке разбавленной HCl переходят в соответствующие ярко окрашенные флавилиевые соли (антоцианидины).

Лейкоантоцианидины – весьма неустойчивые соединения. При нагревании с разбавленными кислотами и при некоторых других воздействиях они образуют димеры, олигомеры и окрашенные полимеры (флобафены). В природе флавандиолы функционируют как предшественники конденсированных танинов и антоцианидинов. Лейкодельфинидин и некоторые его аналоги обладают противоопухолевыми свойствами, однако лечебная эффективность их недостаточная.

1.4.4 Антоцианидины. Антоцианидины (агликоны антоцианов) представляют собой производные катиона флавилия (2-фенилбензопирилия). В растениях они, как правило, присутствуют в виде гликозидов. Термин антоцианы охватывает как флавилиевые агликоны (антоцианидины), так и их гликозиды. В англоязычной литературе для гликозидов антоцианидинов используется термин «антоцианины», в русской литературе он применялся редко, хотя в последнее время его стали использовать.

Наряду с хлорофиллом и каротиноидами антоцианы являются главными красящими веществами растений. Они придают плодам, листьям и цветкам окраску самых разнообразных оттенков – от розовой до черно-фиолетовой. Это один из наиболее распространенных и многочисленных по разнообразию классов флавоноидных соединений.

Яркая окраска цветов и плодов имеет важное значение в жизни растений, так как служит средством привлечения насекомых для опыления и травоядных млекопитающих для распространения семян. Биогенетически антоцианы образуются из лейкоантоцианидинов. По химической структуре антоцианидины – соли катиона флавилия. Важнейшие представители приведены в табл. 1.3. В естественном состоянии антоцианидины находятся в виде гликозидов. Молекулы сахаров обычно присоединены к положениям C3 и C5, редко к C3'.

В нейтральной среде антоцианины и их аналоги бесцветны. Окраска появляется только в условиях кислой среды, когда они переходят в форму флавилиевого катиона и в нейтральную хиноидную форму.

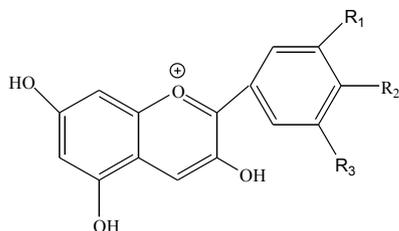


Таблица 1.3

Антоцианидины

Название	R ₁	R ₂	R ₃
Пеларгонидин	H	H	H
Цианидин	ОН	H	H
Дельфинидин	ОН	ОН	H
Пеонидин	ОМе	H	H
Петунидин	ОМе	ОН	H
Мальвидин	ОМе	ОМе	H
Хирсутидин	ОМе	ОМе	Ме

При рН 4–5 в водном растворе присутствуют несколько ионизированных и нейтральных форм антоцианина, как это показано на рис. 1.37 для мальвина.

Разные хиноидные и катионоидные таутомеры одного и того же антоцианина имеют разную окраску, а их соотношение и общий цвет раствора зависят от водородного показателя среды. Но особенно большое влияние на формирование и стабилизацию окраски оказывает явление копигментации. Оно заключается в том, что цвет антоцианиновых растворов углубляется и смещается в «голубую» сторону при образовании комплексов с ионами металлов и некоторыми органическими природными веществами копигментами.

В качестве таковых выступают флавоны, хлорогеновая кислота и другие. Роль копигмента состоит в том, что он, образуя трудно диссоциирующий комплекс с какой-либо из окрашенных форм, смещает равновесие реакций схемы на рис. 1.37 в сторону одного из таутомеров. Коренные народности дальнего востока издавна добывали синий краситель для кожи из голубых цветочных лепестков коммелины (*Commelia communis*). Сейчас установлено, что это красящее вещество (коммелинин) представляет собой устойчивый, не разрушающийся при выделении из раствора копигментный комплекс. Он состоит из шести молекул антоцианина, шести молекул флавона и одного иона магния, остатка малоновой кислоты. Подобные малонильные производные распространены среди антоцианинов.

ям нарингенин является предшественником всех других флавоноидов (кроме халконов, дигидрохалконов и стильбенов). Известны восемь гликозидов нарингенина. Дигликозид нарингенина (рис. 1.38) определяет горечь кожуры плодов лимонов, апельсинов, грейпфрутов. Он лишь в 5 раз менее горек, чем хинин, применяемый в качестве стандарта. В его формуле имеется 1→2 межгликозидная связь. Если молекула рамнозы перемещается в положение б', как в рутинозиде нарингенина, то получается безвкусное вещество. А расщепление связи O1-C2 в горьком биолизиде дает очень сладкий (в 1000 раз слаще сахарозы).

Щелочные условия благоприятствуют образованию халконов, кислые – образованию флаванолов. В растительных тканях присутствует фермент халкон – флаванон-изомеразы, катализирующий вышеуказанную реакцию.

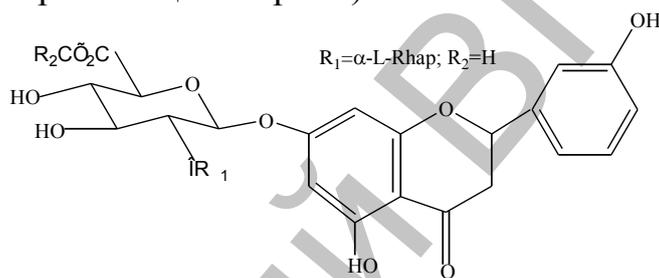


Рис. 1.38 - Дигликозид нарингенина

Богатым источником флаванолов служат цитрусовые. Существует промышленный способ получения медицинских препаратов геспередина и цитрина из отходов цитрусового производства. Физиологическая функция флаванолов в растениях не всегда ясна. В некоторых случаях показано их экологическое значение. Так, эриодиктиол и некоторые аналоги его входят в комплекс антифидантов, защищающих пшеницу и другие злаки от тлей.

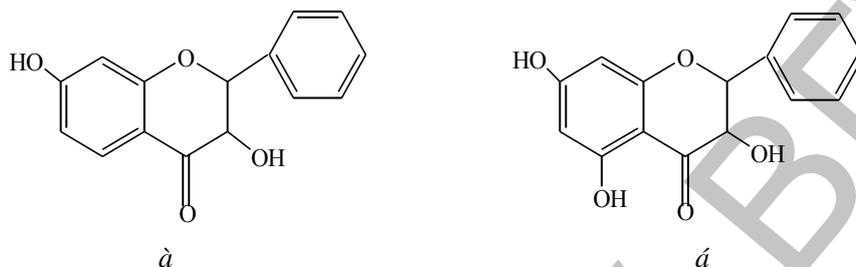
1.4.6 Флаванолы. Термин «флаванолы» в последнее время все чаще заменяется термином «дигидрофлавоноиды», что упрощает использование тривиальных названий в случае индивидуальных соединений и тем самым облегчает изложение материала. По этой причине мы также в дальнейшем будем использовать термин «дигидрофлаванолы».

Подобно флаванонам, дигидрофлаванолы также бесцветны, но они содержат уже не один, а два (С-2 и С-3) асимметрических атома углерода. В соответствии с этим дигидрофлаванолы могут существовать в виде четырех изомеров и двух рацематов. Большинство природных дигидрофлаванолов принадлежат к право-вращающим соединениям, соответствуя по своей абсолютной конфигурации (+)-катехину.

Дигидрофлаванолы наиболее широко представлены в древесине хвойных (сосна, лиственница, кедр) или лиственных (эвкалипт, бук, платан, акация) растений, но они встречаются и в недревесных растениях и могут быть:

- 1) незамещенными в кольце В,
- 2) монозамещенными в кольце В,
- 3) дважды замещенными в кольце В,
- 4) трижды замещенными в кольце В.

1. Простейшими представителями первой подгруппы являются 7-гидроксидигидрофлавонол и 5,7-диоксидигидрофлавонол (пинобанксин, выделенный из видов рода *Pinus*) (рис. 1.39).



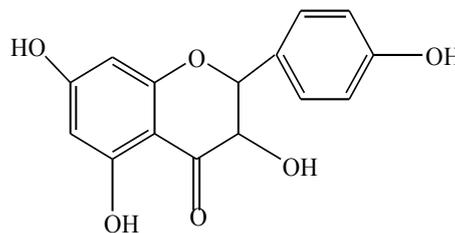
Дей. 1.39 - Æäðí êñèäèæäðí ô ääí í î ë (à) è í èí äáí êñèí (á)

Одним из наиболее распространенных дигидрофлавонолов является дигидрокемпферол (аромадендрин) (рис. 1.40). Он присутствует в растениях, как в свободном виде, так и в виде гликозидов, например, эселитина (3-О-рамнозид) и синензина (7-О-глюкозид).

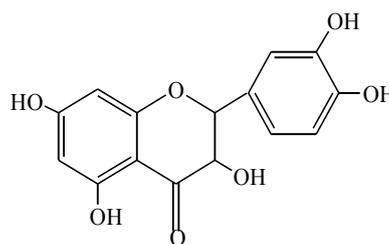
7-О-метилдигидрокемпферол был выделен из солодки и ряда других растений. 6,8-ди-С-пренилированное производное дигидрокемпферола было выделено из надземной массы *Milletia rachusarpa*.

2. Из дважды замещенных в кольце В дигидрофлавонолов широко распространен в растениях дигидрокверцетин (фуетин), который встречается как в свободном виде, так и в виде гликозидов, таких, например, как 3-О-рамнозид (астильбин), 7-О-глюкозид, 3-О-ксилозид, а также 3'-О и 4'-О-глюкозиды (рис. 1.41).

Известны также 7-О-метилэфир дигидрокверцетина (падматин) и 3-О-глюкозид последнего, а также 7,3'-диметилэфир и 6-С-метилдигидрокверцетин. К числу редких дигидрофлавонолов принадлежит дигидроморин (5,7,2',4'-тетраоксидигидрофлавонол). Из древесины кедра гималайского был выделен 5,7, 3',4'-тетраокси-6-метилдигидрофлавонол (6-метилдигидрокверцетин, или цеодарин).



Дей.1.40 - Æðí ì ääáí äðèí



Дей. 1.41 - Ôóäð èí

3. Трижды замещенные в кольце В дигидрофлавонолы наименее распространены в природе. К ним относят 4'-метилловый эфир дигидроробинетина, дигидромирицетин (рис. 1.42 и 1.43) и его 3-О-рамнозид, 6-С-метилдигидромирицетин (цедрин) и его 3'-О- α -L-рамногликопиранозид (цедринозид), а также 4'-О- α -L-рамнопиранозид-3'-метилового эфира дигидромирицетина.

Подобно флавононам, дигидрофлавонолы являются предшественниками в биосинтезе других классов флавоноидов. Они со сравнительной легкостью превращаются в

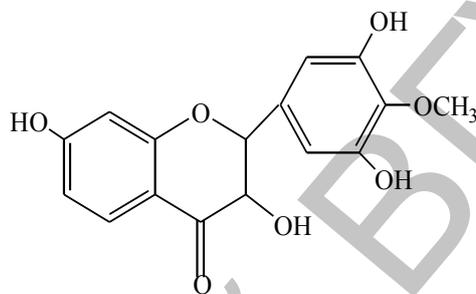


Рис. 1.42 - 4'-Метилловый эфир дигидроробинетина

соответствующие флавонолы при нагревании их водных растворов. При восстановлении (обработка Zn-пылью с HCl) дигидрофлавонолы переходят в флаваноны, а при потере элементов воды легко превращаются во флавоны.

1.4.7 Флавоны.

Флавоны имеют желтую окраску благодаря наличию в их молекулах конъюгированной с двойной связью кетогруппы в пи-

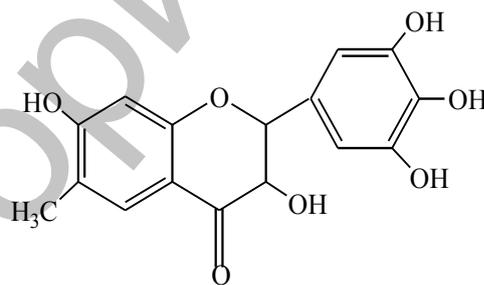
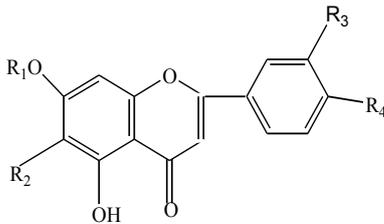


Рис. 1.43 - 6-С-метилдигидромирицетин

роновом гетероцикле. В древности некоторые из них (например, красящее вещество резеды лютеолин) использовались в качестве компонентов тканевых красителей. Флавоны и их 3-гидроксипроизводные относятся к наиболее распространенным метаболитам растительного мира. Вероятно, в любом из видов растений можно найти эти вещества, хотя доля их в сухой массе растительного материала варьирует в широких пределах. Химическое строение и названия наиболее часто встречающихся флавонов приведены в табл. 1.5. Помимо перечисленных выше агликонов известны также несколько С-метилфлавонов (например, 6-метилхризин), целая серия С-пренилированных флавонов. Из наземной части хвоща полевого был выделен необычный хлорсодержащий флавоны, а именно 6-хлорапигенин. К простейшим метиловым эфирам флавонов принадлежат акацетин (4'-метоксиапигенин), хризоэриол (3'-метоксилютеолин) и диосметин (4'-метоксилютеолин).

Таблица 1.5

Часто встречающиеся флавоны



Название	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Хризин	H	H	H	H
Байкалин	H	ОН	H	H
Апигенин	H	H	ОН	H
Генкванин	Me	H	ОН	H
Лютеолин	H	H	ОН	ОН

Флаван с 3',4',5'-тригидроксилированием в кольце В трицетин (5,7,3',4',5'-пентаоксифлаван) обнаружен в листьях туи и чины. Значительно чаще встречается 5,7,4'-триокси-3',5'-диметоксифлаван (трицин), присутствующий в листьях пшеницы и других злаковых. Среди флавоновых агликонов известны также высокометилированные флавоны, характерные для многих видов цитрусовых, например, синензетин (5,6,7,3',4' -пентаметоксифлаван). Эти вещества в нативном состоянии могут находиться как в свободном виде, так и в форме О-гликозидов, сульфатов, С-гликозидов и ди-С-гликозидов. Большинство флавонов присутствуют в виде гликозидов. Среди них доминируют О-гликозиды апигенина, лютеолина и хризоэриола. Моносахариды в их составе представлены D-глюкозой, L-рамнозой, D-галактуроновой кислотой (эти сахара встречаются наиболее часто), L- арабинозой, D-ксилозой, D-галактозой, D-маннозой, D-апиозой, D-галактуроновой кислотой и D-аллозой (последняя встречается крайне редко).

Дисахариды флавоно-О-гликозидов представлены более чем 20 представителями, а трисахариды-17 линейными и разветвленными соединениями. Помимо О-гликозидов достаточно широко распространены и С-гликозиды флавонов. Все С-гликофлавоны имеют 5,7-диоксизамещение в кольце А, а С-гликозилирование осуществляется также в кольце А в положениях С-6 и С-8. Из С-гликозидов флавонов наиболее известны и чаще всего встречаются в растениях пары витексин (5,7,4'-триокси-8-С-глюкофлаван) и изовитексин (5,7,4'-триокси-6-С-глюкофлаван), ориентин (5,7,3',4'-тетраокси-8-С-глюкофлаван) и изоориентин (5,7,3',4'-тетраокси-6-С-глюкофлаван) (рис. 1.44).

Помимо моно-С-гликофлавонов описано около 40 ди-С-гликофлавонов. Среди них наиболее известны виценин-2 (5,7,4'-триокси-6,8-ди-С-глюкозилфлаван), виценин-3 (5,7,4'-триокси-6-С-глюкозил-8-С-ксилозилфлаван), шафтозид (5,7,4'-триокси-6-С-арабинозил-8-С-глюкофлаван), люценин-2 (5,7,3',4'-тетраокси-6,8-ди-С-глюкозилфлаван).

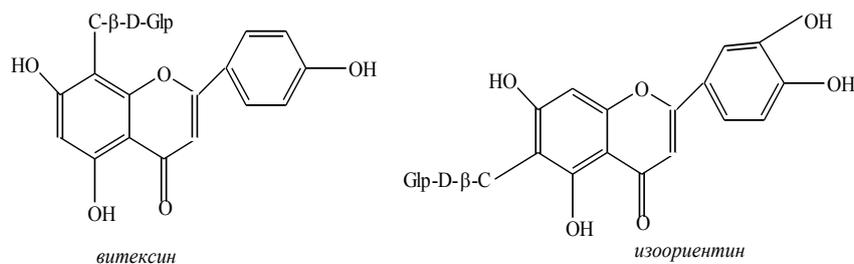


Рис. 1.44 - Структура витексина и изоориентина

Для С-гликофлавонов известны также их О-гликозиды и ацилированные производные. С-гликофлавоны найдены у двудольных растений, у папоротников, мхов и зеленых водорослей. Хотя С-гликозидные производные наиболее характерны для флавонов, к настоящему времени установлено их образование у других классов флавоноидов. Кроме ранее упомянутых 6-С и 8-С-гликозидов (+)-катехина, описаны С-гликофлавонолы, С-гликофлавононы, С-гликодигидрофлавонолы, С-гликохалконы, С-гликодигидрохалконы и С-гликоизофлавоны.

Гораздо более многочисленны и разнообразны сульфаты флавонов. Среди них 7-сульфат, 4'-сульфат и 7,3'-дисульфаты лютеолина, 7-сульфат апигенина, диосметина, хризозериола, 7,3'-дисульфаты лютеолина, диосметина и трицетина, у которых сульфатная группа присоединена к сахарному остатку, а именно 7-гликозидосульфаты апигенина, лютеолина, хризозериола и трицина. 4',7-Дисульфат лютеолина является представителем сульфатированных флавоноидов (рис. 1.45). Такие эфиры серной кислоты находят преимущественно в составе влаголюбивых и влагоустойчивых растений, а также у обитателей засоленных земель. Способность к биосинтезу флавоносульфатов, скорее всего, служит защитным приспособлением, призванным связывать и обезвреживать избыток неорганических ионов.

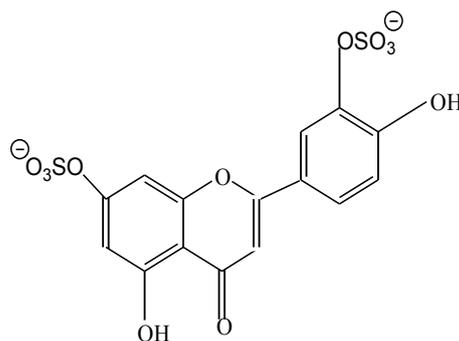
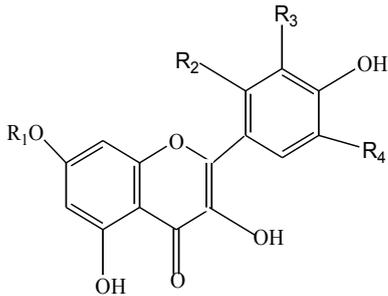


Рис. 1.45 - Структура 4',7-дисульфата лютеолина

1.4.8 Флавонолы. Эти соединения наряду с флавонами принадлежат к желтым красящим веществам растений, издавна применявшимися для крашения тканей. В различных видах растений синтезируется очень большое количество флавонолов. Некоторые из них весьма редки, другие же имеют широкое распространение во всех растительных таксонах. Чаще всего встречающиеся флавонолы перечислены в табл. 1.6. Из них кверцетин является наиболее распространенным флавоноидом вообще.

Таблица 1.6

Основные природные флавонолы

Название	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Кемпферол	H	H	H	H
Рамнетин	Me	H	OH	H
Изорамнетин	H	H	OMe	H
Морин	H	OH	H	H
Кверцетин	H	H	OH	H
Мирицетин	H	H	OH	OH

Много кверцетина в сухих чешуях лука репчатого. По данным Дж. Харборна кемпферол и кверцетин обнаружены в листьях и цветках более чем 50% обследованных растений, а мирицетин – 10%. Значительно реже встречаются незамещенный в кольце В флавонол галангин (5,7-диоксифлавонол), физетин (7,3',4'-триоксифлавонол), гербацетин (5,7,8,4'-тетраоксифлавонол), кверцетагетин (5,6,7,3',4'-пентаоксифлавонол), госсипетин (5,7,8,3',4'-пентаоксифлавонол) и гибисцетин (5,7,8,3',4',5'-гексаоксифлавонол).

Как и в случае флавонов, для флавонолов характерно существование большого разнообразия метоксилированных производных и небольшое число С-метилфлавонолов, а также метилendioкси- и пренилированных производных. Один из пренилированных флавонолов, а именно выделенный из смолистых выделений на почках платана 5,7,8-триокси-6-С-изопренилфлавонол (платанетин), оказался наиболее активным из известных природных разобщителей окислительного фосфорилирования.

Широко распространены ацилированные флавонолгликозиды. Вместе с сульфатами их насчитывалось к 1982 г. около 100 представителей. В качестве ацильных остатков наиболее часто встречаются оксикоричные (пара-кумаровая, кофейная, феруловая, реже синаповая и изоферуловая) и оксибензойные (галловая и бензойная) кислоты, а также уксусная, малоновая, янтарная и серная. Как и для случая флавонов, флавонолы в природе часто связаны с сахарами.

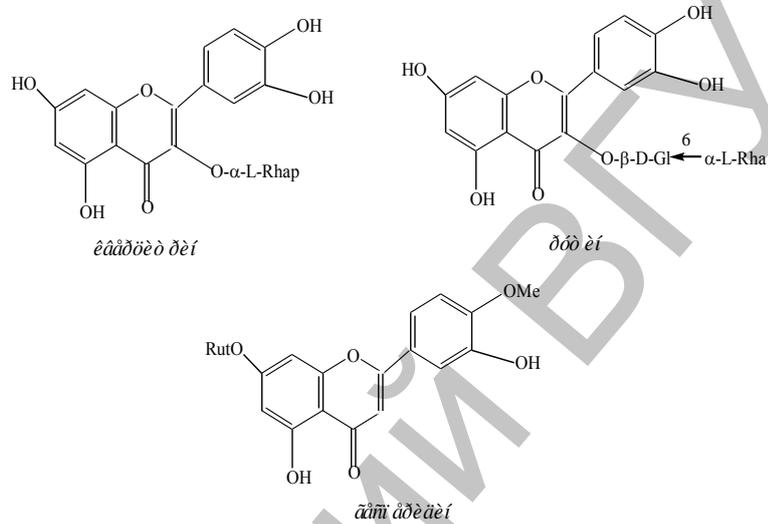
Количество моносахаридных остатков во флавоноловых гликозидах варьирует от одного до трех. Молекулы с более длинными углеводными цепями находят очень редко. Огликозилированные флавонолы представляют самую многочисленную группу флавоноидов (около 500 в 1982 г.).

С-гликозиды флавонолов немногочисленны, всего четыре представителя: 6-С-глюкозилкемпферол, 6-С-глюкозилкверцетин, 5, 4'-дигидрокси-7-метокси-6-С-глюкофлавонол (кейякинин) и 5,

3',4'-тригидрокси-7-метокси-6-С-глюкофлавонол (кейякинин В). Типичный и часто встречающийся представитель монозидов – α-L-рамнозид кверцетина, именуемый кверцитрином (рис. 1.46).

Из биозидов большое значение имеет рутин (рис. 1.47). В его молекуле 3-гидроксильная группа кверцетина гликозилирована

состоящим из рамнозы и глюкозы дисахаридом (рутинозой). Как этот дисахарид, так и рутин получили свое название от растения руты, где они были обнаружены впервые. Экономически же выгодным сырьем для получения гликозида



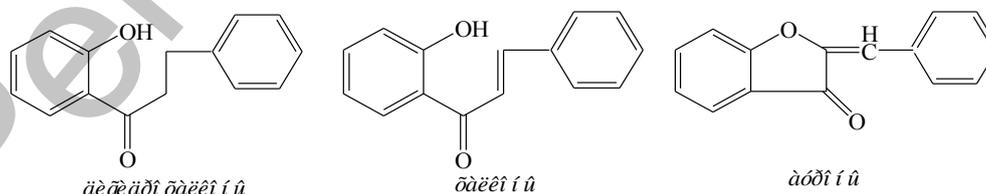
Ðèñ. 1.46 - ì î î çèâü è àèí çèâü ò èàâî î î èí à

служат листья гречихи. Это вещество называют еще витамином Р. Его функция в организме млекопитающих состоит в укрепляющем действии на кровеносные капилляры и в увеличении свертывающей способности крови. Эффект рутина усиливается в присутствии аскорбиновой кислоты. Витамин Р находит практическое применение при лечении заболеваний, связанных с кровоизлияниями, происходящими из-за повышенной ломкости капилляров и дефектов свертывающей системы крови. Такой тип физиологического действия характерен не только для рутина. Немало других флавоноидов в той или иной мере обладают Р-витаминной активностью. Ярко выражена она, например, у флаванового рутинозида гесперидина (рис. 1.46), который в количестве до 8% присутствует в апельсиновой кожуре.

Функциональное значение флавоноидных соединений для растений многообразно и не поддается однозначному описанию. Они играют важную роль в регуляции жизненно важных ферментных систем, особенно связанных с фотосинтезом и дыханием растительных клеток. Велико значение флавоноидов и в экологических взаимоотношениях растений с окружающим миром. Флавоны и флавонолы имеют желтую окраску и участвуют в создании цветовой гаммы цветковых растений. Многие из флавоноидов проявляют антифидантные, противобактериальные и противовирусные свойства.

Так как большое количество флавоноидов и других бензо-γ-пиронов поглощается с растительной пищей, они играют заметную роль в поддержании здоровья человека. Многие из них в той или иной мере обладают свойствами антиоксидантов, и поэтому в организме млекопитающих проявляют органопротекторные свойства, т.е. усиливают способность органов и тканей противостоять действию повреждающих факторов. В основе этого свойства лежит способность флавоноидов энергично реагировать со свободными радикалами, постоянно рождающимися в живых тканях. Среди флавонов и флавонолов выявлены эффективные гепатопротекторы; вещества, защищающие слизистую оболочку желудка (3-О-метилкверцетин), антимутагены и антиканцерогены (апигенин и др.). Убеждение в большой полезности для человека бензопириновых компонентов пищи широко распространено и, как видно из вышеизложенного, для этого есть веские основания. Однако надо иметь в виду, что некоторым из флавоноидов, в том числе очень распространенным, не чужды побочные в высшей степени нежелательные свойства. Так, кверцетин оказывает ингибирующее действие на функцию иммунной системы и проявляет мутагенные свойства. Кроме того, бензопироны, вместе с другими природными ароматическими соединениями, служат заметным источником загрязнения окружающей среды. Большие количества их содержатся в древесине, хвое и листьях основных лесообразующих пород деревьев. Лесозаготовительная и лесоперерабатывающая промышленность пользуется реками для лесосплава, сбрасывает в природные водоемы свои отходы. Содержащиеся в них полифенолы часто токсичны сами по себе. Вдобавок, они постепенно превращаются в токсины из-за химических превращений, протекающих под действием микроорганизмов.

1.4.9 Флавоноиды с раскрытым пропановым фрагментом или с фурановым циклом: халконы, дигидрохалконы, ауроны (рис. 1.47).



àè àè àè ì ù

àè àè ì ù

à è ò ì ù

Ðèñ.1.47 - 'Òè à à ì ì è à ù ñ ð à ñ è ð ù ò ù ì ì ð ì ì à ì ì à ù ì ò ð à à ì à ì ò ì ì è è ñ ò ò ð à ì ì à ù ì ò è è ì ì

1.4.9.1 Дигидрохалконы. Эта группа малочисленна и имеет ограниченное распространение в растениях. Следует отметить, что для дигидрохалконов, как и для халконов, принята другая нумерация атомов углерода в молекулах. В этом случае углерод-

ные атомы кольца В обозначаются простыми арабскими цифрами, а углеродные атомы кольца А – такими же цифрами, но со штрихом. Соседние же с

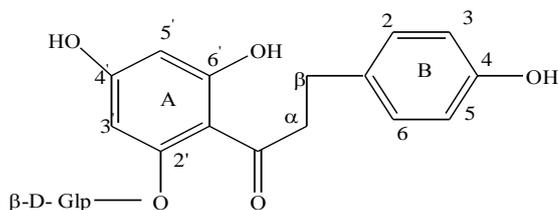


Рис. 1.48 - Флоридзин

карбонильной группой нециклические атомы углерода обозначаются буквами « α » и « β ». Наиболее известным представителем дигидрохалконов является флоридзин (флоретин-2'-О-гликозид), впервые выделенный еще в 1835 г. (рис. 1.48). Флоридзин содержится в различных видах *Malus*. Он присутствует во всех частях растения, кроме зрелых плодов (яблок). В коре корней яблони его количество достигает 12% на сухую массу. Флоридзин обнаружен и в других растениях. В некоторых видах *Malus* помимо флоридзина присутствует сиболдин (флоретин-4'-О-гликозид). Еще один гликозид флоретина-глицифиллин (флоретин-2'-О-рамнозид) был выделен из растения *Smilax glycyphylla*. Флоридзин обладает сладким вкусом, но несмотря на это играет роль антифиданта для тлей. Антифидантные свойства приобретаются им после отщепления молекулы глюкозы ферментами фитофага. Очень сладким является дигидрохалкон биозид неогесперидин (рис. 1.49).

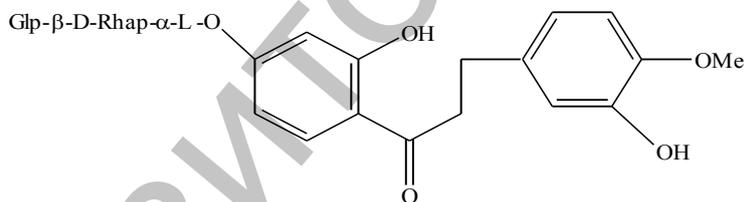


Рис. 1.49 - Неогесперидин

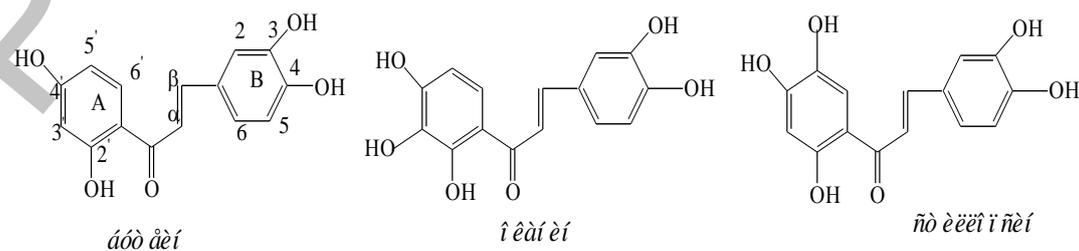
В побегах калины (*Viburnum davidii*) были обнаружены 4,2',4'-триоксидигидрохалкон (давидигенин), его 2'-гликозид (давидин, он же давидиозид) и 4'-О-метоксидавидигонин. Известны также метоксилированные дигидрохалконы, а именно 2'-О-гликозид-4,5-диокси-4'-метоксидигидрохалконы (азеботин из *Kalmia angustifolia* и 2',4',6'-триокси-4-метоксидигидрохалкон из плодов ириантеры (*Irianthera leaves*). Птеросунин, или 3,4,2',4'-тетраокси-3'-С-глюкопиранозиддигидрохалкон, был идентифицирован в *Pterocarpus marsupium*.

1.4.9.2 Халконы. Халконы окрашены в различные оттенки желтого цвета. В парах аммиака их окраска становится оранжево-красной. Окрашивание связано с наличием хромофорной группировки (карбонильная группа и конъюгированная с ней C_{α} - C_{β} двойная связь).

В настоящее время известно несколько десятков агликонов халконовой природы. В соответствии с предложением Дж. Харборна, халконы проще всего для рассмотрения сгруппировать, исходя из картины замещения в кольце В. При этом, как и в случае дигидрохалконов, атомы углерода кольца В нумеруются простыми арабскими цифрами, а атомы углерода кольца А – арабскими цифрами со штрихом (1.50).

1) Монозамещенные в кольце В халконы. Простейший представитель этой подгруппы – изоликвиритигенин (4,2',4'- триоксихалкон) – был выделен из коры и древесины нескольких видов *Acacia* и других растений семейства *Leguminosa*, а также из цветков георгина (*Dahlia variabilis*). Несколько гликозидов изоликвиритигенина были найдены в растениях солодки, в частности, 4-О-гликозид, 4'-О-гликозид, 4-О-апиозилгликозид и 4-О-рамнозилгликозид. Обнаружены также С-гликозилизоликвиритигенин (4,2',4'-триокси-3'-С-β-гликозилхалкон и моно-, ди- и трипренилированные производные изоликвиритигенина. Трижды гидроксильированный в кольце А халконарингенин присутствует в растениях в виде 6'-О-гликозида (изосалипурпозид). Изосалипурпозид был найден в широко распространенных видах *Salix*. При попытке выделить свободный агликон последний сразу же преобразуется в соответствующий флаванон (нарингенин).

2) Дважды замещенные в кольце В халконы. Наиболее распространенный представитель этой подгруппы халконов бугтеин, или 3,4,2',4'-тетраоксихалкон, встречается в растениях, как в свободном виде, так и в виде гликозидов (рис. 1.50). Например, 4'-О-гликозид бугтеина был выделен из цветков *Butea monoaperma*, а 4,3'-О-диглюкозид (изобутрин) – из цветков *Butea frondosa*. Оканин (3,4,2',3',4'-пентаоксихалкон) и стиллопсин (3,4,2',4',5'-пентаоксихалкон) также встречается в свободном виде и в виде 4'-О- гликозидов (рис. 1.51). К более редким халконам относятся 3,2'-диокси-4,4',6'-триметоксихалкон и 2-окси-3,4,4',6'-тетраметоксихалкон, найденный в плодах *Merillia caloxylon* и 6'-О-гликозид-3,4,2',4',5',6'-α-гептаоксихалкон из цветков хлопчатника.



Дең. 1.50 - Äâàæ àù çàì àù áí í ù à â êî èüöâ Á ðàèèí í ù

3) Трижды замещенные в кольце В халконы. Эта группа наименее многочисленна. Она включает 3,4,5,2',4'-пентаоксихалкон, 2'-окси-3,4,5,4',6'-пентаметоксихалкон и 2'-О-глюкозид-3,4,5,2',4',6'-гексаоксихалкона.

4) Незамещенные в кольце В халконы (рис. 1.51). Простейшим представителем этой группы является 2,4'-диоксихалкон. Из растения *Derris sericea* (сем. *Leguminosae*) было выделено несколько его γ,γ -диметилаллильных производных, и в том числе деррицидин.

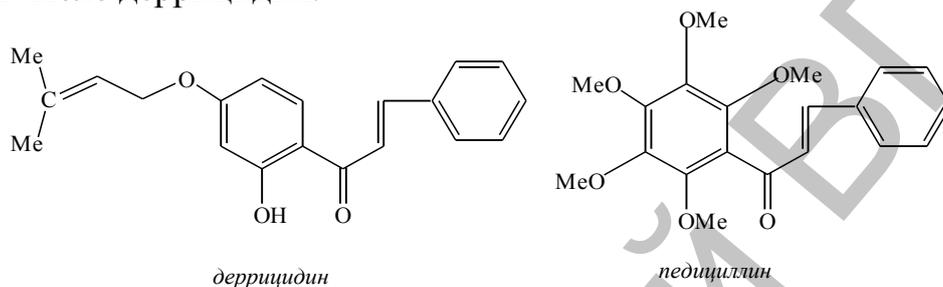


Рис. 1.51 - Структуры деррицидина и педицеллина

В надземных частях *Didymocarpus pedicellata* присутствует педицеллин (2',3',4',5',6'-пентаметоксихалкон. Для этой подгруппы известны также халконы более сложного строения. К 1982 г. в растениях было обнаружено почти сорок незамещенных в кольце В халконов.

Будучи α,β -ненасыщенными кетонами, халконы являются весьма реакционноспособными веществами и вступают в многочисленные вторичные реакции. Основные из них: гликозилирование, димеризация, пренилирование и восстановление. В реакции димеризации вовлекается химически активная двойная связь. Если в реакции не участвуют фенильные ядра, образуются простые по структуре димеры. Если же проявляется реакционная способность ароматических колец, это ведет к арилированным и ацилированным бензофуранам. Пренилирование халконов пренилфосфатами, как правило, сопровождается циклизацией с образованием тетрагидропирановых или тетрагидрофурановых циклов.

Существуют халконы в виде моно-, ди- и трипренилированных производных. Например, ликохалкон С, относящийся к ретрохалконам (рис. 1.52).

Многие халконы обладают фунгицидным и бактерицидным действием. Биосинтез некоторых из них «запускается» в ответ на заражение растений па-

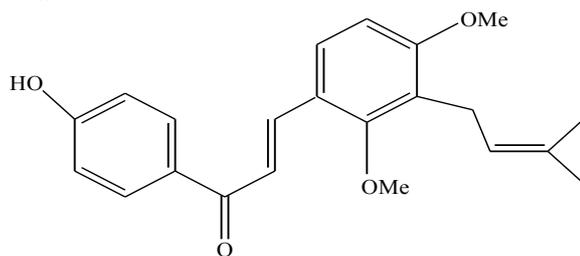


Рис. 1.52 - Структура ликохалкона С

тогенными микроорганизмами, т.е. определенные халконы выполняют функцию фитоалексинов. Примером таковых может служить пиностробин – защитное вещество сосны и некоторых других растений (рис. 1.53).

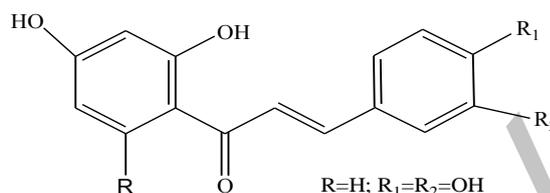


Рис. 1.53 - Структура халкона

Среди халконов и их гликозидов обнаружены соединения с гепатозащитным действием (например, изобутрин из цветков индийского растения *Betea monasperma*) и широким спектром антиоксидантной активности (эхинатин из корней *Glycyrrhiza inflata* (лакрица)).

1.4.9.3 **Ауруны.** Представляют собой ярко-желтые пигменты, изменяющие в парах аммиака окраску на интенсивную оранжевую. Они обнаружены в цветках, коре, древесине и листьях ряда растений. К 1982 г. было известно более 20 аурунов. Простейшим представителем является гиспидол (6,4'-дигидроксиаурон), обнаруженный вместе с его 6-О-гликозидом в проростках сои (рис. 1.54).

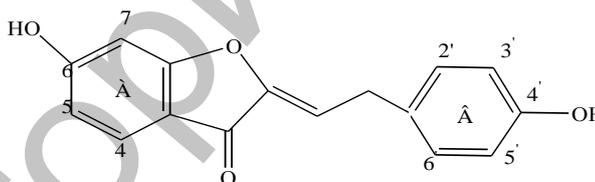


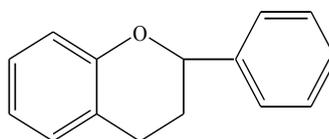
Рис. 1.54 - Структура ауруна

К наиболее часто встречающимся в растениях аурунам принадлежат сульфуретин (6,3',4'-тригидроксиаурон), ауреузидин (4, 6,3',4'-тетрагидроксиаурон) маритметин (6,7, 3',4'-тетрагидроксиаурон) и брактеатин (4,6, 3',4',5'-пентагидроксиаурон). Ауруны в растениях синтезируются из халконов.

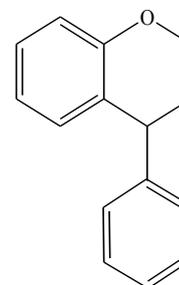
1.5. Изофлавоноиды и неофлавоноиды

Рассмотренные выше флавоноиды являются производными флавана, или 2-фенилхромана.

Однако, известны флавоноиды – производные 3-фенилхромана (изофлавоноиды) и 4-фенилхромана (неофлавоноиды) (рис. 1.55).



2-фенилхроман



4-фенилхроман

Рис. 1.55 - Структуры изофлавоноидов и неофлавоноидов

Подобно флавоноидам изофлавоноиды могут быть разбиты на несколько классов, исходя из степени окисленности их основной структуры и меры ее усложнения.

Основные классы изофлавоноидов представлены:

- 1) изофлаваны;
- 2) изофлаваноны;
- 3) изофлавоны;
- 4) птерокарпаны;
- 5) ротеноиды

Известны и другие классы (например, изофлаvenes, гомоизофлавоноиды, куместаны, арилкумарины и кумаранохромоны).

1.5.1. Изофлаваны

Этот наиболее восстановленный класс изофлавоноидов насчитывает свыше 30 представителей. Первые изофлаваны были обнаружены в растениях лишь в конце 60-х годов прошлого столетия. Позднее было установлено, что их большинство обладает свойствами фитоалексинов. Простейшими представителями являются веститол (7,3'-диокси-4'-метоксиизофлаван), сативан (7-окси-2',4'-диметоксиизофлаван) мукронуклатон (7,3'-диокси-2',4'-диметоксиизофлаван)

(рис. 1.56). Гликозиды изофлаванов пока неизвестны, но известны изофлаваны с диметиаллильным замещением у С-6-атома.

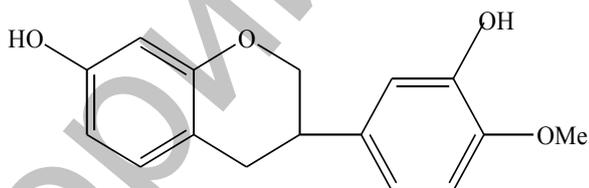


Рис. 1.56 - Веститол

1.5.2. Изофлаваноны

К 1987 г. насчитывалось свыше 50 представителей этого класса. Первый изофлаванон подмакастеин (5,4'-диокси-7-метоксиизофлаванон) был выделен из коры сливового дерева в 1952 г. (рис. 1.57)

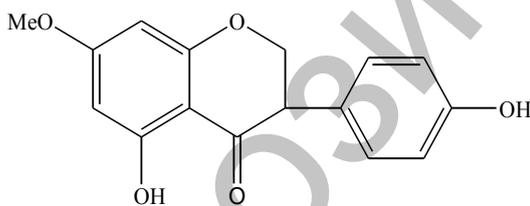


Рис. 1.57 - Подмакастеин

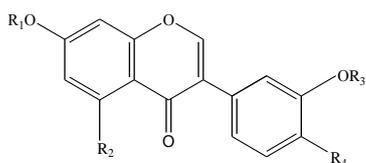
Широко известным является софорол (6',7'-диокси-3',4'-диметилендиоксифлаванон) и С-пренилированный 5-дезоксикаветон (7,2',4'-триокси-8-С-пренилфлаванон), возникающий в бобах фасоли на инфекцию конидиями *Monilinia fruticola*.

1.5.3. Изофлавоны

Это наиболее многочисленный класс природных изофлавоноидов. Одних только агликонов в 1987 г. насчитывалось более 200 штук. Широко распространенные соединения приведены в табл. 1.7

Таблица 1.7

Природные изофлавоны



Название	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Формонonetин	H	H	OMe	H
Генистеин	H	OH	H	H
Баптигенин	H	H	OMe	OMe
Прунетин	Me	OH	H	H
Оробол	H	OH	H	OH
Даидзеин	H	H	-	OH
Биоханин	H	OH	-	OH

Все они встречаются как в свободном виде, так и в виде гликозидов. При этом наиболее характерны для изофлавонов 7-гликозиды и 7-рамногликозиды. В некоторых случаях сахарные остатки в составе гликозидов могут быть ацилированы. При этом в качестве заместителей выступают малоновая и уксусная кислоты. Известны также С-гликозиды изофлавонов, например 8-С-гликозид даидзеина (пуэрарин) и 6,8-ди-С-гликозид генистеина (паникулатин). Характерной особенностью некоторых изофлавонов (генистеин, формонетин) является эстрогенная активность. Хотя эта активность гораздо ниже, чем у таких эстрогенов, как эстрадиол или диэтилстильбестрол, она может приводить к массовому сокращению приплода у овец и крупного рогатого скота при использовании в пищу богатых изофлавонами растений. К таким растениям принадлежат некоторые виды клевера. Так, подсчитано, что из-за «клеверной болезни» в Австралии около 1 млн овец ежегодно остаются без приплода.

Наличие эстрогенных веществ в луговой растительности имеет интересный экологический аспект. Многие растения «заинтересованы» в наличии поедающих их млекопитающих и птиц, так как это способствует распространению семян. В то же время, если травоядных слишком много, возникает угроза выживания самих растений. Поэтому в биоценозе сформировался механизм саморегуляции. В благоприятные для развития растений годы они дают обильную и сочную листву, в которой концентрация эстрогенных изофлавоноидов низка, и травоядные практически не ощущают вреда от питания люцерной и клевером. В неблагоприятных условиях размеры растений и количество листвы невелики, а продукция эстрогенов остается на том же уровне. При питании такими растениями определенная часть копытных и птиц остается без потомства, что позволяет растительному виду в следующем сезоне легче восстановить свою численность.

1.5.4. Птерокарпаны

Птерокарпаны привлекают внимание благодаря их роли в качестве фитоалексинов, которые обнаружены в различных органах растений (корни, кора, древесина, листья) и встречаются чаще всего в негликозидированном виде (рис. 1.58). Общее число достигало к 1982 г. 100 штук.

Наиболее известными фитоалексинами птерокарпановой природы являются выделенный из гороха пизатин (6- α -окси-3-метокси-8,9-метилендиоксиптерокарпан), фазеоллин из фасоли, медикарпин из люцерны, глицеоллин из сои. Большинство птерокарпанов представляют пренилированные соединения.

Производные птерокарпана оказывают определенное действие на организм млекопитающих и человека. Некоторые из них интересны в практическом плане. Примером является кабенегрин – эффективный антидот змеиных ядов (рис. 1.59). Рабочие плантаций в джунглях Амазонки стараются иметь при себе корни растения *Cabeca negra*, содержащие птерокарпан. Своевременный прием отвара корней спасает от смертельного исхода в случае укуса ядовитой змеи.

1.5.5. Ротеноиды

Благодаря наличию дополнительного атома углерода молекулы ротеноидов содержат одно гетероциклическое кольцо (кольцо В) (рис. 1.60). Этот класс изофлавоноидов состоит примерно из 50 соединений.

Слово «ротеноид» произошло от названия наиболее важного представителя – ротенона, который давно заинтересовал ученых и практиков как сильнейший рыбий яд и инсектицид (рис. 1.61). Рыбы гибнут в воде, содержащей всего 0,00005 мг вещества в литре объема. Не менее чувствительны к нему насекомые. Ротенон добывают из корней тропических

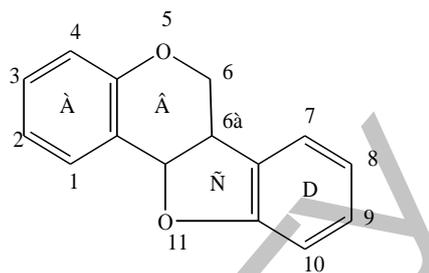


Рис. 1.58 - Птерокарпан

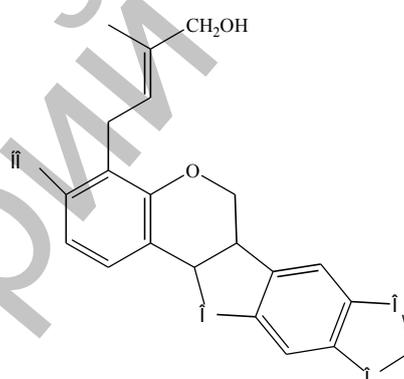


Рис. 1.59 - Кабенегрин

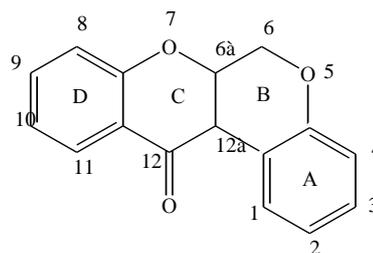


Рис. 1.60 - Ротеноид

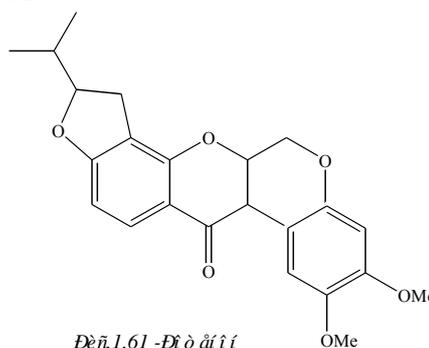


Рис. 1.61 - Ротенон

растений родов *Derris* и *Tephrosia*, где его содержание в растительном материале может достигать больших величин (8–10%).

Ротенон и близкие к нему соединения токсичны для насекомых и поэтому являются эффективными природными инсектицидами. Их действие состоит в ингибировании активности НАДН-зависимой дегидрогеназы, принимающей участие в функционировании электронно-транспортной цепи митохондрий. Для млекопитающих ротеноиды относительно менее токсичны. Однако широкого распространения в борьбе с сельскохозяйственными вредителями некоторые ротеноны не получили. Причины этого кроются в относительной дороговизне и в том, что действие веществ на насекомых развивается медленно.

1.5.6. Неофлавоноиды

Открыты в 50-х годах и распространены ограниченно, в основном в семействе зверобойных. К производным собственно 4-фенилхромана относятся лишь два представителя (бразилин и гематоксилин) (рис. 1.62).

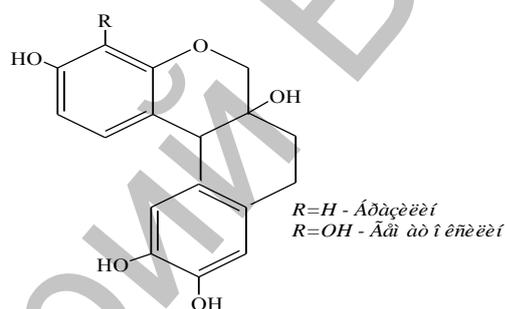


Рис. 1.62 - Структура 4-фенилхромана

Большинство же неофлавоноидов являются производными 4-фенилкумарина и халконподобными производными, называемыми дальбергионами и дальбергихинонами. Неофлавоноиды подавляют рост дрожжей и некоторых бактерий. В общем неофлавоноиды относятся к редко встречающимся продуктам растительного метаболизма.

1.6. Стельбены

К флавоноидам примыкает как по своим свойствам, так и биогенетически еще одна сравнительно небольшая группа природных фенольных соединений, а именно стельбены.

Стельбены принадлежат к соединениям $C_6-C_2-C_6$ -ряда. Подобно флавоноидам, они образуются комбинацией шикиматного и поликетидного (ацетато-малонатного) путей биосинтеза. Это означает, что одно бензольное ядро в их молекулах содержит оксигруппы в *мета*-положении (резорциновое замещение), а второе замещается по типу оксикоричных кислот. Стельбены в виде агликонов и гликозидов найдены в древесине и корнях различных видов сосны и ели, эвкалипта, некоторых древесных бобовых, а также в корнях ревеня. Так, из древесины сосны были выделены 3,5-диоксистельбен (пиносильвин) и его метиловый эфир (рис. 1.63). 3,5,4'-Триоксистельбен (резвератрол) найден в

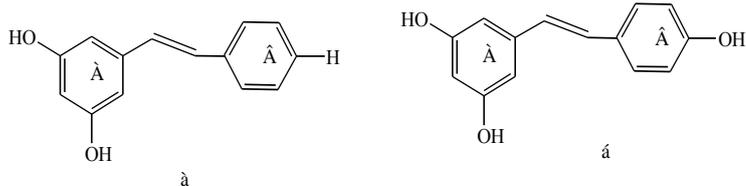


Рис. 1.63 - Пиносильвин (а) и резвератрол (б)

растениях чемерицы, птерокарпуса, эвкалипта, в ягодах винограда, клюквы, малины, черники, голубики. Резвератрол

в листьях арахиса выполняет функцию фитоалексина. Как и многие другие фенольные вещества, стильбены находятся в форме гликозидов, примером чего может служить рапонтицин (рис. 1.64).

У стильбенов этиленовая связь весьма реакционноспособна и обеспечивает образование по ней димеров. Например, резвератрол в листьях винограда под действием патогенных стимулов превращается в димерный фитоалексин ϵ -виниферин. Оставшаяся двойная связь в подобных димерах может реагировать далее, конструируя тример. Известны и тетрамерные производные резвератрола. В последнее время резвератрол привлекает внимание геронтологов из-за способности его стимулировать у человека главный ген долголетия Sirt 1.

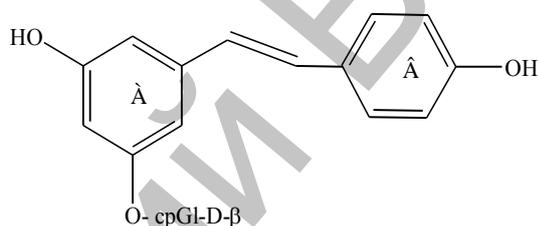


Рис. 1.64- Рапонтицин

1.7. Бензохиноны, нафтохиноны и антрахиноны

К так называемым хиноидным пигментам относятся нафтохиноны, антрахиноны, производные пара-бензохинона и более сложно построенные тетраценовые и фенантреновые производные, причем распространение в растениях последних ограничено.

1.7.1. Бензохиноны

Известно около 100 бензохинонов, причем все они являются производными пара-бензохинона. Подавляющее большинство бензохинонов представляют собой продукты метаболизма низших и высших грибов, а также некоторых лишайников. Среди высших растений бензохиноновые производные (разумеется, за исключением убихинонов и пластохинонов) встречаются редко. Наиболее изученным их примером может служить эмбелин, содержащийся в зрелых плодах *Embelia ribes* (рис. 1.65). Он обладает обезболивающим

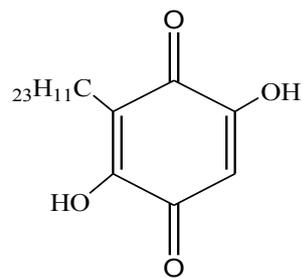


Рис. 1.65 - Эмбелин

эффектом, сравнимым по силе и характеру действия с морфином. В отличие от последнего эмбелин не вызывает состояния эйфории, синдрома абстиненции и проявления других отрицательных свойств наркотических веществ.

Простейшие природные хиноны токсичны. Некоторые насекомые применяют их для защиты от врагов или для нападения. Особенно интересно использование пара-бензохинона жуками-бомбардирами рода *Brachinus*. Они имеют орган, состоящий из двух камер. В первой из них постоянно накапливается смесь гидрохинона и перекиси водорода. Эта камера снабжена мышцей, запирающей вход во вторую, где локализован фермент-оксидаза. При появлении врага, отпуская запирающую мышцу, жук смешивает содержимое органа. Под действием фермента происходит мгновенное окисление гидрохинона в бензохинон. Температура содержимого камеры за счет тепла реакции поднимается до 100°C, и горячая, содержащая токсичный хинон струя выбрасывается в сторону противника. Несколько других видов членистоногих в качестве защитных или отпугивающих веществ также продуцируют простые хиноны, такие как 2-метил- и 2-этил-п-бензохиноны. Синтезируются относительно простые хиноновые метаболиты и растениями, и плесенями. Как правило, эти соединения обладают цитотоксическими и антибиотическими свойствами. Для них характерно наличие метоксильного или гидроксильного заместителя по соседству с карбонильной группой, что мы видим у цитотоксического растительного метаболита 2,5-диметокси-п-бензохинона и у противомикробных антибиотиков, продуцируемых грибами (рис. 1.66).

Важнейшую роль на всех уровнях организации клеточных форм жизни играют бензохиноны с изопреноидными боковыми цепями.

Они служат незаменимыми компо-

нентами биохимических механизмов фотосинтеза и дыхания. У всех фотосинтезирующих организмов присутствуют пластохиноны, в основном пластохинон-9 (n=9), которые у растений локализованы в хоропластах (рис. 1.68). Митохондрии же растений и нефотосинтезирующих клеток накапливают убихиноны и коэнзимы Q (рис. 1.67).

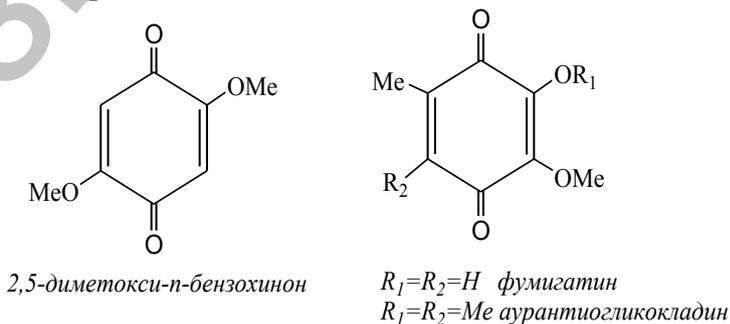


Рис. 1.66 - Структуры 2,5-диметокси-п-бензохинона и его производных.

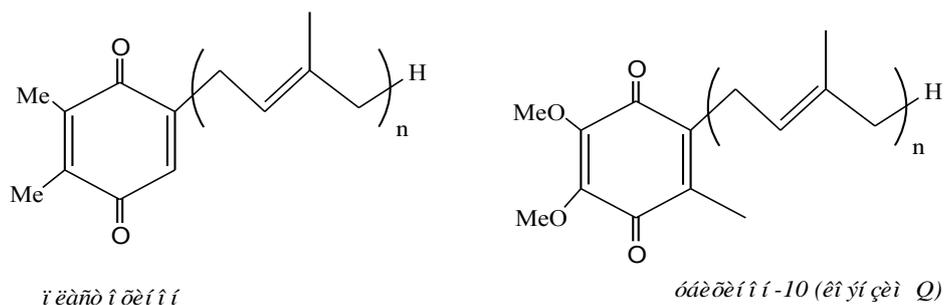


Рис. 1.67 - Компоненты механизмов фотосинтеза и дыхания

Способностью к биосинтезу последних наделены все формы жизни от бактерий до млекопитающих. Наш организм в нормальных условиях способен полностью обеспечить свои потребности в коэнзиме Q за счет собственного биосинтеза из поступающего с пищей тирозина через пара-гидроксibenзойную кислоту.

Убихинон-10 (n=10) нашел также медицинское применение. Он занял прочное место в арсенале лекарств для лечения ишемической болезни сердца и в других случаях, когда патология связана с недостатком выработки энергии клетками, например, при наследственной мышечной дистрофии. Хинон используется и как вспомогательное средство при операциях на сердце и в качестве антидота при отравлении сердечными ядами.

Как можно видеть из предыдущих разделов, большое число природных ароматических веществ содержат орто-гидроксифенильную группировку. Их окисление должно было бы приводить к орто-хинонам. Однако 1,2-бензохиноны в природе встречаются редко. Это объясняется тем, что из-за высокой реакционной способности их окисление трудно остановить на хиноновой стадии: происходит либо окислительная дегградация бензольного кольца, либо полимеризация до темноокрашенных пигментов.

Образование нестабильных орто-хинонов играет важную роль в процессе размножения некоторых грибов. Все, кто имел дело со сбором съедобных грибов, должны были заметить, что их споры, находящиеся в шляпке, бывают разного цвета. В незрелом состоянии они бесцветны, а по мере созревания меняют окраску через розовую и коричневую до черной. У гриба *Agaricus bisporus* (шампиньон двуспоровый) этот видимый глазу процесс отражает последовательные стадии окисления глутаминил-пара-аминофенола

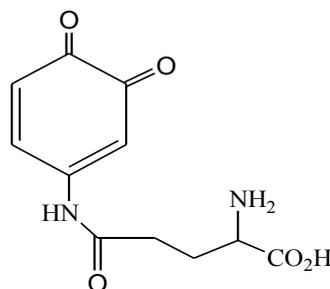


Рис. 1.68 - 4-Аминоглутаминил-о-хинон

меланиноподобный черный пигмент. В розовый цвет недозревшие споры окрашивает первый промежуточный продукт окисления 4-аминоглутаминил-о-хинон (рис. 1.68). Образование его имеет глубокий биохимический смысл. Аминохинон чрезвычайно активно реагирует с SH-группами ключевых ферментов метаболизма. В результате этого все биохимические процессы в споре прекращаются. В таком дремлющем состоянии она может находиться многие годы, пока наличие благоприятных условий для прорастания не приведет к полному исчерпанию связанного с ферментами ингибитора.

1.7.2. Нафтохиноны

Эти соединения найдены в самых различных органах растений разных семейств в корнях, древесине, коре, листьях, плодах и реже в цветках. Для них принята следующая нумерация углеродных атомов (рис. 1.69).

Один из наиболее простых по структуре нафтохинонов юглон определяет аллелопатические свойства грецкого ореха *Juglans nigra* (рис. 1.70). В листьях и кожуре плодов этого дерева, а также в его корнях содержится биологически инертный предшественник — глюкозид

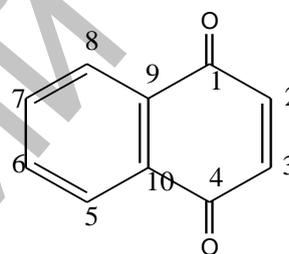


Рис. 1.69 - Нумерация углеродных атомов в нафтохиноне

(рис. 1.70). Попадая в почву, последний быстро превращается в токсичный юглон, который ингибирует рост растений. В результате этого пространство под кроной грецкого ореха свободно от какой-либо растительности, что обеспечивает дереву определенные преимущества в конкуренции за питательные вещества почвы. Кроме того, юглон проявляет антибактериальные, фунгицидные и цитотоксические свойства. Он находит ограниченное применение в медицине и ветеринарии в мазях для лечения инфекционных заболеваний кожи. В составе растений найдено несколько других гидроксिलированных, метоксилированных и алкилированных нафтохинонов и нафтофенолов. Из них наиболее распространенным можно считать плюмбагин, обнаруженный более чем в десяти видах нескольких семейств. Лоусон (рис. 1.70) выделен только из двух источников — тропических кустарников *Lawsonia inermis* и *L. alba*. Тем не менее вещество это приобрело широкую известность благодаря способности окрашивать шерстяные и шелковые ткани в серо-голубой цвет, а волосы — в красноватый. Составы для окраски волос, получаемые из названных кустарников или синтетически, издавна известны под названием хны.

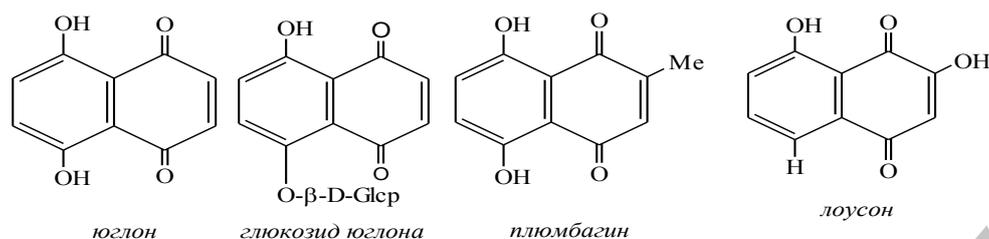


Рис. 1.70 - Природные нафтохиноны

Подобно тому, как это имело место в бензольном ряду, нафталиновое ядро способно подвергаться метаболическому пренилированию, наиболее известным пренильным производным является витамин К, содержащий четыре изопреновых единицы (рис. 1.71).

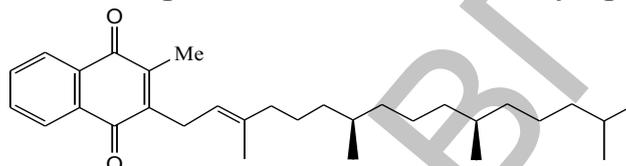
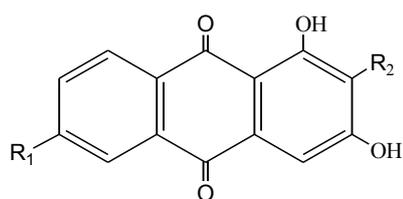


Рис. 1.71 - *Áεθ àí εí Ê*

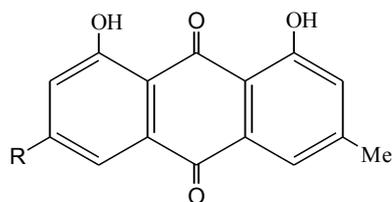
Фактически существует группа родственных веществ, объединяемых под этим названием. В растениях синтезируются филлохиноны, содержащие фрагмент из четырех изопреновых единиц. В нем может быть несколько двойных связей. Бактерии продуцируют менахиноны, боковая цепь которых состоит из пяти изопреновых звеньев. У синтезирующих их организмов филло- и менахиноны участвуют в дыхании клеток. Млекопитающие не способны к их биосинтезу и должны получать витамин К с пищей. Единственная известная его функция у позвоночных – участие в свертывании крови. Недостаток витамина К ведет к снижению ее свертываемости, кровоизлияниям во внутренних органах и к наружным кровотечениям. Для компенсации этих дефектов витамин К используется в медицине под названием фитоменадион. Обычно витамин К синтезируется микробами, обитающими в кишечнике человека и животных, и поступает в ткани.

1.7.3. Антрахиноны

Известно более 200 представителей этой группы природных соединений. Они встречаются как в свободном виде, так и в виде глюкозидов, главным образом, в коре, древесине и корнях цветковых растений. Особенно типичны для растений семейства мареновых (*Rubiaceae*). Для антрахинонов характерно присутствие в тканях растений в виде смеси близких по строению соединений. Некоторые из содержащих антрахинонов растений издавна применялись в текстильной промышленности (как красители) и в фармации (как слабительные средства). Наиболее широко распространенным представителем антрахинонов является эмодин, обычно присутствует в тканях растений в восстановленной форме и в виде глюкозида (рис. 1.72).



R₁=H; R₂=OH - *ἀπὸ δάκτυλῶν*
 R₁=H; R₂=CH₃ - *δόξαδάξιδι*
 R₁=OH; R₂=CH₃ - *εἰ ἐσόδαξιδι*



R=OH - *ὁ ἐπὸδαξιδι*
 R=H - *ὁ δόξαδάξιδι*
 R=OH - *ὁ εἰ ἐσόδαξιδι*

Ἐν. 1.72 - Ἄϊ δὲ δάκτυλῶν

Широко известен также ализарин – основной компонент корней морены красильной (*Rubia tinctorum*). В растении *Coprosma lucida* содержатся антрахиноны рубиадин, антрагаллол и колуцидин (рис. 1.73). Синтез антрахинонов идет весьма успешно в каллусных тканях и суспензионных культурах клеток ряда растений.

Считается, что биологическая функция антрахинонов сводится к созданию отпугивающей яркой окраски насекомых и других беспозвоночных. Относительно лишайников известно, что они могут существовать в очень неблагоприятных условиях: в высокогорье, которое недоступно для растений и других форм жизни. Уровень ультрафиолетовой радиации здесь превышает порог безопасности для живых клеток. Есть предположение, что антрахиноны лишайников играют роль светозащитных фильтров.

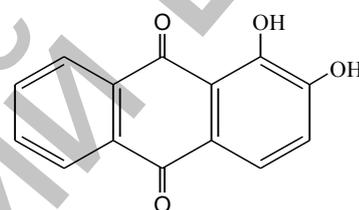


Рис. 1.73 - Ализарин

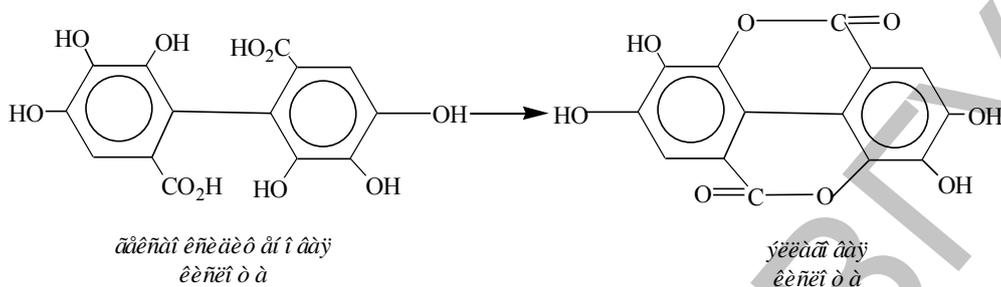
Отдельные простые антрахиноны обладают свойством усиливать моторику кишечника и оказывать слабительное действие. Некоторые антрацены плесеней проявляют свойства противоопухолевых и антибактериальных антибиотиков.

1.8. Димерные фенольные соединения

В этом разделе будут рассмотрены димерные полифенолы, которые содержат главным образом углерод-углеродную связь между мономерами. Вычленение данного раздела объясняется тем, что образование таких димеров характерно для некоторых типов фенольных соединений.

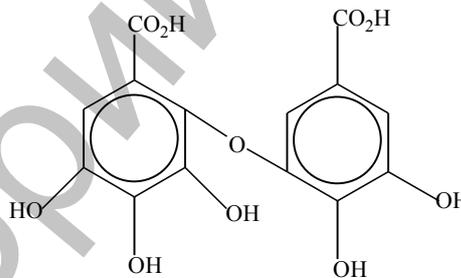
Простейшим природным димером с С-С-связью является гексаоксидифеновая кислота. Гексаоксидифеновая кислота встречается в растениях не в свободном виде, а входит в состав дубильных веществ гидролизуемого ряда. Образуется она в результате окисления галловой кислоты. Высвобождаясь при кислотном гидролизе экстрактов растительных тканей, гексаоксидифеновая кислота спонтанно превращается в эллаговую кислоту (бис-лактон) (рис. 1.74). Последняя в силу нерастворимости в во-

де и в большинстве органических растворителей выпадает в осадок зеленовато-желтого цвета. Эллаговая кислота – один из наиболее сильных антиканцерогенов и антимуtagens, ее нахождение в растительной пище имеет большое значение для взаимоотношений человека с окружающей средой.



Дей. 1.74 - Āēāđī ēēç ýēñō đāēō ī ā đāñō ēō āēūī ū ō ò ēāī āē

В бобах прозописа (*Prosopis juliflora*) был найден 4-O-β-D-рамнозилгентиобиозид эллаговой кислоты, а в корнях 4-O-β-L-рамнозид 3,3'-ди-O-метилэллаговой кислоты. Известна также содержащая интермолекулярную кислородную связь дегидродигалловая кислота (рис. 1.75). Наряду с дегидротригалловой кислотой она была найдена, в частности, в растении *Myricaria alopecuroides*.

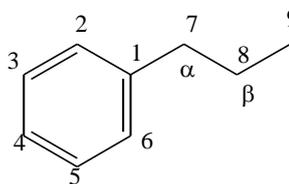


Дей. 1.75 - Āāāēāđī āēāēēī āāy ēēñēī ò ā

К димерам оксикоричных спиртов принадлежат лигнаны.

1.8.1. Лигнаны, нелигнаны

Лигнаны определяются как вещества, составленные из двух мономеров путем соединения их связью C8-C8'(β-β') (рис. 1.76). Продукты иных способов сочетания фенилпропаноидных молекул относят к нелигнанам. Лигнаны широко распространены среди голосеменных и покрытосеменных растений. Они были выделены из коры, древесины, листьев, корней, плодов и смолистых выделений различных растений. В некоторых случаях содержание лигнанов может достигать 30% от сухой массы ядровой древесины. Для ряда из них описаны фунгицидная, инсектицидная, антиоксидантная, антивирусная и антимугагенная активности.



Дей. 1.76 - Ōđāā āī ò ī ī ēāēōēū ēēā āī ā

Известно свыше 20 представителей этой группы фенольных соединений. Характерным представителем этой группы может служить гваяретовая кислота из смолы гваякового дерева

Guajacum officinale (рис. 1.77). Долгое время гваяретовая кислота использовалась как добавка к пищевым жирам, предохраняющая их от прогоркания. Однако впоследствии выяснилось, что этот полифенол достаточно токсичен и обладает мутагенным действием. Поэтому его использование в пищевой промышленности прекращено.

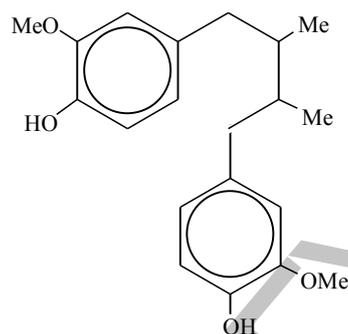


Рис. 1.77 - Структура гваяретовой кислоты

В природе встречаются также тримеры, и тетрамеры, называемые сескви- и дилигнанами соответственно. Исходя из их строения, лигнаны можно рассматривать как промежуточные продукты биосинтеза лигнина, представляющие собой боковую ветвь процесса лигнификации.

Неолигнаны объединяют множество типов химических структур, у которых мономеры связаны иным образом, например, вещество американол из семян *Phytolacca americana* L. (рис. 1.78).

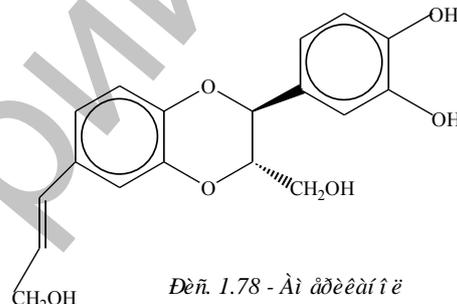


Рис. 1.78 - Структура американола

Физиологические функции неолигнатов в растениях изучены недостаточно. Лишь для небольшого их числа определенно установлена химико-экологическая роль их как защитных веществ. Некоторые неолигнаны проявляют биологическую активность в организме теплокровных животных и служат действующими началами традиционных медицинских средств, используемых для лечения астмы, аллергий, ревматизма и других, главным образом, воспалительных заболеваний.

Наиболее характерны димерные формы фенольных соединений для некоторых классов флавоноидов. Это димеры флавановой природы (проантоцианидины) и димеры флавонов и флаванолов.

1.8.2. Димерные проантоцианидины

С формальных позиций димерные проантоцианидины могут рассматриваться либо как димеры катехинов, либо как продукты конденсации одной катехиновой молекулы со второй молекулой флаван-3,4-диола. Третья возможность – это их образование из флаван-3,4-диолов через промежуточную стадию флаван-3-ен-3-олов.

В растениях часто встречаются и более высоко олигомерные и даже полимерные проантоцианидины. Их принято относить к дубильным веществам, и они будут рассмотрены позднее. Димерные

проантоцианидины наиболее широко распространены в растениях и лишь в очень слабой степени обладают дубящим действием.

Наиболее характерным примером димерных проантоцианидинов могут служить проантоцианидины В-1, В-2 и В-4, образующиеся на основе (-)-эпикатехина и (+)-катехина (рис. 1.79).

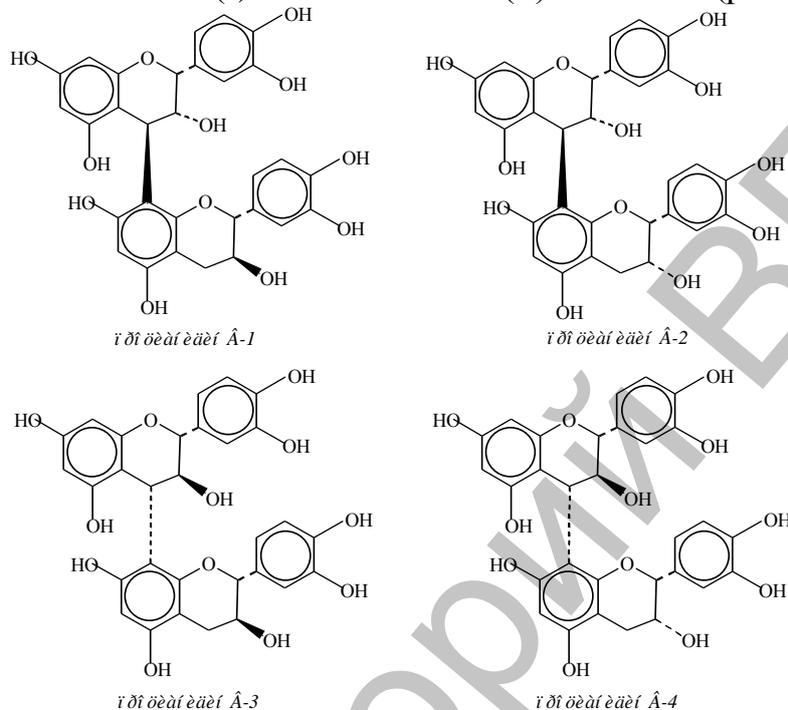


Рис. 1.79 Димерные проантоцианидины

При нагревании кислых растворов углерод-углеродная связь между атомами С-4 и С-8 разрывается. В результате этого из верхней части молекулы проантоцианидина В-1 образуется цианидин, а из нижней – (+)-катехин. В случае проантоцианидина В-2 вместо (+)-катехина образуется (-)-эпикатехин.

Процианидин В-1 содержится в клюкве, ягодах винограда и семенах сорго. Процианидин В-2 найден в яблоках, боярышнике, айве, вишне, бобах какао, оболочке плодов конского каштана, а процианидин В-3 присутствует в малине и черной смородине. Процианидин В-4 обнаружен в шишках хмеля, плодах шиповника и землянике.

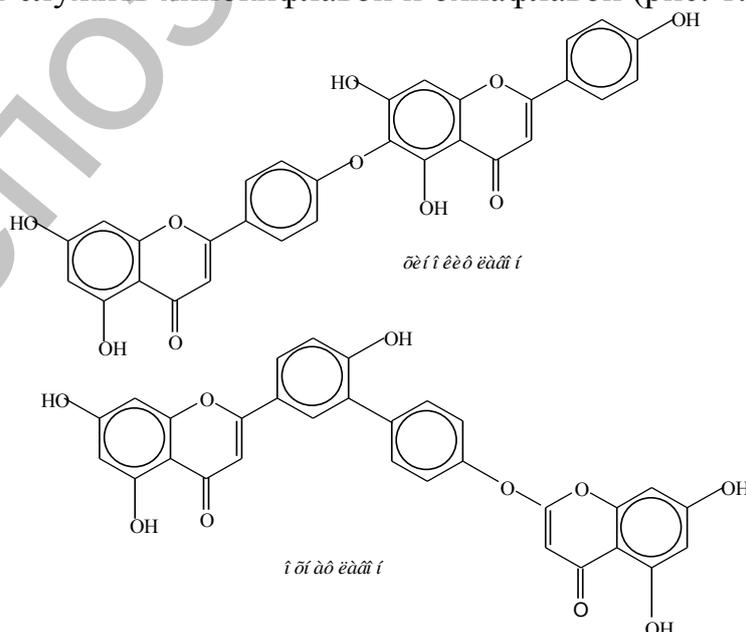
Помимо димерных процианидинов, известны также димерные продельфинидины. Так, димер (+)-галлокатехин (верхняя половина молекулы проантоцианидина) – (-)-эпигаллокатехин (нижняя половина) был выделен из листьев смородины (*Ribes sanguineum*), димер (+)-галлокатехин – (+)-катехин получен из ивы (*Salix caprea*), а димер (-)-эпигаллокатехин – (+)-катехин обнаружен в сосне. Во всех этих случаях кислотный гидролиз приводил к образованию дельфинидина из верхней половины молекулы проантоцианидина.

Известны также примеры более сложных димерных проантоцианидинов. Например, в молодых побегах чайного растения был найден димер (-)-эпигаллокатехин-3-О-галлоил-(-)-эпикатехин, а в коре *Myrica rubra* – четыре галлированных продельфинидиновых димера. Известны также димерные профизетинидины и проробинетины, характерные, главным образом, для древесных представителей *Acacia*. Из корней бразильского растения *Ouratea sp.* Был выделен необычный димерный проантоцианидин, верхняя половина молекулы которого была представлена афцелехином (5,7,4' – триоксифлаван-3-олом), а нижняя – 4'-метоксигаллокатехином.

Способность к образованию димерных проантоцианидинов в большинстве случаев сохраняется в культурах клеток и тканей. Это было установлено для каллусных тканей чайного растения, какао, нескольких видов *Prunus*, а также для суспензионных культур клеток явора (*Acer pseudoplatanus*), боярышника (*Crataegus*) и гинкго (*Ginkgo biloba*), криптомерии (*Cryptomeria japonica*) и псевдотсуги (*Pseudotsuga menziesii*).

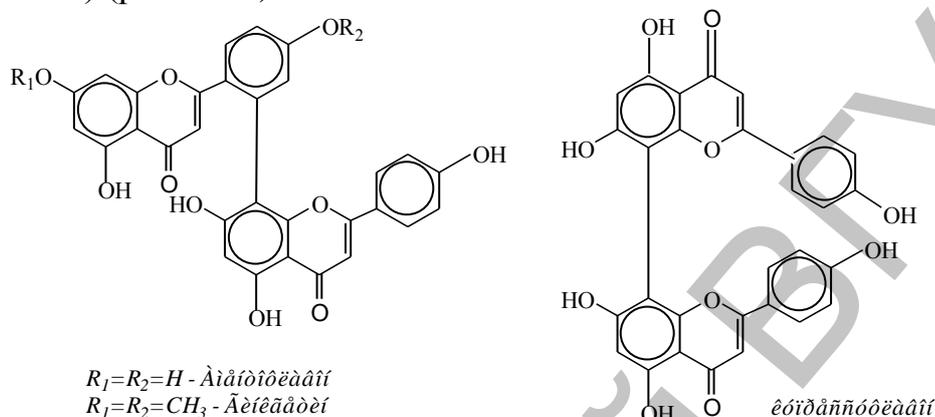
1.8.3. Димерные флавоны и флавонолы

Первый дифлаван гинкгетин был выделен в 1929 г. из осенних листьев гинкго (*Ginkgo biloba*). Известно свыше 80 представителей этой группы димерных фенольных соединений. Они могут быть разбиты на следующие три подгруппы: дифлавоны, дифлаваноны и флавоно-флавононы. Каждая из этих подгрупп подразделяется далее исходя из места расположения связи между обеими флавоноидными молекулами. В большинстве случаев это углерод-углеродная связь, но существуют димеры с углерод-кислородной связью (диарильной эфирной). Примером последних могут служить хинокифлаван и охнафлаван (рис. 1.80).



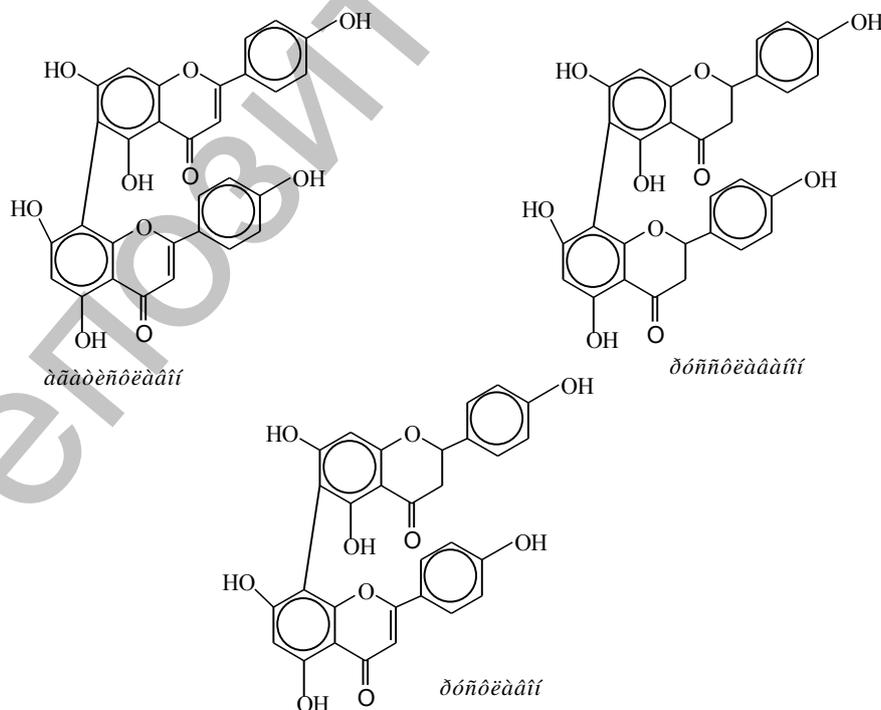
Дèñ. 1.80 - Äèì ääú ñ óæàðì ä-èèñèì ðì äì ì é ñàýçìð

В саговнике (*Cycos revoluta*) вместе с хинокифлавоном содержится его флаваноновый аналог, а именно 2,3-дигидрохинокифлавоны. Одним из давно известных дифлавонов является аментофлавоны, а также его 7,4'-диметилэфиры (гинкгетин) (рис. 1.81).



Εξñ. 1.81 - Άεδ εααί ί ύ

Во многих видах кипариса (*Cypressus*) присутствует кумпресуфлавоны и его метиловые эфиры. Из семенной оболочки сумха (*Rhus succedanea*) были выделены димеры всех трех подгрупп, а именно агатифлавоны (сочетание флавоны-флавоны), русфлаванон (флавоны-флаванон) и русфлавоны (флавоны-флаванон) (рис. 1.82).



Εξñ. 1.82 - Άεì áδú εç ñáì áí ί ί é ί áí εϊ -εè ñοί àδà

Почти все димерные флавоны-флаваноны принадлежат к производным апингенина/нарингенина и их метиловых эфиров.

Одним из исключений является 5',8'-дильтеолин, найденный во мхе *Dicranum scoparium*. В редких случаях флавононовый фрагмент может быть заменен на дигидрофлавоноловый, халконовый или дигидрохалконовый. Гликозидированные димеры также встречаются лишь в виде исключения.

В целом образование димерных флавоно-флаванонов свойственно главным образом наиболее примитивным порядкам сосудистых растений. Благодаря относительной ограниченности распространения они успешно используются в хемосистематике растений.

1.9. Полимерные фенольные соединения

Полимерные фенольные соединения представлены в растениях дубильными веществами, лигнинами и меланинами (следует отметить, что меланины не имеют всеобщего распространения в растениях).

1.9.1. Дубильные вещества

Термин «дубильные вещества» отражает способность таких соединений модифицировать (дубить) невыделанные шкуры животных, превращая их в кожу. Завершающей стадией процесса дубления является формирование устойчивой поперечно связанной структуры за счет возникновения прочных водородных связей между молекулами белка покровных тканей (коллагена) и фенольными оксигруппами дубильного вещества. В результате шкура превращается в кожу, т.е. становится гидрофобной, эластичной, устойчивой к внешним воздействиям (повышенная влажность, температура, действие солнечных лучей (радиации) и микроорганизмов).

Термин «дубильные вещества» (tannin) был впервые использован в 1796 г. Сегеном для обозначения веществ, способных осуществлять процесс дубления. Вскоре стало ясно, что дубление не является чисто физическим процессом, а представляет собой взаимодействие специфических растительных веществ с компонентами шкур. Практические запросы кожевенной промышленности положили в середине прошлого столетия начало изучению химии дубильных веществ. Несмотря на широкое использование синтетических дубителей, природные дубильные вещества до сих пор не потеряли важного значения. Их применение обязательно для изготовления кожи высшего качества. Мировое производство растительных дубильных экстрактов составляет сотни тысяч тонн ежегодно. В качестве промышленных источников дубильных веществ используются древесина схинопсиса, каштана, эвкалипта, акации, а также ее кора, листья сумаха, корневище тарана ду-

бильного и ревеня, бобы и желуди некоторых растений, в том числе и дуба. Кора ивы, ели и лиственницы также содержит значительное количество дубильных веществ. Однако из-за отсутствия балластных компонентов экстракты этих растений не имеют большой ценности.

Помимо использования в кожевенной промышленности растительные дубильные вещества применяются как коллоидные стабилизаторы в промышленных установках для кипячения воды, для регулирования вязкости коллоидных растворов при бурении нефтяных скважин, в производстве пластмасс и связующих материалов, а также в фармацевтической промышленности.

Природные дубильные вещества имеют среднюю молекулярную массу порядка 500–4000, хотя верхний предел может достигать 20000. Считается, что оптимальная молекулярная масса для высококачественных, имеющих промышленное значение, дубильных веществ находится в интервале 600–3000. Как правило, они представляют собой сложную смесь близких по составу соединений.

По предложенной К. Фрейденбергом классификации природные дубильные вещества принято делить на две большие группы: гидролизуемые и негидролизуемые (конденсированные). Гидролизуемые дубильные вещества, в свою очередь, разбиваются на подгруппы галловых и эллаговых дубильных веществ.

1.9.1.1. Галловые дубильные вещества

При кислотном гидролизе эти дубильные вещества образуют полиольный фрагмент (чаще всего D-глюкозу) и галловую кислоту. Простейший их представитель β -D-гликогаллин входит в состав дубильных экстрактов из китайского ревеня, эвкалипта и миробалланов (рис. 1.83).

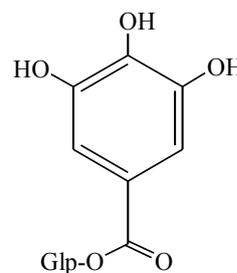


Рис. 1.83 - β -D-гликогаллин

Одним из наиболее распространенных представителей галловых дубильных веществ является так называемый китайский таннин, иногда называемый просто галлотаннином и дубильной кислотой (tannic acid) (рис. 1.84). Его главным источником служат листья или образующиеся на них наросты (галлы) растения сумаха (*Rhus semialata*). Китайский таннин используется для мягкого дубления в кожевенной промышленности, а также в медицине (как вяжущее средство при ожогах и при желудочных заболеваниях).

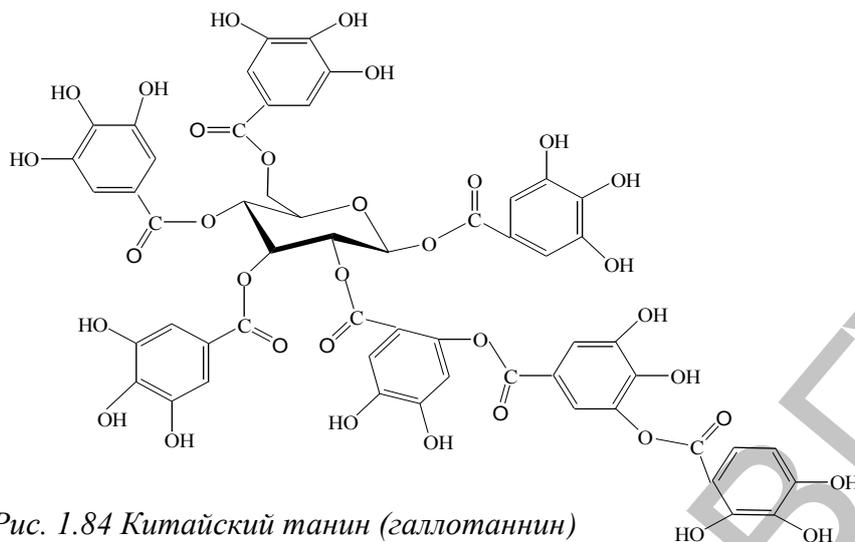


Рис. 1.84 Китайский танин (галлотаннин)

Китайский танин представляет собой смесь галлоильных эфиров D-глюкозы, основной структурной единицей в которых является β -пента-O-галлоил-D-глюкоза. По современным данным к гидроксильным группам у C-1, C-3, C-4 и C-6 атомов глюкозы присоединено по одному остатку галловой кислоты, а к гидроксильной группе у C-2 атома присоединена цепочка депсидно-связанных между собой галлоильных фрагментов (обычно 3–4 остатка галловой кислоты).

Таким образом, основные компоненты китайского танина представлены гепта- и окта-галлоилглюкозой.

При полном ферментативном или кислотном гидролизе китайский танин расщепляется на галловую кислоту и D-глюкозу. Среди продуктов частичного гидролиза может быть обнаружена мета-дигалловая кислота.

В листьях толокнянки найден более простой галлотаннин, содержащий лишь одну депсидную галлоильную группу, а в листьях иван-чая – более сложный, содержащий в среднем 10 галлоильных групп на молекулу глюкозы.

Дубильное вещество галлов на листьях дуба представляет собой полигаллоилированную D-глюкозу, у которой цепочка депсидно-связанных галлоильных фрагментов различной длины присоединена у C-6 атома, а C-2 атом, в отличие от молекулы китайского танина, вообще не галлоилирован. Это дубильное вещество получило название турецкого таннина.

Способностью образовывать галловые дубильные вещества обладают также пресноводная зеленая водоросль *Spirogira sp.* В ее составе была обнаружена серия полигаллоилированных производных D-глюкозы. Простейшим из них была 1,2,3,6-тетра-O-галлоилглюкоза, а наиболее сложным – 3,4-ди-O-дигаллоил-1,2,6-

три-О-тригаллоилглюкоза. В бобах кустарникового растения це-зальпинии найдены полигаллоилированные производные хинной кислоты (так называемый тара-таннин). Основным компонентом тара-таннина представлен 3,4,5-три-О-галлоилхинной кислотой, которая содержит у одного из углеродных атомов (С-3 или С-5) несколько депсидно связанных галлоильных фрагментов. Основной структурной единицей галлотаннина коры каштаны является не D-глюкоза, а D-гамамелоза (α -оксиметил-D-рибоза). Курилагин представляет собой 2,5,6-три-О-галлоил-D-гамамелозу. Ранее дигаллоилгамамелоза (гамамели-таннин) была найдена и в околоплодниках каштана съедобного.

Серия галлоильных эфиров хинной кислоты обнаружена также в коре дуба. Дубильное вещество листьев клена представляет собой 2,6-ди-О-галлоил-1,5-ангидридо-D-сорбит. Галловые эфиры D-глюкозы и других полиолов широко распространены. Они были найдены в 22 семействах высших растений.

1.9.1.2. Эллаговые дубильные вещества

Эллаговые дубильные вещества имеют более широкое распространение в растениях, чем галлотаннины. Как уже отмечалось, в тканях растений присутствует не эллаговая кислота, а гексаоксидифеновая кислота.

При кислотном гидролизе содержащих гексаоксидифеновую кислоту дубильных веществ происходит спонтанное превращение последней в соответствующий дилактон, т.е. в эллаговую кислоту. Выпадение в осадок нерастворимой эллаговой кислоты и служит главным признаком принадлежности данного соединения к эллаговым дубильным веществам.

Танины, содержащие гексагидроксидифеновую кислоту, называются эллаготаннинами. Основываясь на особенностях химического строения, их подразделяют на три группы: сложные эфиры гликопираноз, сложные эфиры ациклической формы глюкозы и олигомерные производные. Выделение эллаготаннинов в индивидуальном виде стало возможным лишь недавно, благодаря усовершенствованию экспериментальной техники разделения природных веществ. Отдельные изолированные в чистом виде соединения получили тривиальные названия. Формулы стриктинина и ликвидамбина иллюстрируют химическое строение эллаготаннинов первых двух групп (рис. 1.85). При рассмотрении структуры кориарина становятся понятными и принципы образования ди- и олигомерных молекул.

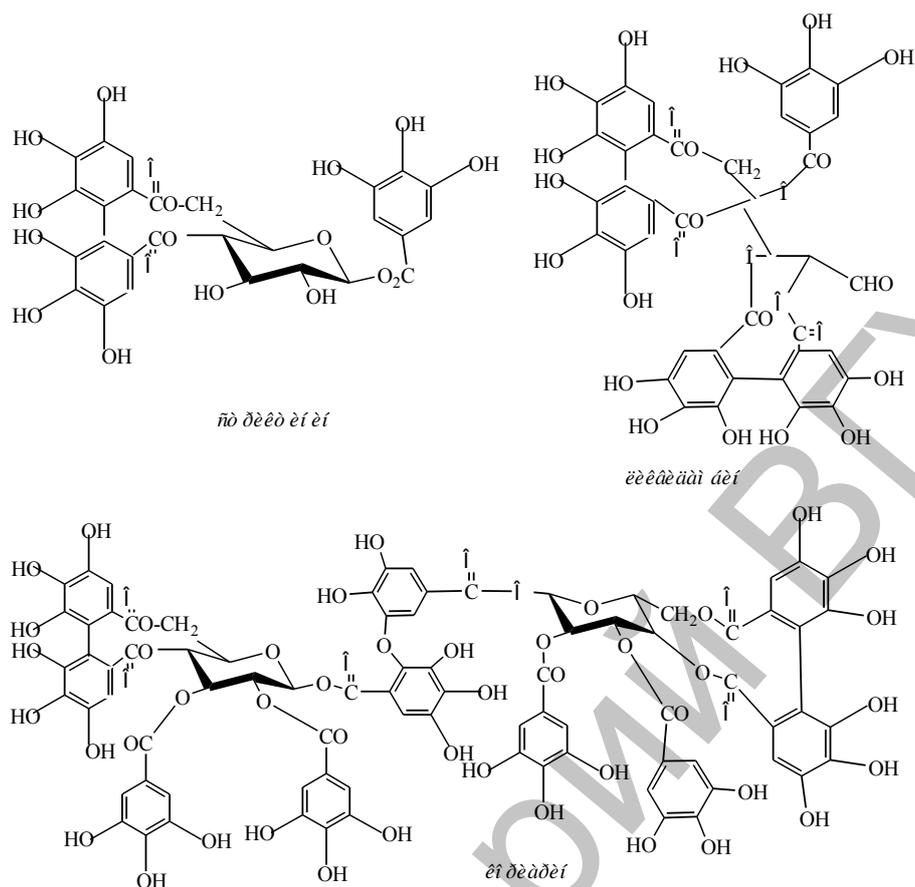


Рис. 1.85 Природные танины

Эллаготаннины, как и ранее упомянутые галлотаннины, обладают дубящей способностью и вяжущим вкусом. Это последнее свойство важно для растений, так как делает таннинсодержащие виды «невкусными» для потенциальных потребителей растительного корма. Антимутагенные и антиканцерогенные свойства эллаговой кислоты сохраняются и у танинов. Вероятно, все эллаготаннины в той или иной мере обладают противоопухолевым действием.

По данным Е. Бейт-Смита эллаговые дубильные вещества встречаются в 75 семействах двудольных растений. Основными их промышленными источниками служат желуди дуба, плоды терминалии, бобы цезальпинии, а также кора дуба и испанского каштана. Эллаговые дубильные вещества содержатся и в корке граната, желтый цвет которой с внутренней стороны объясняется отложением мельчайших кристалликов эллаговой кислоты.

1.9.1.3. Конденсированные дубильные вещества

Конденсированные дубильные вещества представляют собой главным образом олигомеры и полимеры катехиновой или флаван-3,4-диоловой природы. Структурно они могут рассматриваться как продукты конденсации флаван-3-олов, и в

частности (+)-катехина, (-)-эпикатехина, (+)-галлокатехина и (-)-эпигаллокатехина.

Многие конденсированные танины представляют собой олигомеры катехинов, соединенных связями C4-C6 и C4-C8. Их называют проантоцианидинами. Прямые и разветвленные цепи этих олигомеров состоят из 4–16 мономерных звеньев и имеют молекулярную массу 2000–5000 единиц. Представление об их химической структуре и номенклатуре можно получить из формул димера и тримера. Кроме процианидинов, имеются конденсированные танины, составленные из неодинаковых мономерных звеньев, соединенных углерод-углеродными связями других типов. Например, танин, включающий в свой состав флаван месквитол и образованный связями C5-C6 и C5-C8 олигомерные катехины называют еще флобатаннинами (рис. 1.86).

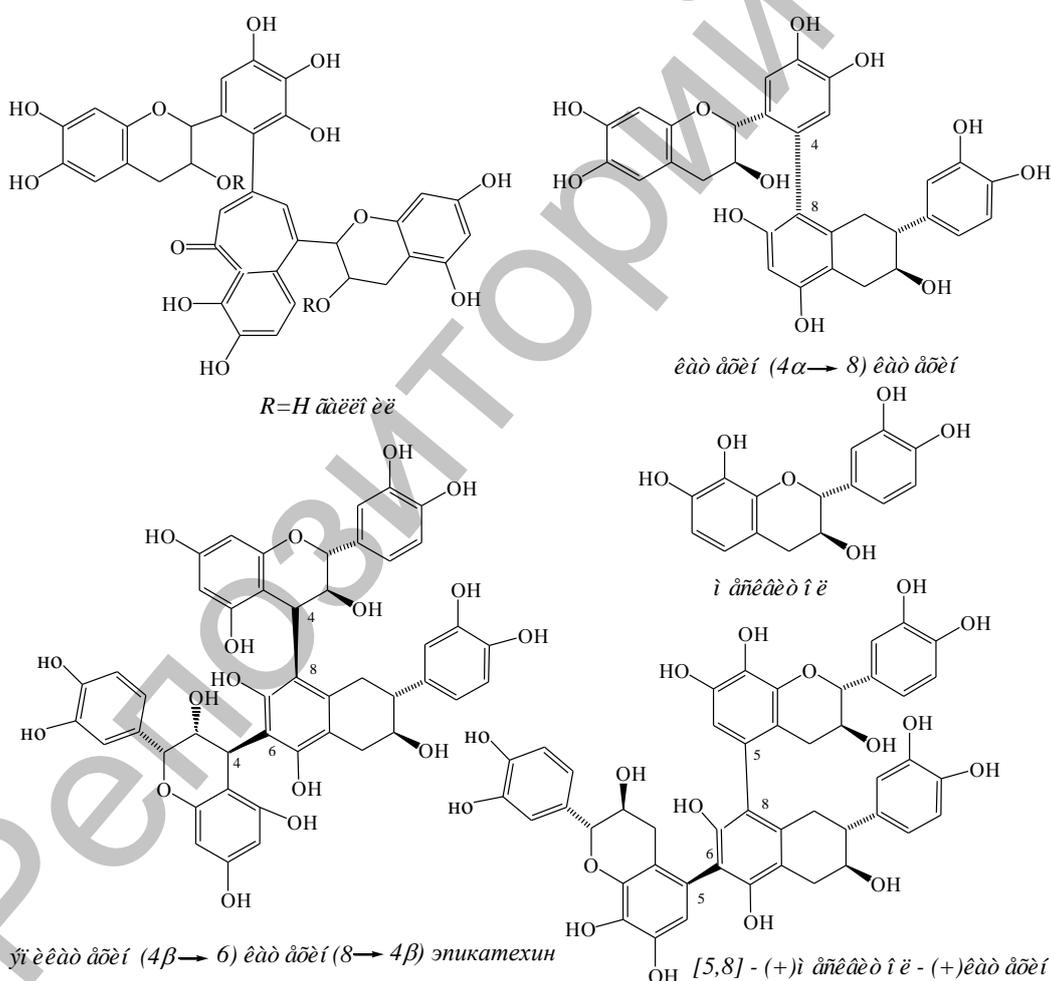


Рис. 1.86 - Структура димера и тримера проантоцианидина

Кроме углерод-углеродной связи между C-4 и C-8' атомами в молекулах проантоцианидинов встречается, хотя и более редко, дополнительная связь – C-O-C- между C-2 и C-7'-атомами.

Помимо процианидинов и продельфинидинов, а также смешанных процианидин-продельфинидиновых олигомеров, известно также небольшое количество конденсированных дубильных веществ, являющихся производными физетинидина и роби-нетинидина (т.е. 5-дезоксикатехина и 5-дезоксигаллокатехина).

Изучение молекулярной массы очищенных препаратов конденсированных дубильных веществ из листьев ряда бобовых растений показало, что эта величина составляет в среднем 7000–8000, хотя она колеблется в широких пределах (5000–28000). Изученные для этой цели дубильные вещества принадлежат к смешанному процианидин-продельфинидиновому типу.

1.9.2. Лигнины

Образование лигнинов свойственно всем сосудистым растениям. Еще сравнительно недавно считалось, что состав этих фенольных полимеров более или менее одинаков, и поэтому термин «лигнин» использовался в единственном числе. Однако позднее стало ясно, что несмотря на общее сходство в принципах строения, друг от друга могут отличаться не только лигнины разных растений, но и лигнины тканей одного и того же растения.

В филогенетическом аспекте принято считать, что появление лигнинов было связано, прежде всего, с возникновением наземной растительности. В отличие от водорослей наземным растениям необходима была более жесткая структура для того, чтобы противостоять ветру и иметь возможность устремляться вверх к солнечному свету. Кроме того, воду необходимо было транспортировать из почвы в надземные органы, а для этого требовалась специализированная ткань в виде жесткой ксилемы с ее трахеидами и сосудистыми элементами. Ни целлюлоза, ни гемицеллюлоза, ни пектины не могли обеспечить таких свойств. Задача была решена благодаря включению во вторичную клеточную стенку фенольного полимера лигнина. Именно лигнин (или лигнины) удовлетворил необходимым требованиям и создал возможность появления на Земле могучих древесных растений.

Лигнины представляют собой нерегулярные трехмерные полимеры фенольной природы. Их предшественниками служат оксикоричные спирты (пара-кумаровый, кониферилловый и синаповый). Под действием присутствующей в клеточных стенках связанной формы пероксидазы и генерируемой там же перекиси водорода оксикоричные спирты подвергаются окислению в соответствующие феноксильные радикалы. Последние уже неферментативно и поэтому неупорядоченно вовлекаются в процесс полимеризации. Вместе с лигнинами в клеточной стенке тесно переплетаются целлюлозные и гемицеллюлозные фибриллы.

Имеются данные, что лигнины связаны с углеводами β -глюкозидными или полуацетальными связями.

Клеточные стенки, например, древесины хвойных пород на 20–35% состоят из лигнина, на 40% – из целлюлозы и на 30% – из гемицеллюлозы.

Химия лигнинов весьма сложна и обычно вычленяется в самостоятельный раздел исследований. Условная схема строения лигнина приведена на рис. 1.87.

Сложность изучения строения лигнинов объясняется неоднородностью их структуры, нерастворимостью и невозможностью расчленения их на составляющие элементы без хотя бы частичного разрушения последних.

При гидролитической обработке смесью диоксан-вода (1:1) в автоклаве при 180°C, например, в древесине ели (*Picea fezoensis*) и бука (*Fagus crenata*) удалось выделить и идентифицировать 22 компонента. Среди них три арилглицерина, 14 димерных фенилпропаноидов, 4 тримера и 1 пентамер.

Способность синтезировать лигнин сохраняется в каллусных тканях и культивируемых клетках ряда растений (табак, морковь, явор, соя, жимолость и др.).

1.9.3. Меланины

Меланины растительного происхождения представляют собой наименее изученную группу природных полимерных фенольных соединений. Несколько лучше изучены меланины животных, где они ответственны за черную и коричневую окраску волос, перьев и ороговевших покровов насекомых, а также являются основой защитного пигмента (сепиомеланина) таких головоногих моллюсков, как осьминог и кальмар. Предшественниками животных меланинов служат тирозин и диоксифенилаланин, которые под воздействием ферментативного окисления (тирозидазы, фенолоксидаза) образуют последовательно продукты, приводящие к образованию 5,6-индолилхинона, который и является основной структурной единицей классического сепиомеланина – наиболее изученного пигмента защитных «чернил» каракатицы (рис. 1.88).

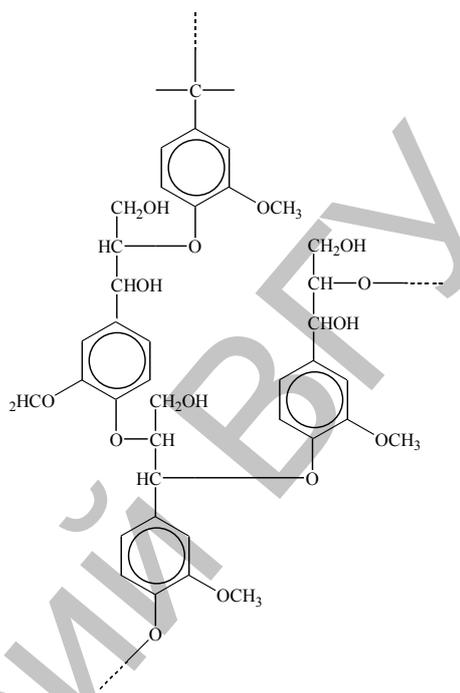


Рис. 1.87 - Структура лигнина

В результате последующей конденсации образуется длинноцепочечный полимер, состоящий из индолил-5,6-хиноновых единиц.

На самом деле все обстоит намного сложнее, поскольку цепочка полимера имеет многочислен-ные разветвления с

перекрестными связями и прочным соединением с белками. Характерной особенностью животных меланинов, называемых также эумеланинами, известны обладающие красной и красно-коричневой окраской феомеланины. Феомеланины ответственны за окраску волос и перьев. Помимо азота они содержат серу и образуются на основе ДОФА – хинона и цистеина.

Черные и черно-коричневые пигменты растительного и грибного происхождения называются алломеланинами (рис. 1.89). Присутствием алломеланинов объясняется, например, черная окраска семян подсолнечника, арбуза, конских бобов, ракичника, баптизии и ряда других растений. Алломеланины отличаются тем, что почти не содержат азота (или содержат лишь весьма малые его количества) и, следовательно, не могут быть производными диоксифенилаланина или 5,6-диоксииндола. При их щелочном расщеплении образуются, главным образом, пирокатехин, протокатеховая и салициловая кислоты.

Р. Эндрюс и Дж. Прайдхем изучали препараты алломеланинов бобов астрагала, баптизии, люпина, конских бобов и цветков. Предложена вероятная структура алломеланина, называемая иногда также пирокатехиновыми меланинами из-за высокого содержания в продуктах расщепления больших количеств пирокатехина и протокатеховой кислоты и небольшого количества 5,6-диоксииндола. Остается, однако, непонятным происхождение значительных количеств пирокатехина в алломеланине. Как известно, пирокатехин вообще редко обнаруживается в растениях.

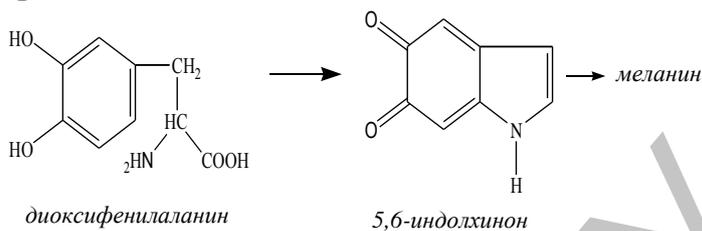


Рис. 1.88 Образование меланина

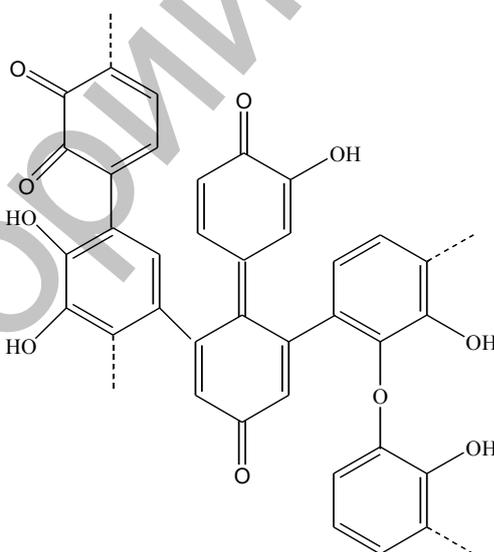


Рис. 1.89 - Гипотетическое строение алломеланина

1.10. Химические свойства флавоноидных соединений

Разнообразие ФС растительного происхождения не противоречит общности их химического строения и близости важнейших свойств. Наличие в молекулах фенолов одного или нескольких бензольных колец только расширяет их химические свойства.

Рассмотрим основные: гидроксילирование, метилирование, гликозилирование, ацилирование, комплексообразование с металлами, окисление, кислотнo-основные свойства – OH, таутомерия флавоноидов и ее разновидности.

1. Гидроксילирование (рис. 1.90). Введение гидроксильной группы в ароматическое ядро (ядра) меняет свойства и такое соединение уже называется фенолом. Осуществляется с помощью гидроксилаз: в качестве доноров водорода выступают обычно $\text{NADPH} + \text{H}^+$, NADH . Например, основным путем превращения транс-коричной кислоты служит ее пара-гидроксילирование, приводящее к образованию пара-оксикоричной (пара-кумариновой) кислоты. Реакция эта катализируется пара-гидроксилазой или 4-гидроксилазой транс-коричной кислоты (КФ 1.14.13.11).

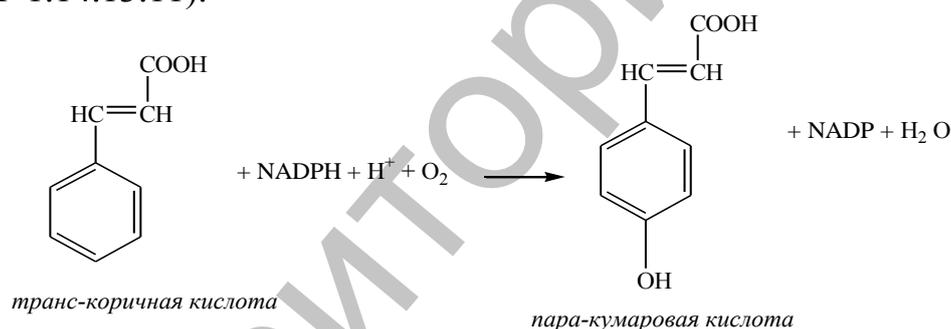


Рис. 1.90 - Реакция пара-гидроксирования транс-коричной кислоты

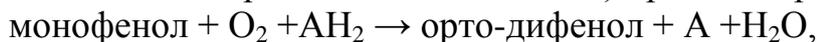
4-Гидроксилаза транс-коричной кислоты представляет собой типичную микросомальную монооксигеназу (оксигеназу со смешанной функцией), требующую для проявления активности присутствия НАДФН и молекулярного кислорода. 4-Гидроксилаза транс-коричной кислоты обладает высокой субстратной специфичностью.

Следующим этапом в биогенезе фенилпропаноидов является гидроксילирование пара-кумаровой кислоты в положение С-3, приводящее к образованию кофейной кислоты (рис. 1.91).

До недавнего времени считалось, что эта реакция осуществляется фенолоксидазой (КФ 1.10.3.1; орто-дифенол: O_2 – оксидоредуктаза).

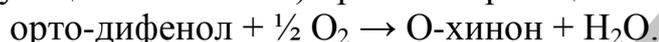
Фенолоксидаза представляет собой бифункциональный медьсодержащий фермент, катализирующий два типа реакций:

гидроксилирование и дегидрирование. В первом случае (монофенолоксидазная или крезолозная активность) протекает реакция:

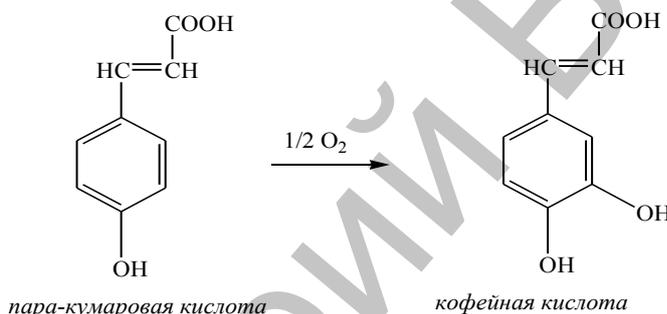


где восстановитель (АН₂) может быть представлен такими соединениями как НАДФН, НАДН, аскорбиновая кислота или тетрагидроптеридин.

Во втором случае (дифенолоксидазная или пирокатехилазная, хинонизирующая активность) протекает реакция:



Во всех известных случаях дифенилоксидазная активность фенолоксидазы значительно превышает монофенолоксидазную (гидроксилирующую), а у листьев табака и клубней батата монофенолоксидазная активность вообще не была обнаружена.



Очищенный

препарат фенолок-

сидазы из листьев листовой свеклы представлял собой мономерный белок с молекулярной массой 40 кДа. Он был локализован главным образом в ламеллах хлоропластов.

Гидроксилирующая пара-кумаровую кислоту фенолоксидаза в проростках листовой свеклы могла быть индуцирована краткосрочным освещением белым или красным светом, и для нее была характерной сравнительно низкая дегидрирующая (ДОФА – оксидазная) активность. Обычно соотношение гидроксилирующей и дегидрирующей активностей фенолоксидазы составляет 1:100. Количество гидроксильных групп в ароматической молекуле может быть разным: от одной (оксибензол и др.) до шести (некоторые флавоноиды).

2. Метилирование (алкилирование, метоксилирование) (рис. 1.92). Метилирование осуществляется с помощью S-аденозил-L-метионин-трансфераз. Благодаря наличию реакционно способных гидроксильных групп фенолы легко вступают в реакции алкилирования, образуя простые эфиры. Особенно часто встречаются в растениях метоксилированные флавоноиды; они могут содержать от 1-ой до 7-ми метоксильных групп, хотя чаще имеют 1–3 метоксигруппы. Следует отметить, что не все гидроксильные группы в одинаковой степени реагируют с метильной группой: наиболее часто встречаются метоксигруппы в положе-

нии C₃, реже в C₇ и C₄, еще реже в C₅ и только иногда в C₈. В растениях чаще всего присутствуют метоксилированные флавоны, флавонолы и антоцианы, значительно реже метоксилированные представители других классов флавоноидов. С-метилированные флавоны и флавонолы более редки, чем О-метилированные. Довольно обычны в растениях метоксилированные антоцианы, причем метоксигруппы обнаружены в C₇ и C₄-положениях. Алкилирование – С-СН₃; метоксилирование – О-СН₃

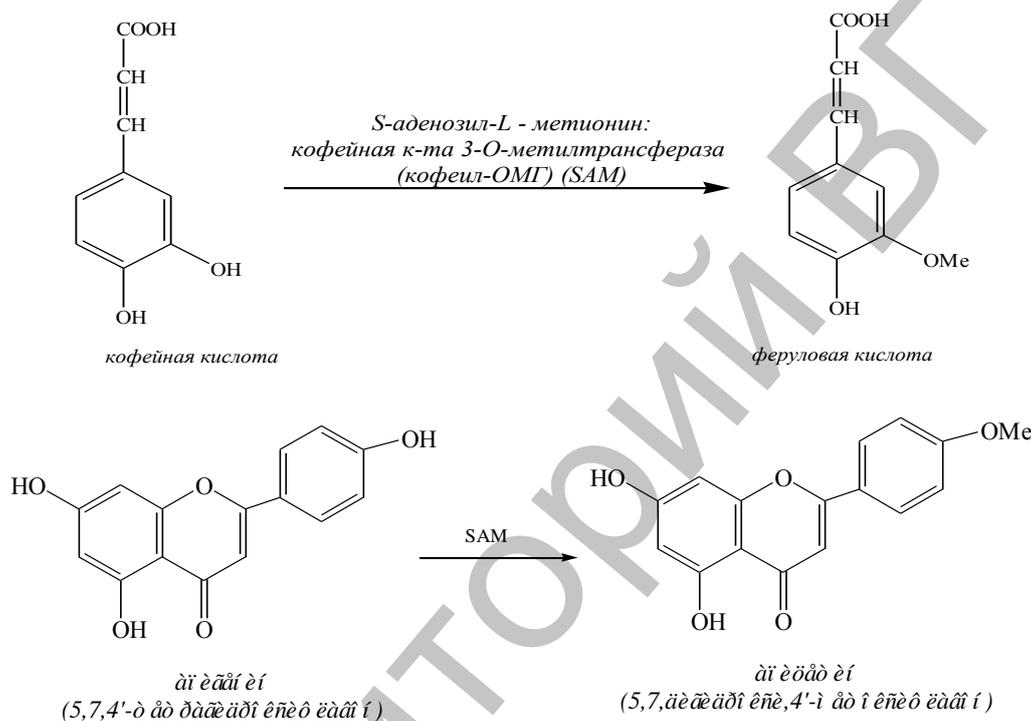


Рис. 1.92 - Метоксилирование флавоноидов

3. Гликозилирование фенольных соединений может быть двух типов: О-гликозилирование и С-гликозилирование.

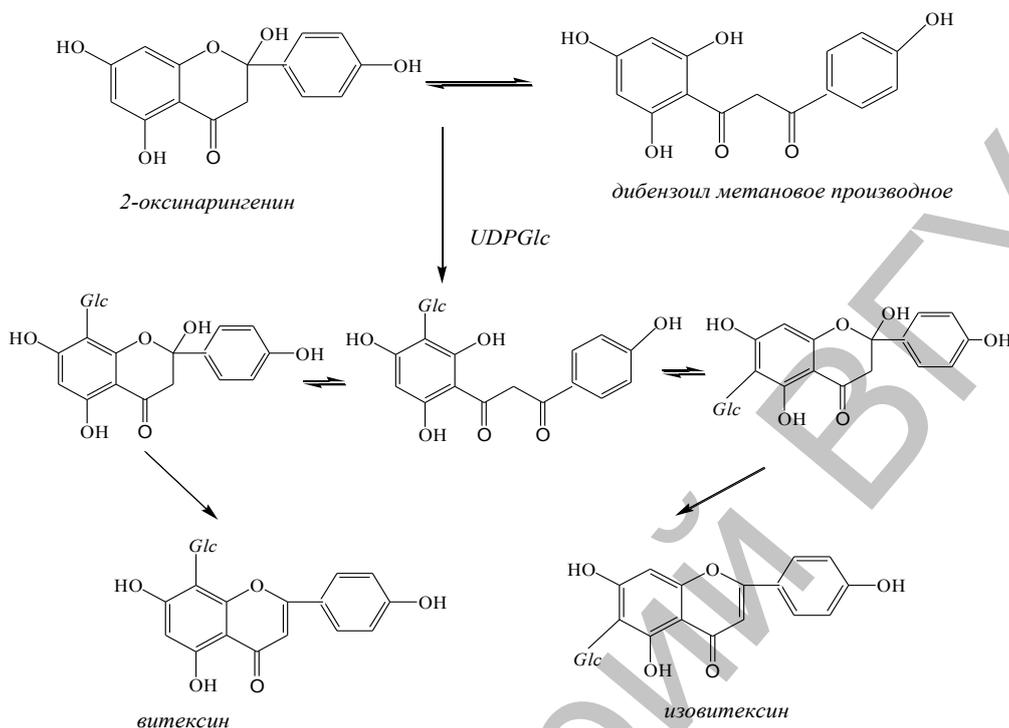
Флавоноидные гликозиды делят на две основные группы:

1. О-гликозиды, в которых сахара присоединены к агликону полуацетальной связью посредством атома кислорода.
2. С-гликозиды, где сахарная часть соединена с агликоном непосредственно через атом углерода, причем обычно в C₆ и C₈ положениях.

Разнообразие фенолов и особенно флавоноидов определяется особенностями сахарной части, т.е. видом сахаров, величиной их окисного цикла, конфигурацией аномерного атома углерода, порядком сочетаний сахаров, а также местом их присоединения к молекуле флавоноида.

О-гликозилирование осуществляется с помощью трансфераз – ферментов, у которых в качестве доноров гликозильных остатков используются все UDP-производные (рис. 1.93).

гликозилфермент называется UDP-глюкоза: 2-оксифлавонон-6 (или 8) – С-глюкозилтрансфераза.



Дей. 1.94 - *N-æðððî çèèððî ààí ðà*

При использовании нарингенина образуется 7-О-глюкозид нарингенина (прунин). В бесклеточном экстракте семядолей гречи синтезировалась смесь витексина и изовитексина при инкубировании с UDP-глюкозой и 2,5,7,4'-тетраоксифлавононом (2-оксинарингенином). Установили, что образование витексина и изовитексина в результате реакции С-гликозилирования объясняется промежуточным возникновением дибензоилметановых производных.

4. Ацилирование. В состав ацилированных гликозидов входят молекулы ароматических кислот, присоединенные посредством эфирной связи чаще всего к сахарной части или реже непосредственно к агликонам.



В гликозидах такого типа наиболее часты кислоты: паракумаровая, кофейная, феруловая, синаповая, причем первые три найдены в гликозидах флавонолов, и все четыре – в антоцианах. Кроме того, в качестве ацилирующей группы обнаружены также кислоты (малоновая, бензойная, р-оксibenзойная, протокатеховая, уксусная, пропионовая и некоторые другие). Ферменты называются малонил КоА: флавоноид-7-О-глюкозилмалонилтрансфераза – использует в качестве субстратов 7-О-гликозиды флавонолов и флавононов.

5. Комплексообразование с металлами. Флавоноиды очень легко образуют хелатные соединения с металлами: алюминием, кальцием, стронцием, цезием, свинцом, медью, молибденом и др. Особенно часто встречаются в растениях хелаты антоцианов с железом, алюминием и магнием, тем самым обеспечивают в сочетании с флавоноидами образование ярких окрасок цветов у растений. Нами обнаружена возможность образования комплексов у гликофлавонов с алюминием, кальцием и магнием как элементы, необходимые для стабилизации ионизированного состояния флавоноида при фенол-диеноновой таутомерии. Способность к комплексообразованию фенолов, особенно флавоноидов, применяется для изучения строения флавоноидов и в аналитической химии для определения некоторых элементов.

Фенольные соединения способны взаимодействовать с другими веществами. В растениях найдены сложные соединения флавоноидов с рядом природных полимеров: антоцианидины с лигнином, некоторые флавоноиды с полисахаридами, изопренилированные флавоноиды (11 халконов, 2 флаванона и 3 флавона).

Обнаружены бисульфитные производные флавоноидов. Таким образом, фенолы, имея реакционные функциональные группы, могут вступать в разнообразные взаимодействия.

6. Окисление. Из числа реакций, обусловленных активностью ОН-группы, наибольший интерес и практическую важность представляют, пожалуй, реакции окисления, которые имеют значение в химии и биохимии фенолов. Особенно легко вступают в реакции окисления фенолы с орто-, пара- и рядовым расположением ОН-групп. При их окислении обязательно возникают семихинонные радикалы и хиноны. Окисление идет, как правило, ступенчато, по так называемому одноэлектронному механизму (рис. 1.96). Это означает, что в процессе окисления (в силу обратимости этой реакции также и при восстановлении) фенолов, обязательным промежуточным продуктом реакции является радикал-молекула, содержащая неспаренный электрон (рис. 1.95).

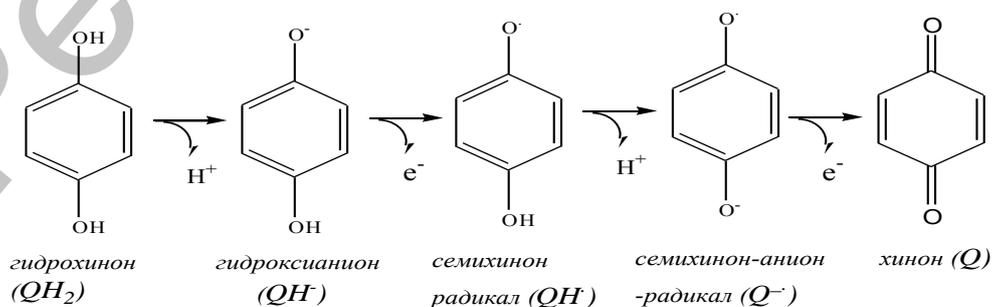


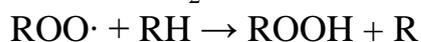
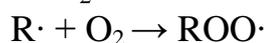
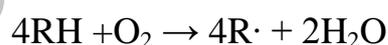
Рис. 1.95 - Схема ступенчатого окисления фенола по одноэлектронному механизму.

Радикалы образуются как при аутоокислении, так и при ферментативном окислении фенолов, причем образующиеся семихиноны и хиноны автокаталитически ускоряют (во всяком случае, при доступе кислорода) течение реакции. Рекомбинация радикалов может способствовать образованию димеров и полимеров (олигомеров).

Наряду с описанным окислением – по существу дегидрированием, в растениях осуществляется ферментативное прямое гидроксילирование фенолов, о чем говорилось ранее. По мере увеличения числа гидроксильных групп ФС становятся все более чувствительными к дальнейшему окислению и к реакциям, ведущим к разрыву бензольного кольца. Гидроксילирование и разрыв кольца – общий путь распада ароматических соединений *in vivo* с последующей перегруппировкой и синтезом новых органических структур.

Легко окисляясь, сами ФС в силу сопряженности окислительно-восстановительных реакций способствуют восстановлению других веществ в реакционной смеси, либо во всяком случае препятствуют их окислению. Такое действие ФС может быть охарактеризовано как восстановительное, или, точнее, как антиокислительное.

Объяснение механизма антиокислительного действия ФС, в частности производных галловой кислоты, может быть дано на основе представления об окислительно-восстановительной реакции как о ступенчатом свободнорадикальном самоускоряющемся процессе. Ниже приводится схема процесса окисления органических соединений молекулярным кислородом с учетом радикального механизма:



Образующиеся в ходе реакции свободные радикалы $R\cdot$ и $ROO\cdot$ являются активными распространителями процесса: они взаимодействуют с нейтральными молекулами и вовлекают их в реакцию. Количество активных продуктов более или менее быстро увеличивается, приводя, в конечном счете, к окислению всех способных окисляться молекул. Представления о лавинообразном цепном механизме процесса окисления (в данном случае – самоокисления молекулярным кислородом) позволяют утверждать, что эффективность вмешательства в этот процесс зависит не только от количества антиоксиданта, но и момента вмешательства. Чем раньше оно осуществится, тем легче при прочих рав-

ных условиях затормозить, блокировать этот процесс путем связывания, инактивации имеющихся активных продуктов, тем меньше потребуется антиоксиданта. Реакция радикала с нейтральной молекулой всегда приводит к образованию новой нейтральной молекулы и нового радикала: $R\cdot + R_1H \rightarrow RH + R_1\cdot$. Окислительный эффект достигается лишь тогда, когда образующийся в результате реакции радикал (R) фенольного ингибитора не продолжает цепи или, во всяком случае, обладает меньшей энергией окисления, чем исходный радикал.

При взаимодействии галловой кислоты, ее производных и некоторых других ФС с окислительными радикалами образуются семихинонные радикалы и ион-радикалы с относительно невысокой энергией окисления. В их присутствии интенсивность окисления падает, число активных продуктов медленно нарастает или остается на прежнем уровне, а весь процесс резко замедляется.

Практически все ФС, от простых до полимерных конденсированных фенолов, обладают антиокислительной активностью. Но при использовании ФС в качестве антиоксидантов в пищевой, легкой, парфюмерной, фармацевтической промышленности учитывается наряду с собственно антиокислительной активностью токсичность, растворимость в воде или жирах (в зависимости от области применения антиоксиданта), влияние на органолептические свойства пищевых продуктов и т.п.

Французский фармацевт Дешамп в 1843 г. впервые в качестве антиокислителя при консервации пищевых продуктов предложил использовать фармакологическое вещество. Он добавлял к топленому свиному салу бензойную кислоту. Простые фенолы в качестве антиоксидантов начали использовать в 1932–1935 гг. Это были гидрохинон, пирокатехин, гваякол, нафтол и др. Консервирующие свойства копильного дыма во многом зависят от присутствия в нем простых фенолов – гидрохинона, пирокатехина, 3- и 4-метил пирокатехина и особенно пиригаллола.

Широко в качестве пищевых антиоксидантов применяются эфиры галловой кислоты – метиловый, этиловый, пропиловый, бутиловый и додециловый. С их помощью удается значительно увеличить сроки хранения молока, свиного жира и других животных жиров, растительных масел, олеиновой, линолевой и других легко окисляющихся ненасыщенных жирных кислот. Эфиры галловой кислоты, наряду с другими фенольными антиоксидантами, нашли широкое применение в парфюмерной промышленности в качестве добавок к кремам, а также в фармацевтической промышленности с целью повышения стойкости к окислению витаминов и других препаратов. Заметной антиокислительной актив-

ностью обладают также многие соединения класса C₆-C₃-C₆. Это флавоноиды кверцетин, кверцетрин и рутин, использующиеся в качестве антиоксидантов масла и сала, тогда как гесперидин практически неактивен. Дегидрокверцетин эффективен как антиокислитель масла, сала и хлопкового масла.

Принцип ингибирования самопроизвольного и ферментативного окисления жиров и липидов с помощью фенольных антиоксидантов широко используется в природе. По-существу, все жиры, как растительные, так и животные, содержат в естественных условиях некоторое количество антиоксидантов, в первую очередь токоферолов, а также нафтохинонов – препаратов витамина К, каротиноидов, флавинов и т.п. Естественно поэтому, что рафинированные растительные масла, свиной смалец и т.п., лишённые этой природной защиты, оказываются особенно нестойкими при хранении и нуждаются в добавке искусственных антиоксидантов (например, пропилгаллата).

Недостаток биоантиоксидантов в мембранах клеток (убихиноны, токоферолы) ведет к пероксидации липидов, к ряду обменных нарушений, способствует, в частности, развитию атеросклероза. Присутствие антиоксидантов (3,4-дифенолов) стабилизирует кутикулу насекомых в естественных условиях.

Антиокислительные свойства растительных фенолов являются основой их взаимодействия с аскорбиновой кислотой. За антимикробный эффект, как и за антиокислительное действие, ответственны фенольные гидроксилы: ацелирование уменьшает, а метилирование устраняет оба эффекта. Не исключается, что в основе Р-витаминного действия лежит все тот же антиокислительный эффект.

7. Кислотно-основные свойства гидроксильных групп. Фенолы слабые кислоты. Кислотные свойства фенола объясняются электронным строением его молекулы (рис. 1.96).

Отрицательный I-эффект слабый и вызывает обеднение ядра электронной плотностью. Положительный М-эффект (р,π-сопряжение) сильный, что приводит к увеличению электронной плотности ядра, особенно в орто- и пара-положениях. Положительный М-эффект уменьшает электронную плотность на атоме кислорода гидроксильной группы, что увеличивает поляризацию связи О-Н и делает Н⁺ более подвижным, придает кислотные свойства. Сравним константы ионизации:

$$K_a \text{H}_2\text{O} = 1,8 \cdot 10^{-16}; \quad K_a \text{C}_6\text{H}_5\text{OH} = 1,3 \cdot 10^{-10}; \quad K_a \text{H}_2 \text{CO}_3 = 4,9 \cdot 10^{-7}; \\ K_a \text{CH}_3 \text{COOH} = 1,8 \cdot 10^{-5}; \quad K_a \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} = 10^{-18}$$

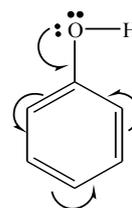
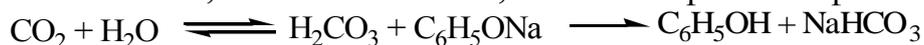


Рис. 1.96 - Строение молекулы фенола

Фенол – более слабая кислота, чем карбоновые кислоты. Угольная кислота, как более сильная, вытесняет фенол из фенолятов:



На кислотные свойства фенола оказывают влияние заместители, имеющиеся в ядре. Заместители II рода, т.е. электроноакцепторные, в орто- и пара-положениях по отношению к ОН-группе повышают кислотные свойства фенолов. Заместители I рода, т.е. электронодонорные, уменьшают кислотные свойства, т.е. дестабилизируют фенолят-ион. Заместители в мета-положении заметного влияния на кислотность фенола не оказывают.

За счет атомов водорода фенольных гидроксильных групп более или менее легко возникают внутри- и межмолекулярные водородные связи, количество и прочность которых оказывает немаловажное влияние на физико-химические свойства фенолов и на течение химических реакций. ВМС уменьшают реакционную способность ОН. В ряду простых фенолов (C_6) пирокатехин, резорцин, гидрохинон кислотные свойства будут уменьшаться несколько в меньшей степени, чем у трехатомных (флороглюцин, пирагаллол, рядовой -1,2,3-триоксибензол), у которых они незначительные. У флороглюцина наблюдаются таутомерные превращения.

В ряду бензойных кислот ($\text{C}_6\text{-C}_1$) кислотные свойства ОН возрастают у бензойной кислоты (рис. 1.97). Среди оксibenзойных кислот у орто-оксibenзойной кислоты кислотные свойства COOH -группы выражены сильнее, чем у бензойной кислоты ($K_a = 1,07 \cdot 10^{-3}$; $pK_a(\text{COOH}) = 2,97$). Определенное влияние на это оказывают водородные связи, приводящие к стабилизации карбоксилат-аниона и тем самым к усилению кислотных свойств.

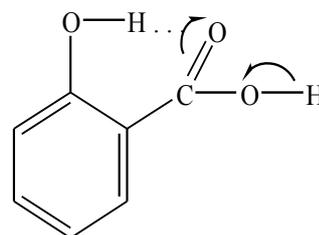


Рис. 1.97 - Ацетилсалициловая кислота

Фенолкарбоновые кислоты $\text{C}_6\text{-C}_3$ (рис. 1.98, 1.99)

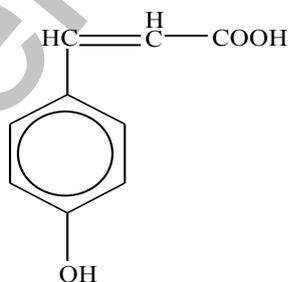


Рис. 1.98 - Пара-кумаровая (4-оксикоричная кислота)
 COOH (цис-форма) $pK_i=4,04$
 COOH (транс-форма) $pK_i=4,65$
 OH -группа $pK_i=9,23$

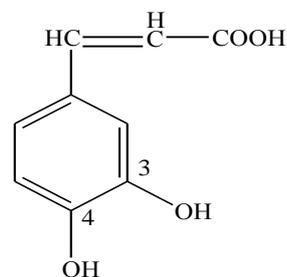


Рис. 1.99 - Кофейная (3,4-диоксикоричная кислота)
 COOH (цис-форма) $pK_i=4,00$
 COOH (транс-форма) $pK_i=4,56$
 3-OH -группа $pK_i=9,05$
 4-OH -группа $pK_i=11,02$

Кислотно-основные свойства флавоноидов. Как мы уже рассмотрели выше, в основе строения флавоноидов лежит дифенилпропановый скелет, образованный 15 атомами углерода, где ароматические группы соединены алифатическим трехуглеродным фрагментом. $C_6-C_3-C_6$ (рис. 1.100).

По степени окисленности алифатической части флавоноиды могут быть разбиты на подгруппы, среди которых наиболее восстановленными веществами являются катехины, а наиболее окисленными – флавонолы (рис. 1.101).

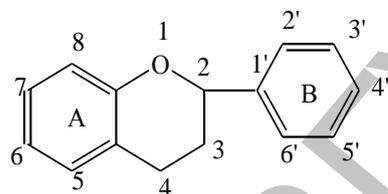
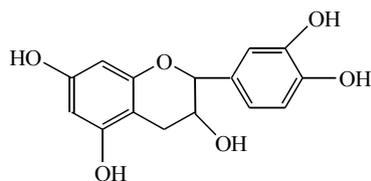


Рис. 1.100 - Дифенилпропановый скелет флавоноидов

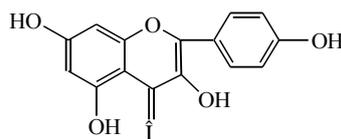
Количество ионогенных (фенольных) групп в молекулах различных представителей класса флавоноидов достигает 8–10 и в среднем составляет 3–4 группы на молекулу. Например, рассмотрим катехин, кемпферол, кверцетин, морин.

У катехина все гидроксильные группы способны к кислотной диссоциации (кроме спиртового гидроксила в положении – 3, при этом наиболее кислыми являются C_7 и C_4'). Флавонолы (кемпферол, кверцетин, морин) имеют группу с $pK=7,0-7,6$ и группу с $pK=10$. Эти константы характеризуют оксигруппы кольца А, строение которого одинаково для всех изученных соединений. Значение $pK=7,0-7,6$ относится к C_7 . Сравнительно высокую кислотность этой группы можно объяснить электронакцепторным индуцирующим влиянием (-I) оксигрупп, находящихся в мета-положении. Кроме того, заместитель, находящийся в пара-положении, проявляет эффект сопряжения (-Т), что также вызывает сдвиг pK в кислую сторону по сравнению с незамещенным фенолом ($pK_0=9,98$). ОН-группа в положении 5 имеет $pK=10$, что, с одной стороны, обусловлено электронодонорным эффектом (+I) заряженной оксигруппы в положении 7, а с другой стороны – формированием водородной связи с карбонильной группой в положении 4. 3-ОН кислотными свойствами не обладает.

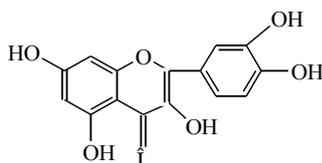
Т.о. увеличение степени окисленности трехуглеродного фрагмента флавоноидов приводит к повышению кислотности ОН-групп в кольцах А и В. Этот эффект, очевидно, связан с усилением электронакцепторных свойств алифатической части молекулы при окислении, и, с другой стороны, с увеличением таутомерного влияния трехуглеродного фрагмента, что облегчает стабилизацию анионов и тем самым способствует облегчению протонной диссоциации фенольных групп флавоноидов.



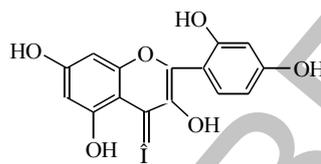
3,5,7,3',4'-пентаоксифлаван
(+)катехин
 $pK_5=11,3$
 $pK_7=9,15$
 $pK_4=9,4$



3,5,7,4'-пентаоксифлаво
(кемпферол)
 $pK_5=10,8$
 $pK_7=7,5$
 $pK_4=9,0$



3,5,7,3',4'-пентаоксифлавонол
(кверцетин)
 $pK_5=10,8$
 $pK_7=7,5$
 $pK_4=9,8$

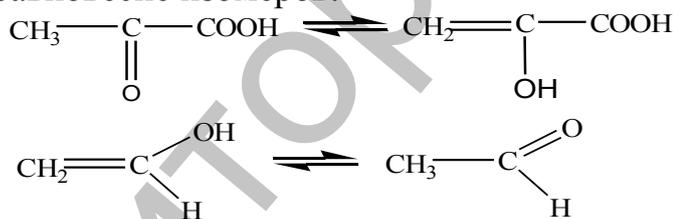


3,5,7,2',4'-пентаоксифлаво
(морин)
 $pK_5=10,8$
 $pK_7=7,5$
 $pK_4=8,0$

Дең.1.101 - Ы дѐи ади о еади і і еаи а даці і е по аи аи е і еепѐаі і і по е

8. Протонная таутомерия фенолов и ее разновидности

Таутомерное состояние органических веществ представляет подвижное равновесие изомеров:



Среди разнообразных видов таутомерных превращений (гомолитическое, гетеролитическое, кольчато-цепные и др.) наибольшее распространение имеет ионизационная таутомерия, которая бывает двух разновидностей: аниотропная и катиотропная, т.е. ее вид определяется природой мигрирующего атома или группы атомов в молекуле. В случае миграции протона ее называют протонной (катиотропная), когда же перемещается анион, то относят к разновидности аниотропии. Наиболее важной и изученной является прототропная таутомерия. Таутомерные вещества в этом случае проявляют свойства кислот или оснований и превращение изомеров протекает при участии среды, которая играет роль переносчика протонов. Частным случаем прототропии является кето-енольная таутомерия.

Таутомерные превращения фенолов относят к разновидности кето-енольной таутомерии, и для синтетических ФС хорошо исследованы, в то время как для природных веществ фенольной природы сведения весьма ограничены, а для многих флавоноидов вообще отсутствуют.

Таутомерия простых фенолов сопровождается нарушением ароматической системы связей и может быть двух видов: 1) фенол-диеноновая и 2) диенон-фенольная. Оба вида таутомерии имеют самостоятельное значение, поскольку, например, в первом случае происходит реакция фенола с каким-либо реагентом и приводит к образованию соединения, имеющего новый заместитель в углеродном кольце. Эта перегруппировка сводится, по существу, к перегруппировке ароматической системы связей. Обратный же процесс, т.е. переход гемзамещенных циклогексадиенонов в фенолы, как правило, протекает с перемещением заместителей в кольце и называется диенон-фенольной перегруппировкой.

Фенол-диеноновая перегруппировка осуществляется под влиянием ряда факторов, среди которых важная роль принадлежит структурным особенностям фенола. В случае одноядерного фенола наблюдается его существование в основном в фенольной форме. В ряду нафтолов и особенно для антрона уже обнаруживается устойчивое состояние кето-формы, которое удается выделить в свободном состоянии, и пентаацетон существует в основном в кето-форме. Из одноядерных одноатомных фенолов устойчивые хинолидные соединения получают у так называемых пространственно-затрудненных фенолов.

Весьма существенное значение для образования кетонной формы имеет количество гидроксильных групп в ядре или в бензольных ядрах, которые (ОН-группы) способствуют уменьшению разницы в энергиях стабилизации кетонных и енольных форм. Например, галловая кислота известна в таутомерной форме, но подобно другим 1,2,3-триолам она гидратирована, и химическая связь с двумя молекулами воды стабилизирует кетоформу (рис. 1.102). У флороглюцина и резорцина наблюдается также образование диенонового состояния, хотя этот процесс у флороглюцина протекает через дианион, который возникает в процессе его ионизации. Введение еще одной ОН-группы в ароматическое кольцо приводит к тому, что у 1,2,3,4 – тетраоксибензола появляется возможность существования, как в кетонной, так и енольной формах. Оба изомера в соответствующих условиях могут быть переведены друг в друга, однако, обратимого равновесия между ними нет. В этом случае на устойчивость кетонной формы кроме энергетических закономер-

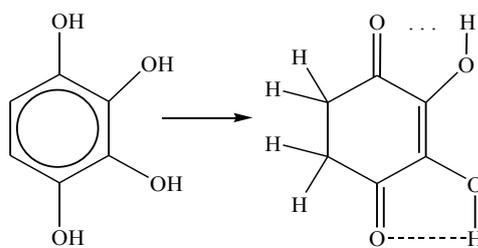
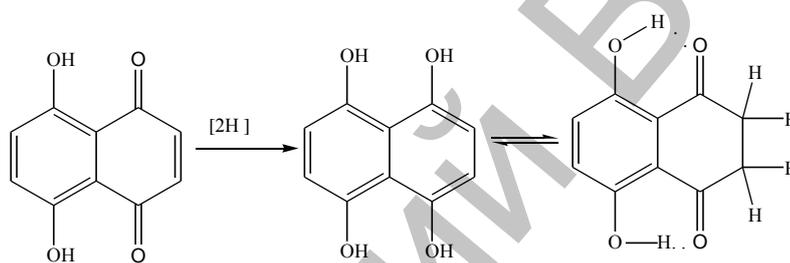


Рис. 1.102 - Устойчивое состояние кето-формы галловой кислоты, стабилизированное двумя молекулами воды.

ностей дополнительно влияют в.м.с, образующие благодаря удачному взаимному расположению гидроксильных и кетонных групп (рис. 102).

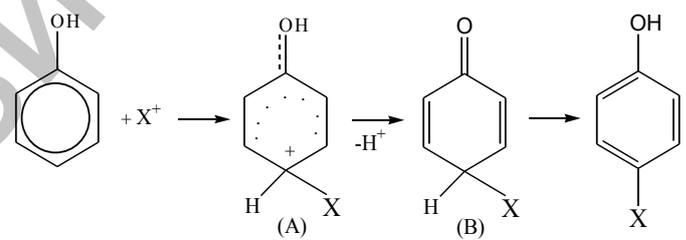
При переходе к полигидроксильным производным конденсированных углеводов все указанные выше закономерности проявляются более выражено. Так, 1,4,5,8-тетраоксиафталин (α -гидронафтазарин) при переходе в β -гидронафтазарин становится более устойчивой формой за счет образования водородных связей, которые дополнительно стабилизируют это состояние молекулы (рис. 1.103).

Большое значение для фенол-диеновой таутомерии имеет среда, в которой проводится реакция или выделяется диенон, которая способствует в большой степени отрыву атома водорода от фенольного гидроксила и связыванию в дальнейшем протона.

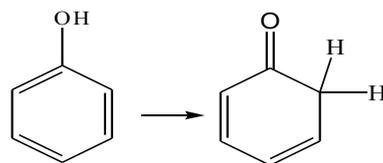


Дей. 1.103 - Άγγύδα έί έέ -άπό άά ί ί -άδύί ί ά ά άό ί ί άδέρ

Фенол-диеновая таутомерия схематично показана на рис. 1.104, 1.105. Таутомерия может происходить не только с пара-, но и орто-хинолидной системой связей. При реакциях электрофильного замещения фенолов образующийся бензониевый ион σ -комплекс (А) в отличие от σ -комплексов из других ароматических систем способен отщеплять H^+ от атома кислорода, приводя к промежуточному соединению (В). Промежуточное соединение В по сравнению с комплексом А более устойчиво, так как является нейтральной молекулой. Именно стадия образования нейтрального соединения В и является специфичной для реакций электрофильного замещения в ряду фенолов.



Дей. 1.104 - Όάί ί έ-άέάί ί ί άάύ ά άόό ί ί άδέρ (ί ά ά)



Дей. 1.105 - Όάί ί έ-άέάί ί ί άάύ ά άόό ί ί άδέρ (ί δδ ί)

Сведения об образовании кетонной формы из фенола природного происхождения весьма ограничены. Описана возможность возникновения кетонной формы из енола для 4,5 и 7-оксипроизводных кумарина, в то время как 6 и 8-оксипроизводные кумарина такой способностью не обладают. Формально кето-енольная таутомерия широко распространена у так называемых псевдооснований, представителями которых являются антоцианы, производные агликонов пеларгонидина, цианидина и дельфинидина. Эти соединения имеют несколько кислотных центров и, как следствие, их ангидридооснования не только мезомерны, но и прототропны.

Выявлено, что в водных растворах антоцианы (антоцианидины и антоцианины) присутствуют в виде равновесной смеси четырех форм (рис. 1.106).

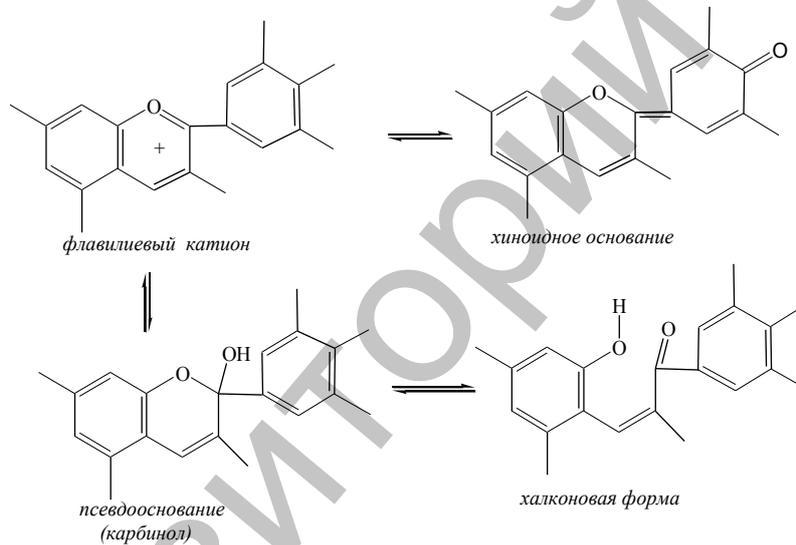


Рис. 1.106 - Четыре формы антоцианидина

Таким образом, для осуществления фенол-диеновой таутомерии синтетических фенолов необходимы следующие факторы:

1. Увеличение числа OH-групп в ароматическом ядре. В этом случае возможность таутомерии появляется в связи с тем, что энергия ароматического сопряжения должна компенсировать энергию енолизации уже не одной, а нескольких карбоксильных групп.

2. Образование фенолятных ионов. При равновесном превращении с участием фенолятного аниона нет необходимости затрачивать энергию на отрыв протона, что естественно, делает равновесную систему более лабильной. Кроме того, если учесть, что в распределении отрицательного заряда в фенольном ионе всегда принимает участие и ароматическое кольцо, то, очевидно, этот факт должен в значительной степени благоприятствовать образованию карбонильной формы.

Такие превращения С-гликофлавона происходят, по-видимому, в мембранах, где работает электронотранспортная цепь и создается градиент протонов. Поэтому проявление фенолдиеноновой таутомерии может быть своеобразным регуляторным механизмом некоторых окислительно-восстановительных реакций растительной клетки.

1.11. Пути биосинтеза фенольных соединений

Растения и микроорганизмы способны синтезировать большое количество разнообразных ароматических соединений, т.е. соединений, содержащих в своих молекулах одно или несколько бензольных ядер.

Для образования бензольного ядра используются два основных механизма:

1. Шикиматный путь – в котором исходными соединениями служат продукты углеводного метаболизма (фосфоенолпируват и эритрозо-4-фосфат);

2. Ацетатно-малонатный (поликетидный) путь, в котором в качестве исходных соединений используется ацетил-КоА и малонил-КоА.

По некоторым расчетам до 60% всей биомассы растений образуется с прохождением углерода по шикиматному пути.

1.11.1. Шикиматный путь

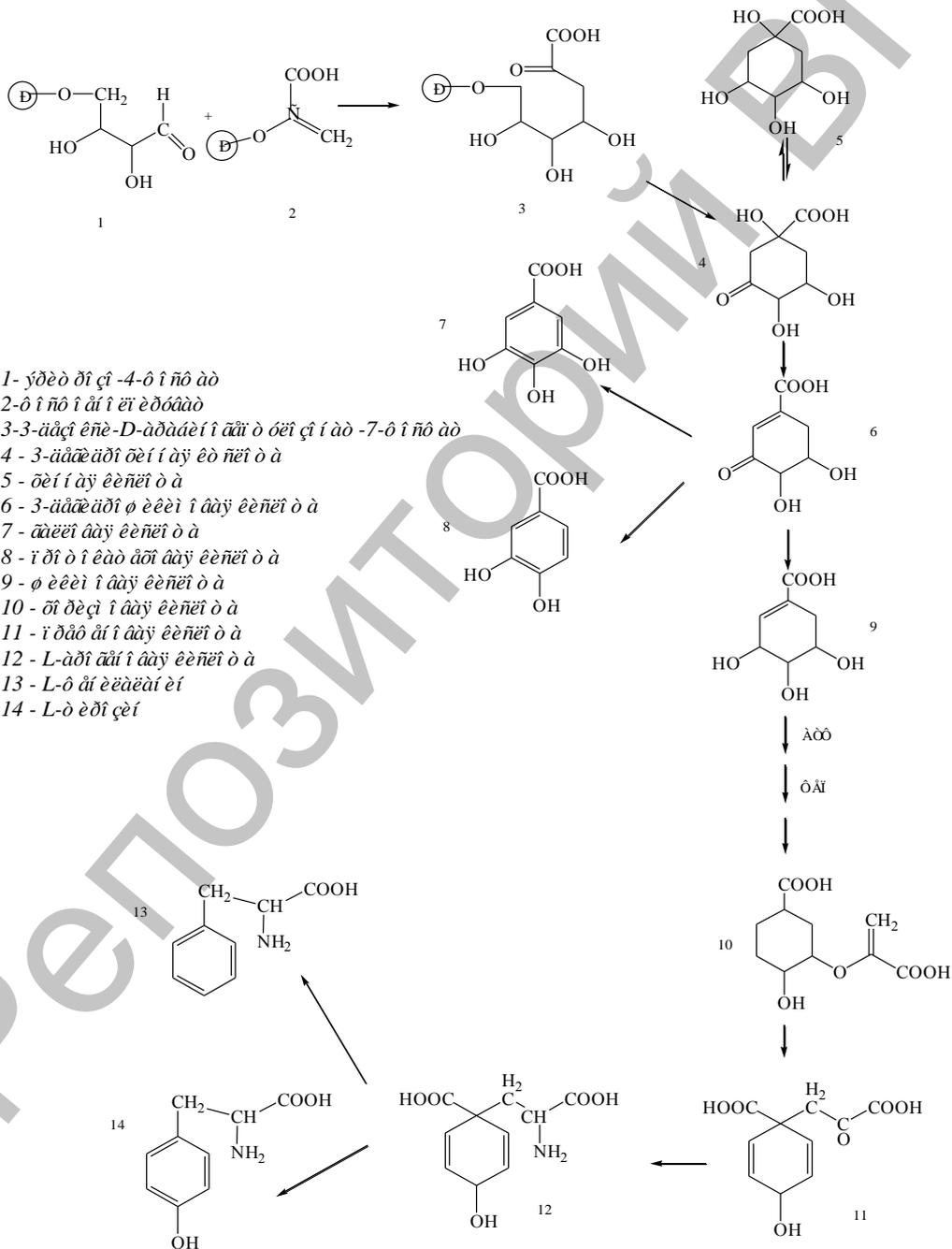
Шикиматный путь объединяет в себе образование фенольных соединений и образование ароматических аминокислот, а именно – L-фенилаланина, L-тирозина и L-триптофана. Как можно видеть из рис. 1.108 шикиматный путь начинается с конденсации фосфоенолпирувата и эритрозо-4-фосфата. Образовавшийся в результате такой конденсации 3-дезоксид-арабиногептулозонат-7-фосфат превращается в 3-дегидрохинную кислоту. Последняя далее дает начало либо хинной кислоте (на боковом ответвлении), либо 3-дегидрошикимовой кислоте. Из 3-дегидрошикимовой кислоты образуется шикимовая кислота, а также галловая и протокатеховая кислоты.

В результате последующего фосфорилирования шикимовой кислоты и присоединения еще одной молекулы фосфоенолпирувата происходит образование хоризмовой кислоты. Хоризмовая кислота затем вовлекается либо в образование L-триптофана (через промежуточное образование антраниловой кислоты; на схеме это ответвление шикиматного пути не показано), либо превращается в префеновую кислоту и далее в L-арогеновую кислоту.

L-арогеновая кислота в результате окислительного декарбоксилирования превращается в L-тирозин, а сопровождающаяся декарбоксилированием дегидратация L-арогеновой кислоты при-

водит к образованию L-фенилаланина. При дезаминировании L-фенилаланина под действием L-фенилаланинаммиак-лиазы образуется простейший представитель фенилпропаноидов, а именно транс-коричная кислота.

Сходным путем из L-тирозина образуется пара-оксикоричная (пара-кумаровая) кислота. Однако масштабы дезаминирования L-тирозина, как правило, гораздо меньше масштабов дезаминирования L-фенилаланина, поэтому именно L-фенилаланин является основным предшественником фенольных соединений.



Δεñ. 1.108 - ϐ έέέί δδ ί ύ έ ί όδ ύ

1.11.2. Биогенез фенолпропаноидов, оксибензойных кислот, кумаринов

Транс-коричная кислота при участии 4-гидроксилазы коричной кислоты далее превращается в пара-кумаровую кислоту, а орто-гидроксилирование пара-кумаровой кислоты приводит к образованию кофейной кислоты. Из кофейной кислоты затем образуются последовательно феруловая, 5-оксиферуловая и синаповая кислоты. На этом завершается формирование основных представителей фенолпропаноидного блока фенольных соединений (рис. 1.109).

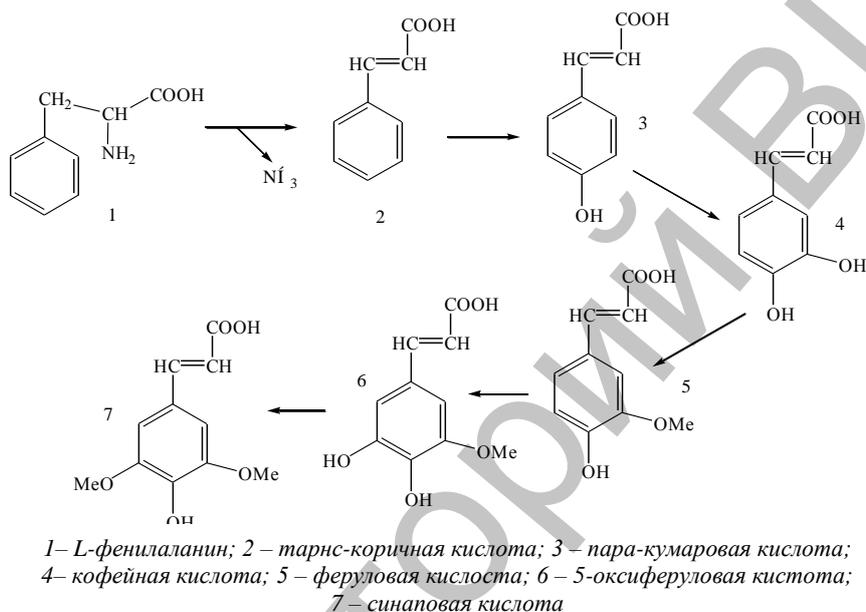


Рис. 1.109 Биогенез фенолпропаноидов

После активации при помощи образования эфиров с коферментом А при участии оксикоричной КоА лигазы (синоним паракумарил: КоА лигаза) оксикоричные кислоты подвергаются последующим превращениям. Основными из них являются следующие:

- 1) восстановление до оксикоричных спиртов – паракумарового, кониферилового и синапового, которые служат непосредственными предшественниками лигнинов;
- 2) β-окисление с образованием оксибензойных кислот и прежде всего пара-оксибензойной (предшественник пластохинонов) и бензойной (предшественник салициловой кислоты) (рис. 1.110).

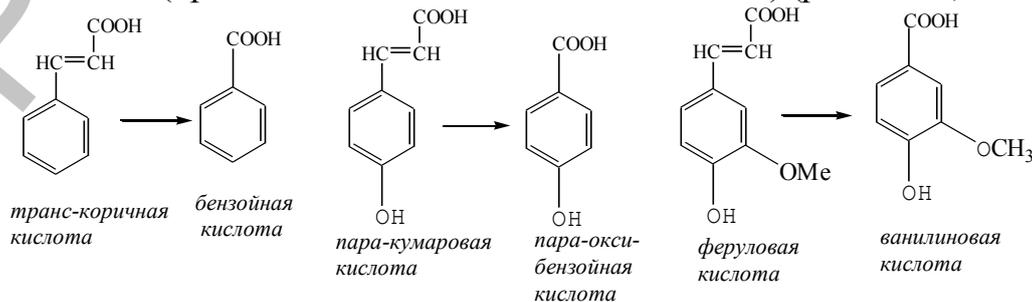


Рис. 1.110 - β-окисление оксикоричных кислот

3) образование разнообразных ацильных производных или сложных эфиров, наиболее широко распространенным и известным примером которых может служить хлорогеновая (5-О-кофеил-D-хинная) кислота;

4) образование гликозидов и сахарных эфиров оксикоричных кислот;

5) орто-гидроксилирование транс-коричной кислоты с образованием орто-кумаровой кислоты, которая служит предшественником семейства многочисленных кумаринов.

1.11.3. Биогенез кумаринов

Исходным предшественником в биогенезе большинства кумаринов является транс-коричная кислота. Если в случае оксикоричных кислот транс-коричная кислота на первом этапе подвергается пара-гидроксилированию, то для образования кумариновой структуры она должна быть, прежде всего, орто-гидроксилирована. При биосинтезе кумарина имеет место следующая последовательность реакций (рис. 1.111).

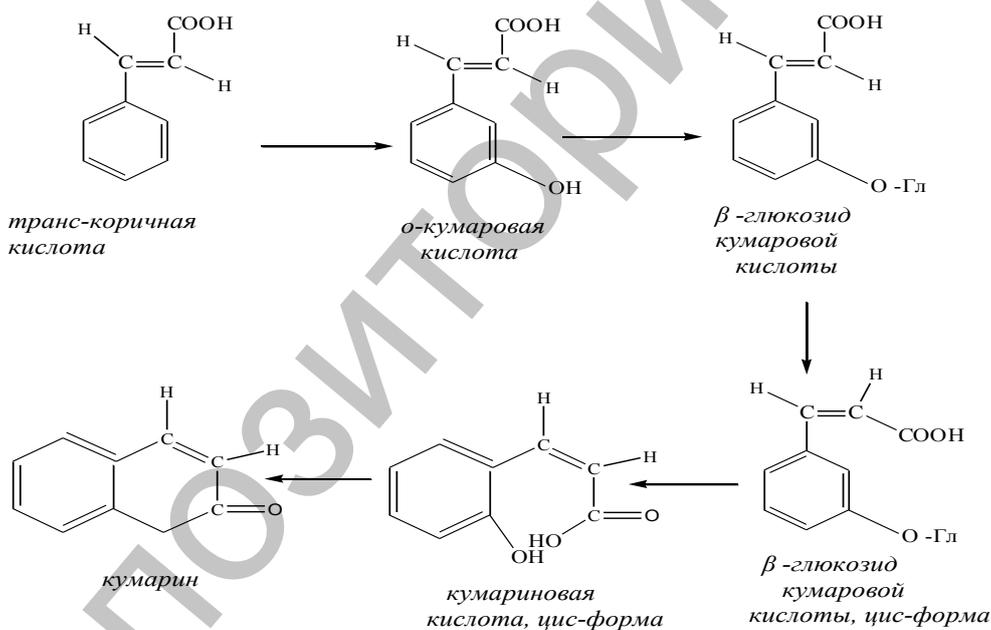


Рис. 1.111 - Абиогенез кумаринов

В этой схеме две стадии протекают коферментативно. Первая из них – это транс-цис-изомеризация глюкозида транс-о-кумаровой кислоты в глюкозид кумариновой кислоты (цис-форма), а вторая – спонтанная лактонизация кумариновой кислоты, приводящая к образованию кумарина. Аналогичным образом умбеллиферон (7-оксикумарин) образуется из пара-кумаровой кислоты через промежуточные стадии 2,4-диоксикоричной (умбелловой) кислоты и ее глюкозида, и скополетин из феруловой кислоты.

1.11.4. Биогенез флавоноидов

Биосинтез флавоноидов начинается с взаимодействия оксикоричной кислоты с тремя молекулами малонил-КоА при участии халконсинтазы, что в случае пара-кумарил-КоА приводит к образованию основного предшественника флавоноидов халкона халконарингенина (рис. 1.112).

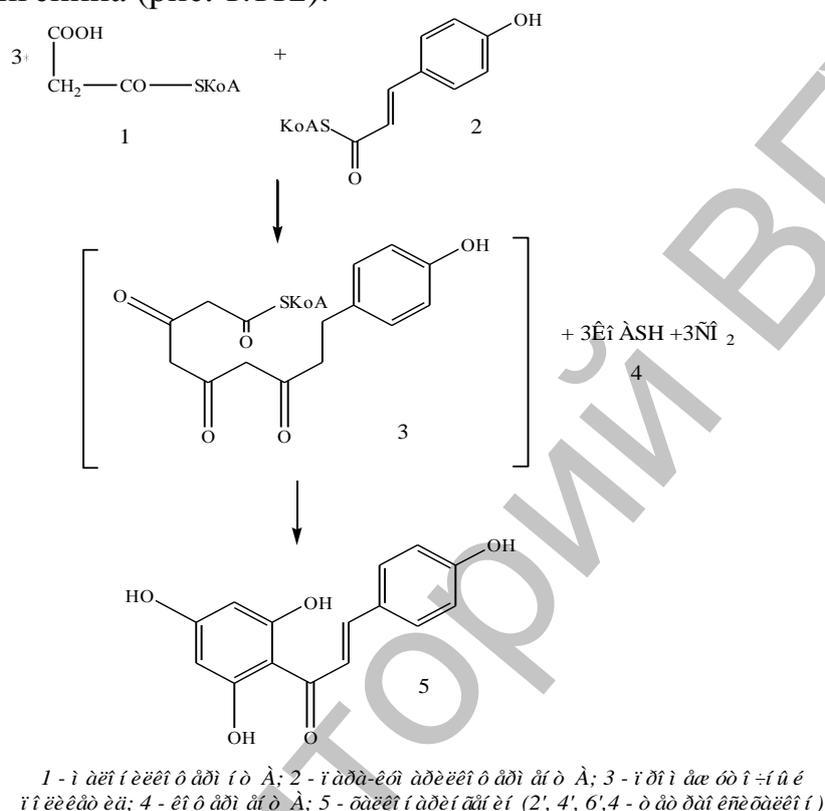


Рис. 1.112 Образование халкона

Халконарингенине (тетраоксихалкон) под действием халконфлаваноизомеразы превращается во флаванон нарингенин, который служит родоначальником почти всех других классов флавоноидов за исключением халконов и дигидрохалконов. Помимо пара-кумарил-КоА, субстратом халконсинтазы в ряде случаев мог служить кофеил-КоА. Однако он использовался в халконсинтазной реакции значительно менее эффективно (рис. 1.113).

Флавоноиды исключительно разнообразны по строению. Объясняется это тем, что они обычно присутствуют в тканях растений в виде моно-, ди-, три- и даже тетра-гликозидов, причем к сахарным фрагментам очень часто присоединяются ацильные остатки в виде оксикоричных, оксибензойных или иных органических кислот (уксусной, малоновой, щавелевой, янтарной и некоторых других). Из примерно 9000 известных к настоящему времени фенольных соединений более половины приходится на долю флавоноидов.

Помимо мономерных и олигомерных фенолтных соединений, в растениях образуются и полимерные их формы, такие, как лигнины, дубильные вещества и (сравнительно редко) меланины.

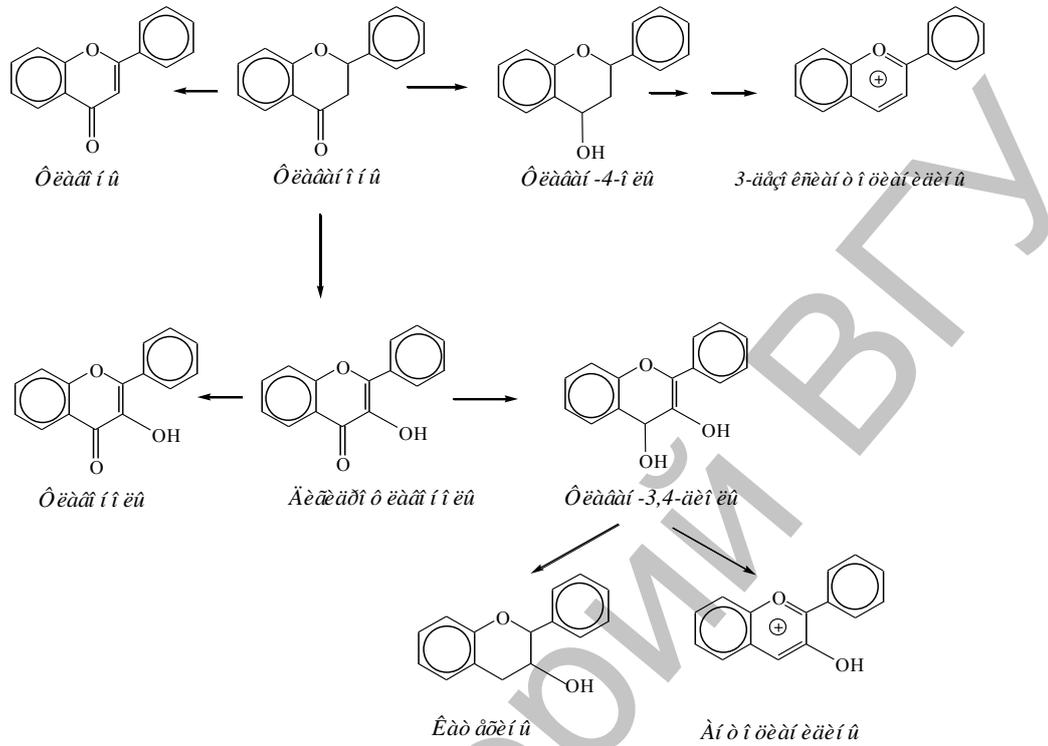


Рис. 1.113 Биогенез флавоноидов

В самом упрощенном виде биогенетическую природу большинства природных фенольных соединений можно представить в виде следующей схемы (рис. 1.114).

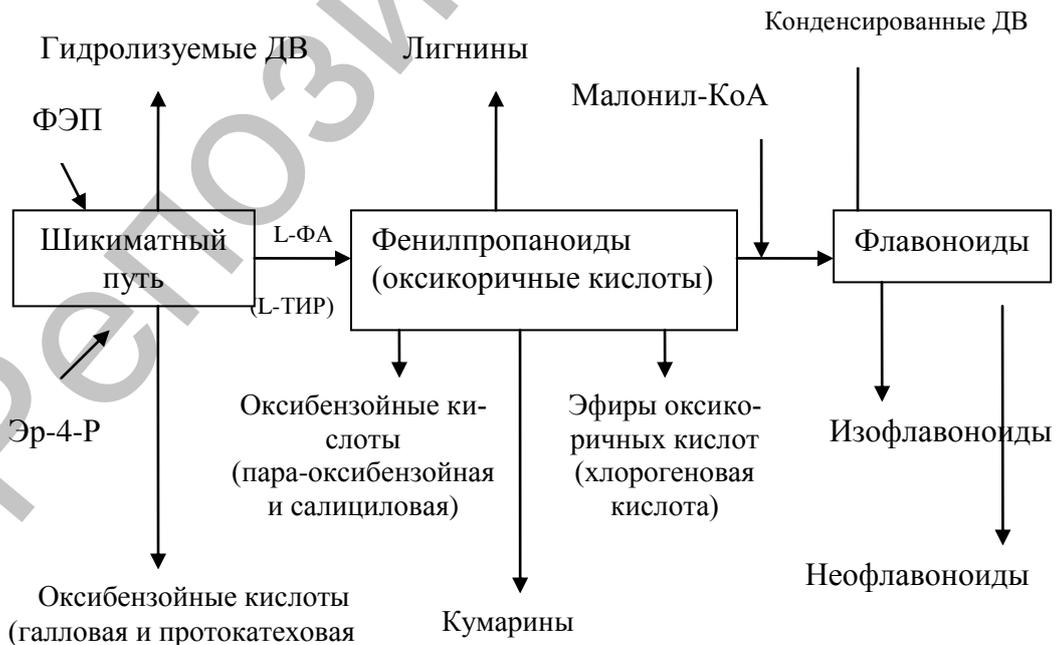


Рис. 1.114 Три основных блока в биосинтезе фенольных соединений

Здесь изображены три биосинтетических блока: шикиматный путь, блок фенилпропаноидов и флавоноидный блок. Каждый из этих блоков является источником тех или иных мономерных, олигомерных и полимерных фенольных соединений.

Так, помимо того, что шикиматным путем образуется основной предшественник для большинства фенольных соединений L-фенилаланин, на начальных этапах этого пути происходит образование галловой кислоты, которая служит предшественником олигомерных и полимерных галловых и эллаговых дубильных веществ (ДВ).

Разнообразие мономерных фенольных соединений фенилпропаноидного блока было рассмотрено выше. Полимерные фенольные соединения этого блока представлены лигнинами, образующимися на основе оксикоричных спиртов.

Мономерные соединения флавоноидного блока, помимо самих флавоноидов (производных 3-фенилхромана), включают разнообразные изофлавоноиды (производные 2-фенилхромана) и редко встречающиеся неофлавоноиды (производные 4-фенилхромана). Полимерные и олигомерные фенольные соединения этого блока представлены конденсированными дубильными веществами, которые образуются главным образом на основе катехинов и флаван-3,4-диолов.

Более глубокое и подробное освещение вопросов биогенеза стильбенов, нафтохинонов и других фенольных соединений приведено в литературе.

Глава 2. ТЕРПЕНОИДЫ (ИЗОПРЕНОИДЫ)

2.1. Общие сведения о терпеноидах и терпенах

Слово «терпен» произошло от немецкого *Terpentin* – скипидар, который впервые был получен из смолы терпентинового дерева. Скипидар почти целиком состоит из терпенов. Обычно термин терпены используется для обозначения соединений, содержащих целое число C_5 -единиц, независимо от того, присутствуют ли в их молекулах другие элементы, например, кислород. Терпеноиды – это соединения с различным числом углеродных атомов, которые, несомненно, произошли из C_5 -единиц. Вероятно, по численности индивидуальных терпенов и терпеноидов эта группа природных соединений превосходит любые другие группы растительных веществ (несколько десятков тысяч). Химически все терпены и терпеноиды можно рассматривать как производные основной разветвленной C_5 -единицы (рис. 2.1).

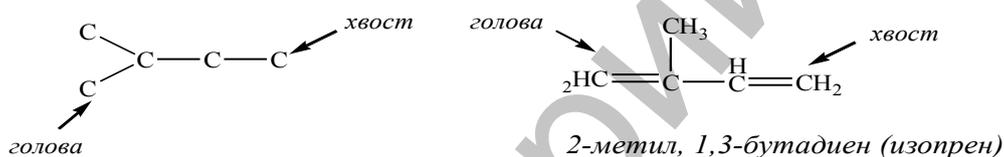


Рис. 2.1 - Атаи ед аді ай і

Терпены классифицируют, исходя из числа таких C_5 -единиц в молекуле:

- 1) гемитерпены (C_5 -ед.);
- 2) монотерпены (C_{10} -ед.);
- 3) сесквитерпены (C_{15} -ед.);
- 4) дитерпены (C_{20} -ед.);
- 5) сестертерпены (C_{25} -ед.);
- 6) тритерпены (C_{30} -ед.);
- 7) тетратерпены (C_{40} -ед.);
- 8) политерпены (от $\sim 7,5 \cdot 10^3$ до $\sim 3 \cdot 10^5$).

Иногда изопреноидный остаток изображается буквами *ip*. Так, фарнезол описывают символом *ipipip*, указывающим, что он формально построен из трех остатков *ip*, присоединенных «голова к хвосту».

Хотя присоединение «голова к хвосту» представляет собой наиболее распространенный способ связывания изопреновых единиц друг с другом, встречается также и присоединение «хвост к хвосту»; в этом случае используется обозначение *ipri*. Данный тип присоединения обнаружен в центре молекул три- и тетратерпенов. Сквален, например, который формально построен из двух остатков фарнезола, присоединенных «хвост к хвосту», обозначается *ipriipriipri*.

2.2. Характеристика отдельных представителей терпеноидов

2.2.1. Гемитерпены (C₅-ед.)

Изопрен имеет следующее строение (рис. 2.2.). Изопрен – летучая жидкость с приятным запахом. В испарениях человека обнаружено более 300 различных веществ; одним из основных компонентов этих веществ является изопрен, который образуется из молекул витамина А при его распаде.

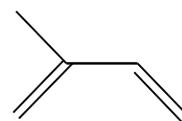
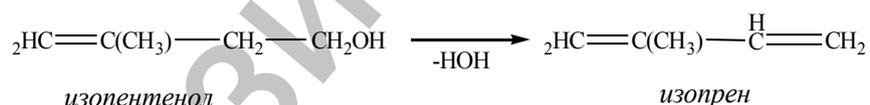


Рис. 2.2 - Изопрен

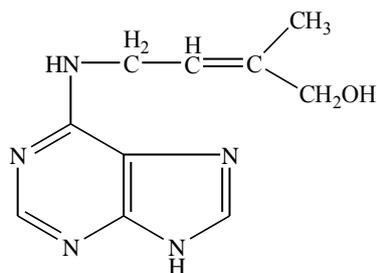
Гемитерпены представлены в растениях изопреном, который выделяется листьями некоторых древесных пород в чрезвычайно малых количествах, а также C₅-разветвленными спиртами – продуктами отщепления дифосфатной группы от изопентенолдифосфата и диметилаллилового спирта, вернее его дифосфата.

Изопрен образуется в хлоропластах листьев тополя при дефиците CO₂ в атмосфере. Это явление получило название «изопренового эффекта». Скорость образования изопрена в хлоропластах зависит от функционального состояния электронтранспортной цепи. Хотя прямые доказательства биосинтеза изопрена из промежуточных продуктов терпеноидного биосинтеза пока отсутствуют, можно представить, что непосредственным его предшественником является изопентенолдифосфат (ИПРР) или продукт его гидролиза – изопентенол, дегидратация которого приведет к образованию углеводорода – изопрена:

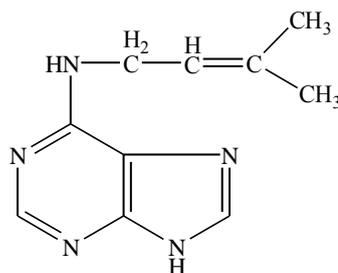


Для биосинтеза молекулы изопентенолдифосфата (ИПРР) из трех молекул ацетата требуется не менее 6 молекул АТФ и двух молекул NADPH+H⁺, поэтому образование изопрена из ИПРР – это процесс, требующий большой затраты энергии. По-видимому, при дефиците CO₂ в фотосинтезирующих тканях образуется избыток энергии (в виде АТФ и NADPH+H⁺), которая в нормальных условиях тратится на восстановление CO₂. Это и является причиной заметной стимуляции образования изопрена в листьях некоторых древесных растений.

В растениях найдены многочисленные «смешанные» гемитерпеноиды, связанные с нетерпеноидным компонентом. К ним относятся производные пуринов – цитокинины, например, зеатин в виде изопентеноладенина, который может находиться в клетке как в свободном, так и в связанном с т-РНК виде (рис. 2.3.)



изопентеноладенин (ИПА)
зеатин



диметилаллилладенин
(6-γ,γ-диметилаллил-аденин)

Дей. 2.3 - Æð ì èèí èí ù

Из кончиков корней кукурузы выделен фермент – т-РНК: изопентенолтрансфераза, которая катализировала реакцию пре-нирования т-РНК и других нуклеиновых кислот. Обнаружены т-РНК серина, фенилаланина, триптофана, лейцина, тирозина и триптофана с ИПА в составе. В растениях C₅-единица (изопреновый остаток) принимает прямое участие в построении некоторых алкалоидов и ароматических соединений, например, фуорохинолиновых алкалоидов, фуороизопентенилкумаринов и целого ряда других природных соединений. В их биосинтезе объединяются шикиматный, терпеноидный и поликетидный пути образования.

2.2.2. Монотерпеноиды (C₁₀-ед.)

Наряду с сесквитерпеноидами, широко распространены в высших растениях, где те и другие обычно присутствуют в качестве основных компонентов эфирных масел. Эти летучие соединения часто обладают сильным ароматом, благодаря чему они широко используются в парфюмерной и пищевой промышленности. В растениях (цветки, листья) монотерпеновые спирты иногда находятся в виде нелетучих гликозидов, которые, распадаясь, превращаются в летучие компоненты эфирного масла. Благодаря этому продлевается на все время цветения испускание аромата цветками розы, герани, мяты и другими эфиромасличными растениями. Наиболее богаты эфирными маслами растения из семейств *Labiatae*, *Pinaceae* и *Umbelliferae*.

Все монотерпены можно отнести к трем основным классам:

1. Ациклические монотерпены.
2. Циклогексаноидные МТ, которые, в свою очередь, делятся на:
 - а) моноциклические,
 - б) дициклические,
 - с) трициклические.
3. Циклопентаноидные МТ (производные иридана, например, логанин).

В составе эфирных масел чаще всего находят ациклические и циклогексаноидные МТ. Кроме МТ с так называемым «регулярным»

строением углеродного скелета (его можно разделить пополам на две изопреновые единицы), в растениях изредка встречаются нерегулярные МТ (артемизан, сантолинан, хризантеман, фенкан, изокамфан, тропан, лавандукан). Их углеродный скелет, по-видимому, формируется путем различных перегруппировок регулярного скелета.

1) Ациклические с двумя и тремя двойными связями. В эфирном масле розы присутствует большое количество гераниола (около 50–60%), цитронеллола (25–30%) и нерола (около 10%), которые входят в олеаптен (масло). Эфирное масло в лепестках розы, находится в виде железистых пятен сразу под кутикулой эпидермиса (рис. 2.4).

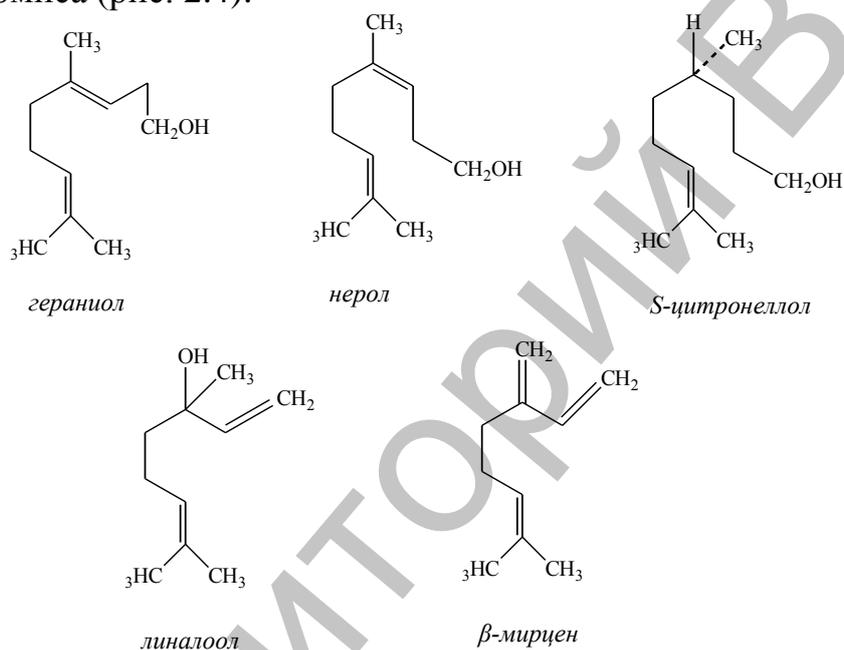


Рис. 2.4 - Структурные формулы гераниола, нерола, S-цитронеллола, линалоола и β-мирцена

Гераниол и нерол содержатся в нектаре цветков шиповника, а в эфирном масле герани ценное душистое вещество (S)-цитронеллол. В лавандовом масле присутствует изомер гераниола – линалоол и его ацетат. Оба терпеноида обладают приятным запахом ландыша (рис. 2.5).

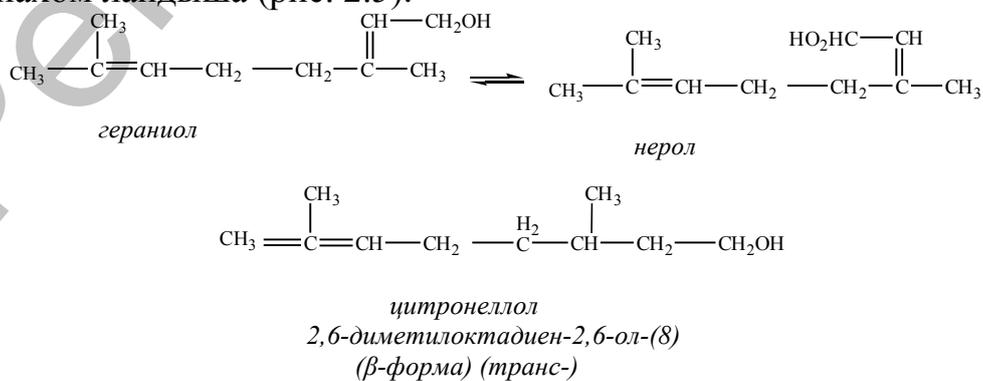


Рис. 2.5 - Структурные формулы гераниола, нерола и цитронеллола (β-форма) (транс-)

В масле хмеля обнаружены мирцен и оцимен, цис-, транс-изомеры с тремя двойными связями (рис. 2.6).

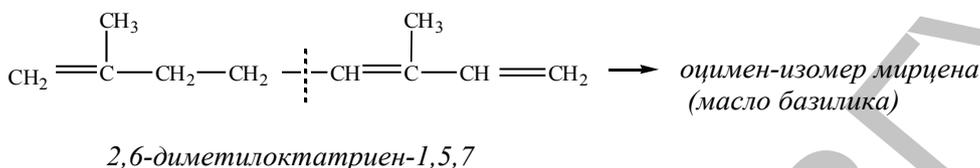
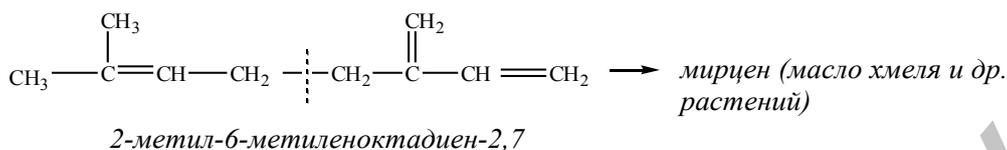


Рис. 2.6 - Структурные формулы мирцена и оцимена

Ациклические терпены и их кислородсодержащие производные легко превращаются в циклические (рис. 2.7).

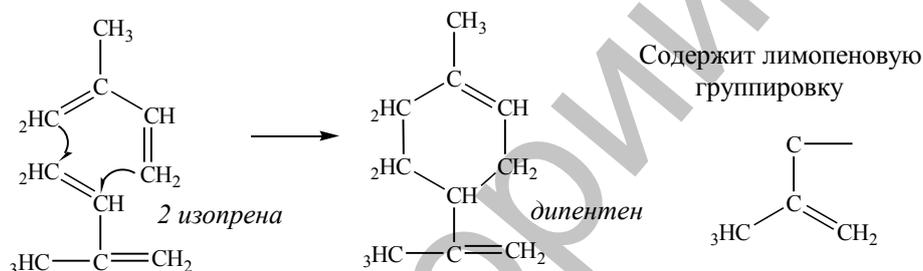


Рис. 2.7 - Циклизация 2-изопрена

Кроме соединений с двумя двойными связями существуют и другие. В природе найдены два ациклических терпена, обладающих тремя двойными связями в молекуле: мирцен в разных маслах, и в том числе в масле *Myrcia acris* и оцимен в листьях базилика (*Ocimum basilicum*) и других растениях (рис. 2.8). Мирцен, попадая с пищей в организм некоторых жуков-короедов (*Ips*, *Dendroctonus*), превращается в ипсенол (3-гидроксимирцен) и ипсдиенол, которые являются агрегационно-половыми феромонами.

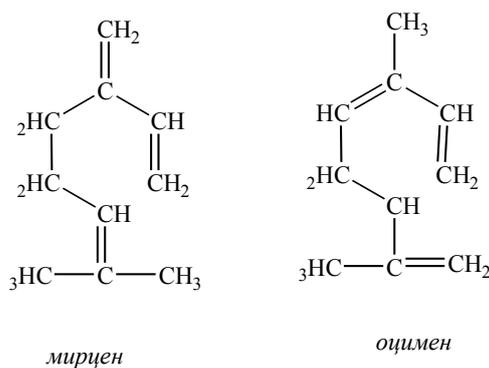
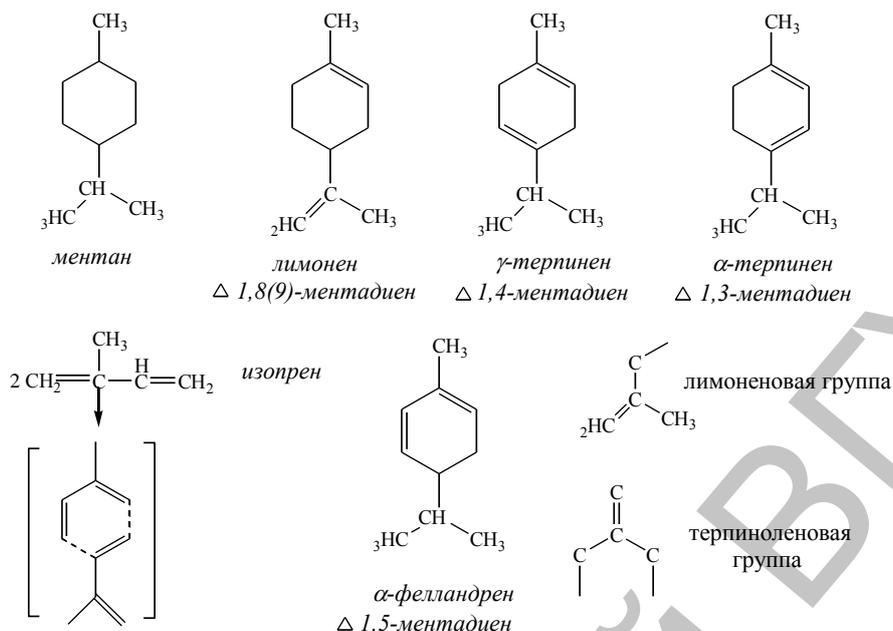


Рис. 2.8 - Структурные формулы мирцена и оцимена

2) Циклогексаноидные МТ.

а) Моноциклические терпены представляют собой циклические соединения с двумя двойными связями, преимущественно производные метилизопропилциклогексана (ментана: 1-метил, 4-изопропилгексан) (рис. 2.9).



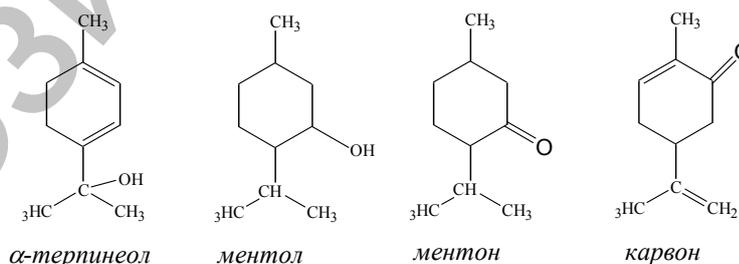
Дей. 2.9 - I di ecau ai u a i ad eedci i di i eodeei aelnai a

Двойные связи могут быть обе в кольце (тип терпинена) или одна из них может быть в кольце, а другая – в изопропильной группе (тип лимонена).

Эти углеводороды наиболее распространены в эфирных маслах лавандового масла, лимона. Кроме того, известны кислородпроизводные: спирты терпинеол, ментол; кетоны ментон, карвон (рис. 2.10).

Моноциклические терпеновые спирты часто образуют эфиры с разными кислотами жирного ряда: терпенилацетат, терпенилбутират и др.

Лимонен (\pm) наряду с пиненом относится к наиболее распространенным терпенам. Он выделен из масла апельсиновой и



Дей. 2.10 - Eelnei di ai di ecau ai u a i i i odee-e-anelo o ad i ai i a

лимонной коры, из бергамотового, тминного, сельдереевого масел и т.д., лимонен идентифицирован в масле игл ели и пихты, в масле русской мяты и в некоторых терпентиновых маслах. Оба изомера лимонена (\pm) имеют приятный запах лимона. В некоторых эфирных маслах (кориандровом) α -терпинен находится в смеси с γ -терпиненом, с небольшим количеством β -терпинена. Большое практическое использование имеют некоторые кислородсодержащие моноциклические терпены: карвон и ментол. Эти соединения входят в больших количествах в состав эфирных ма-

сел: карвон – в мяте колосовой (*Mentha viridis*); ментол – в мяте перечной (*Mentha piperita*). Мята колосовая близка к мяте перечной. Масло мяты колосовой – вкусовая добавка к жевательной резинке. Основой жевательной резинки раньше был чиклекоагулированный латекс дерева саподиллы (*Achras sapota*), но теперь в этих целях используют в основном синтетический сополимер с бутадиеном. Роль наружной оболочки жевательной резинки выполняет сплавленный сахар, прочно удерживаемый водородными связями до тех пор, пока эти связи не будут нарушены молекулами воды из слюны. Мята перечная в диком виде неизвестна. Это очень старое культурное растение, выведенное в XVII в. в Англии (отсюда другое название «английская мята»). Неоднократно показано, что смесь мирцена, лимонена, Δ -пирена, α - и β -пинена и α -фелландрена служит решающим фактором при выборе животными пищи.

б) Бициклические терпены наряду с алифатическими и моноциклическими терпенами обнаружены у многих растений, особенно их много у хвойных.

Бициклические терпены представляют собой соединения с двумя конденсированными неароматическими кольцами и одной этиленовой связью. У углеводов этой группы терпенов выделяются четыре типа соединений: 1) карена; 2) пинена; 3) сабинена; 4) камфена (рис. 2.11, 2.12). Эти четыре углеводорода, имеющие общую формулу $C_{10}H_{16}$, отличаются друг от друга по положению малого цикла («мостика»), у карена он снаружи между C_3 и C_4 ; у всех остальных он внутренний, между C_2 и C_4 – у пинена, C_1 и C_4 – у камфена и C_6 – C_4 – у сабинена. К типу сабинена относится также широко распространенный туйен, встречающийся в двух формах (α и β).

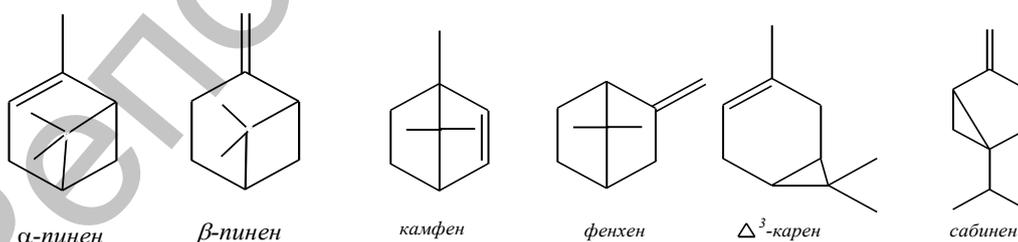


Рис. 2.11 Группа пинена (пинана)

Рис. 2.12 Группа камфена (камфана)

С терпенами тесно связана разработка перегонки веществ, которая была открыта в VIII столетии арабами для выделения из вина опьяняющего начала – алкоголя, так названного арабами. Этот перегон по представлению европейцев того времени содержал как бы дух вина; остаток же от перегонки называли флегмой.

в) К трициклическим гексаноидным терпенам относится терасанталол из *Santalum album* (рис. 2.13). К циклопентаноидным монотерпенам относится логанин, происходящий от ирида-на, обнаруженный в *Mayantes trifoliata* (рис. 2.14) будет рассмотрен в главе 4.

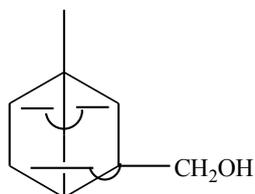


Рис. 2.13 - Тераданталола структура

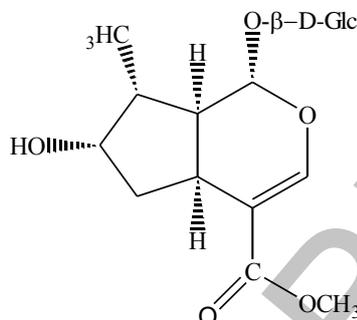


Рис. 2.14 - Логанина структура

2.2.3. Сесквитерпены (C_{15} -ед.)

Главным образом, представлены углеводородами состава $C_{15}H_{24}$ (реже $C_{15}H_{26}$ или $C_{15}H_{22}$) и их кислородсодержащими производными. Они широко распространены в эфирных маслах и соках растений и внешне имеют вид вязких масел, кипящих между $250^{\circ}C$ и $280^{\circ}C$. Подобно тому, как среди истинных терпенов имеются олефиновые (алифатические), моноциклические, бициклические и трициклические соединения, так и среди сесквитерпенов встречаются соединения с открытой цепью, а также с одной, двумя или тремя кольцевыми системами в молекуле, при этом известны а) моноциклические сесквитерпены с тремя двойными связями, б) бициклические сесквитерпены с двумя двойными связями и с) трициклические сесквитерпены с одной двойной связью.

1) Ациклические сесквитерпены. Важнейшим представителем является спирт-фарнезол $C_{15}H_{26}O$, находящийся во многих эфирных маслах, главным образом, в маслах цветов (ландышевом, липовом, масле иланг-иланг (мускуса), розовом, апельсиновом и т.д.). В разбавленном состоянии фарнезол имеет приятный запах ландыша. Изомером фарнезола является неролидол, встречающийся в перуанском бальзаме и нероловом масле.

Строение фарнезола аналогично строению гераниола, а строение неролидола – строению линалоола (рис. 2.15, 2.16).

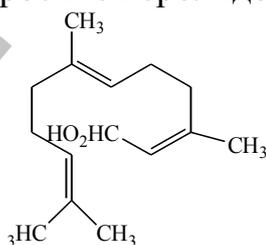


Рис. 2.15 - Фарнезола структура

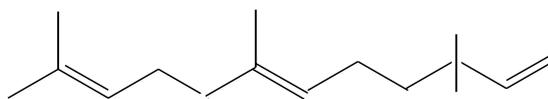


Рис. 2.16 - Неролидола структура

Опылители (например, пчелы-отшельники *Aculeane*, *Hymenoptera*) орхидей (вид *Orhys* и подобные, главным образом тропические виды) привлекаются к цветкам со значительного расстояния запахом, обусловленным сесквитерпеновыми производными, которые идентичны по структуре половым феромонам самок этих насекомых.

Спектр биологической активности простых алифатических сесквитерпеноидов весьма широк. Так, производное дегидрофарнезола, названное террестролом (X), и его пространственный изомер (XI) служат маркерами территории для самцов шмелей, а гомофарнезин (XIII) представляет собой маркер следа для муравьев (*Solenopsis invicta*) (рис. 2.17). Фарнезин (XII) и его геометрические изомеры – известные феромоны тревоги некоторых видов тлей.

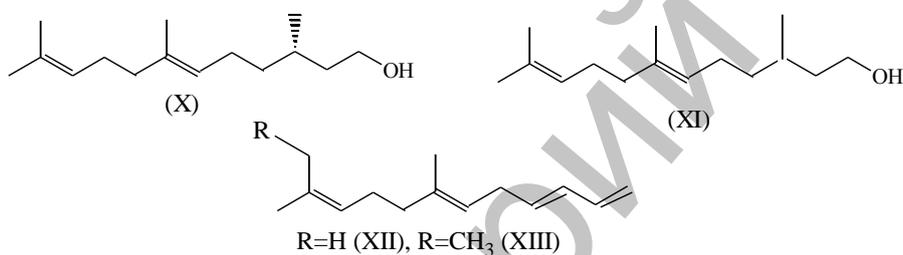


Рис. 2.17 - *Ἰσοδρόμοι δι' ἑ (Ἰ) ἐ πᾶσι τοῖς ἀδελφοῖς (XIII)*

α-Фарнезен, содержащийся в кожуре плодов яблок и груш является пищевым аттрактантом для бабочек *Laspeyresia pomonella*.

2) Моноциклические сесквитерпены. Важнейшим представителем этой подгруппы является бисаболен. Он был выделен из мира бисабола, из бергамотового и лимонного масел, а также игл ели и сосны. Цингиберен является главной составной частью имбирного масла *Zingiber officinale*, был найден и в маслах других родственных ботанических родов. Сиренин – половой аттрактант водяной плесени вида *Allomyces*, эволюционно примитивного организма. Бисаболен и цингиберен содержат три двойные связи и относятся к моноциклическим сесквитерпенам (рис. 2.18).

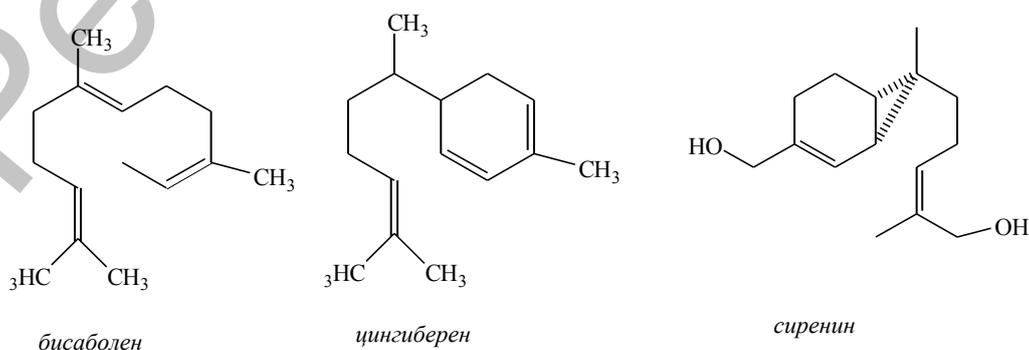


Рис. 2.18 - *Ἰσοδρόμοι δι' ἑ (Ἰ) ἐ πᾶσι τοῖς ἀδελφοῖς (XIII)*

К классу моноциклических сесквитерпенов принадлежит также абсцизовая кислота (АБК), которая наряду с ауксинами, цитокининами, гиббереллинами и brassinоидами является природным регулятором роста и развития растений. АБК представляет собой непредельную оксикислоту, в которой присутствует один хиральный центр – С-1'-атом, поэтому она может существовать в двух энантиомерных формах (рис. 2.19). В 1961 г. В. Лью и Х. Карнс из сухих зрелых коробочек хлопчатника выделили в кристаллическом виде вещество, ускоряющее опадение листьев, и назвали его абсцизином (от англ. *Abscission* – отделение, опадение). В подсолнечнике нашли 1'-О-β-D-глюкопиранозид АБК, могут также встречаться 7'-О-β-D-глюкопиранозид или (R)-7'-гидрокси АБК метиловый эфир и 8'-О-β-D-глюкопиранозид или (S)-8'-гидрокси АБК метиловый эфир.

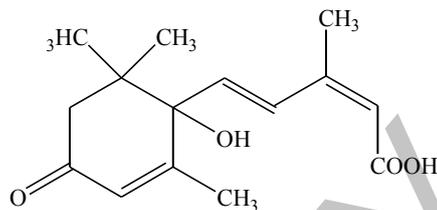


Рис. 2.19 - А (+)-S-АБК

3) Бициклические сесквитерпены весьма разнообразны. По форме скелета различают 5 групп:

а. Сесквитерпены с кадалиновым скелетом. Кадинен $C_{15}H_{24}$, широко распространенный в природе, был выделен впервые из масла *Piper cubeba* (Ява) (рис. 2.20).

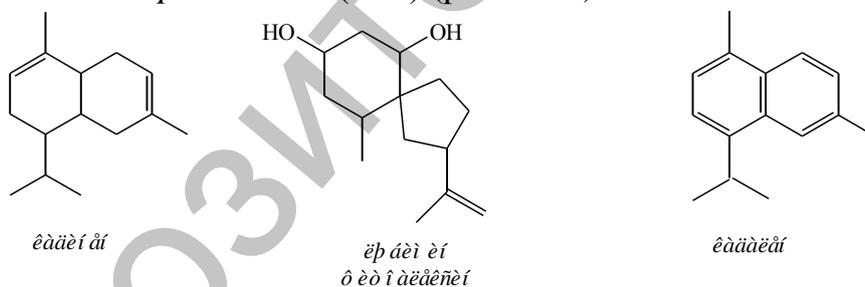


Рис. 2.20 - Кадинен и его производные

б. Сесквитерпены со скелетом зудалина. Селинен $C_{15}H_{24}$ был выделен из масла плодов сельдерея (*Apium graveolens*) (рис. 2.21). При дегидрировании серой получается производное нафталина, отличающееся от полученного из кадинена, а именно зудалин, или 1-метил-7-изопропилнафталин.

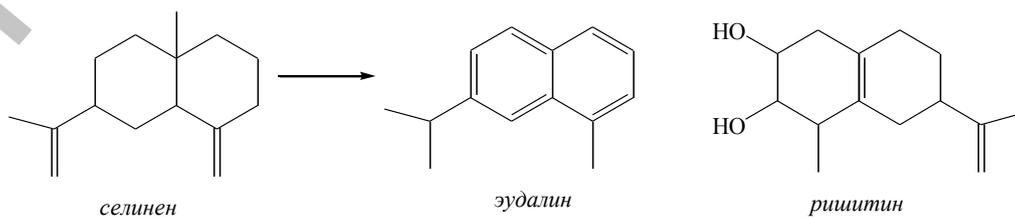


Рис. 2.21 - Селинен и его производные

Известные производные эудалина – эудесмол, выделенный из масла эвкалипта, сантонин ($C_{15}H_{18}O_3$), выделенный из листьев и незрелых семян *Semen contra*, нескольких родов полыни.

с. Сесквитерпеноиды со скелетом ветивазулена. Значение эфирного масла ветивера для парфюмерной промышленности обусловлено нали-

чием в нем сескви-терпеноидных би-циклических сте-реоизомерных кето-нов, называемых α - и β -ветивонами (рис. 2.22). Скелет

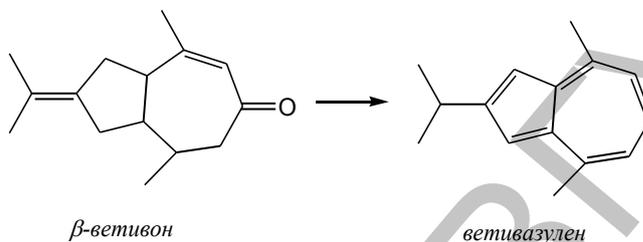


Рис. 2.22 - β -ветивон превращается в ветивазулен

молекулы содержит циклопентановое кольцо, конденсированное с циклогептановым кольцом.

d. Сесквитерпеноиды со скелетом S-гвайазулена. Гвайол – кристаллический спирт $C_{15}H_{26}O$, выделенный из масла древесины гваяка (*Bulnesia sarmienti*), дает в результате дегидрирования серой 1,4-диметил-7-изопропилазулен $C_{15}H_{18}$, синего цвета, называемый S-гвайазуленом (буква S означает дегидрирующий агент, так как при дегидрировании селеном получается изомерный фиолетовый азулен – Se-гвайазулен) (рис. 2.23). Подробно см. главу 4.

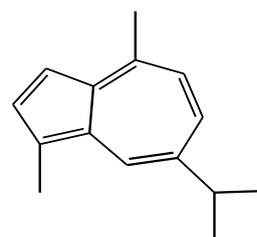


Рис. 2.23 - S-гвайазулен

е. Макроциклические сесквитерпеноиды. Кариофиллен, главная составная часть гвоздичного масла (*Eugenia caryophyllata*) и один из наиболее распространенных сесквитерпенов $C_{15}H_{24}$, содержит необычную циклическую систему, состоящую из четырехчленного цикла, конденсированного с девятичленным циклом (рис. 2.24).

Гумулен, главная составная часть сесквитерпеновой фракции хмельного масла и спутник кариофиллена в гвоздичном масле, представляет собой моноциклический углеводород с 11-членным циклом с таким же расположением боковых цепей, как в кариофиллене и фарнезоле. Гермакрен (он), ненасыщенный кетон, выделенный из масла *Geranium macrorhizum*, содержит кольцо из 10 атомов углерода (рис. 2.25). Тот же скелет встречается и в пиротразине – эпоксилактоне, найденном в цветах *Chrysanthemum cinerariifolium*.

2.2.4. Дитерпены (C₂₀-ед.)

К данной группе относятся многие биологически активные вещества, в том числе фитол – составная часть хлорофилла, фитогомоны класса гиббереллинов, некоторые природные ингибиторы роста растений (касбен, котиленины и др.), а также макроциклический спирт форбол и родственные ему вещества. Как известно, эфиры форбола регулируют активность таких жизненно важных ферментов животных тканей, как аденилатциклаза и протеинкиназа. Предполагают, что промотирующее рост опухолей действие эфиров форбола связано с этими свойствами. К дитерпенам относятся и атрактилозиды – ингибиторы ADP-транслокаторов в митохондриях. Основную часть смол хвойных и некоторых других растений составляют дитерпеновые (смоляные) кислоты, например, левопимаровая и абиетиновая кислоты. Число известных природных дитерпенов превышает 1000 штук, причем только гиббереллинов насчитывается около 116 соединений.

Среди веществ, относящихся к дитерпенам, в отличие от соединений класса тритерпенов, встречаются вещества с «нормальной» и энантиомерной стереохимической конфигурацией циклической системы, причем в одном и том же растении часто образуются бициклические и полициклические дитерпены обеих серий.

Это можно проиллюстрировать на примере каурена и энт-каурена, которые отличаются друг от друга сочленением колец А/В и С/Д (рис. 2.29). К группе энт-каурена относятся гиббереллины.

В группе ДТ встречаются и ациклические спирты, например, геранилгераниол и фитол, но большинство ДТ – это циклические соединения, содержащие от одного до четырех циклов в молекуле (форбол, гиббереллины).

Среди одноциклических обнаружены пероксиды. В растении *Artemisia alsinthium* установлена структура двух гомодитерпеновых пероксидов (рис. 2.30).

У ДТ широко распространены и макроциклические

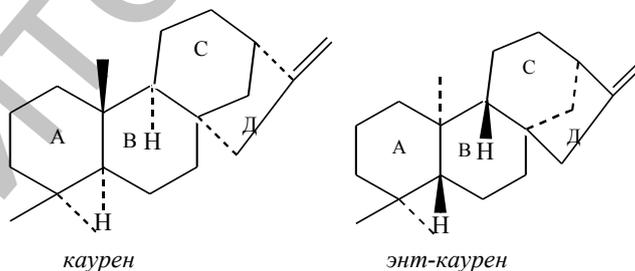


Рис. 2.29 - Структуры каурена и энт-каурена

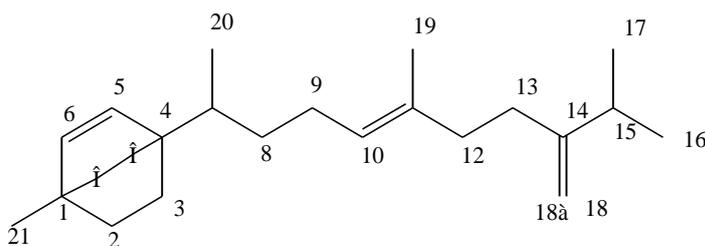


Рис. 2.30 - Структура гомодитерпенового пероксида

соединения с углеродным скелетом касбана, латирана, цембрана и др. (рис. 2.31).

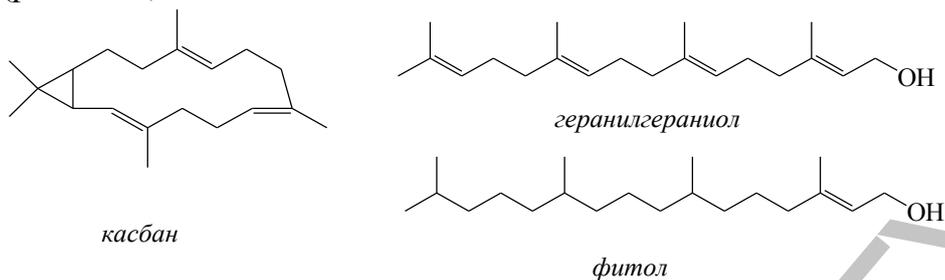


Рис. 2.31 - Структуры касбана, геранилгераниола и фитола

Геранилгераниолдифосфат – активированный спирт – является родоначальником всех ациклических и циклических ДТ. Чрезвычайно важно для растений участие ГГРП в биосинтезе хлорофиллов. Как известно, в состав хлорофиллов входит C_{20} – спирт-фитол с одной двойной связью в положении 2,3, который этирифицирует молекулу хлорофиллида. Фитильная боковая цепь обнаружена в составе некоторых пренилхинонов из растительных хлоропластов, например, в филлокиноне и α -токофероле. Присутствие фитола в составе хлорофилла позволяет считать его наиболее распространенным в биосфере терпеноидом.

Гиббереллины. В настоящее время обнаружено более 116 различных гиббереллинов кислой и нейтральной природы. В связи с большим количеством открытых гиббереллинов был введен шифр ГА или просто А с цифрой справа внизу – порядковым номером, который присваивается каждому новому соединению по мере открытия и идентификации. Гиббереллины представляют собой наиболее обширную и очень важную группу фитогормонов. Приоритет открытия принадлежит японским ученым. В начале нашего века японский фитопатолог Савада изучал болезнь риса бакане, характерным симптомом которой является чрезмерное (по сравнению со здоровыми растениями) вытягивание пораженных растений. Обнаружив в стеблях больных растений мицелий, этот исследователь в 1912 г. впервые высказал мысль о том, что стимуляция роста может быть связана с жизнедеятельностью фитопатогенного грибка – возбудителя болезни. Догадка Савады нашла блестящее подтверждение в работе Куросава, который в 1926 г. установил, что культуральная жидкость фитопатогенного гриба *Gibberella fujikuroi* содержит химическое вещество, способствующее сильному вытягиванию стеблей у растений. Т. Ябута (1938) выделил это вещество в кристаллическом виде и назвал его гиббереллином. В 1954 г. английский химик Б. Кросс расшифровал структуру гибберелловой кислоты, которая является тетрациклическим дитерпеноидом. Впоследствии из культуры

гриба *G. fujkuroi* и из высших растений был выделен ряд гиббереллинов, обозначаемых A₁, A₂, A₃, A₄, A₅, A₆ и т.д. (рис. 2.32).

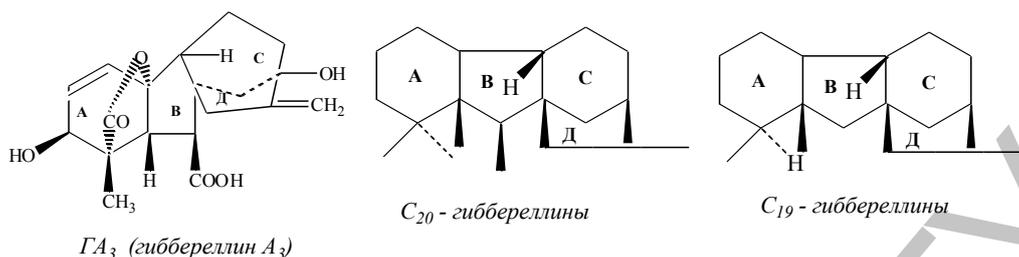


Рис. 2.32 - Структуры гиббереллинов

По количеству углеродных атомов в молекуле гиббереллины разделяются на две группы. Приблизительно половина из них сохраняет 20 углеродных атомов, что свойственно дитерпенам, и относится к C₂₀ – гиббереллинам. Другая половина потеряла один атом углерода своего биогенетического предшественника и относится к C₁₉ – гиббереллинам. С физиологической точки зрения гиббереллины – важная составная часть гормонального комплекса цветения растений – флоригена (гормональная теория онтогенеза М.Х. Чайлахяна).

Смолы, смоляные кислоты. Смолы – природные вещества растительного происхождения. Подобно эфирным маслам, представляют собой сложные смеси различных органических соединений, большей частью обладающих запахом. Наряду с эфирными маслами душистые смолы и бальзамы издавна использовались человеком в качестве благовоний. Обычно из растений смолы выделяются вместе с разными веществами – эфирными маслами, камедями, стеринами, иногда каучуком, дубильными веществами и другими природными соединениями. Смолы, даже освобожденные от сопутствующих веществ и примесей (собственно смолы), остаются по-прежнему сложной смесью высокомолекулярных веществ. В состав собственно смол входят три группы специфических соединений.

1. Резены. Эти соединения являются углеводородами дитерпенового типа, например, пимарадиен в смолах хвойных. В химическом отношении резены очень стойкие вещества: выдерживают действие щелочей и кислот, даже крепких. В некоторых смолах резены могут составлять 70% (янтарь) и даже 95% (смола некоторых видов молочая). Резены представляют бедные кислородом вещества.

2. Резинолы, или смоляные спирты, обладают одной или несколькими гидроксильными группами. Смоляные спирты находятся в смолах в свободном состоянии, но иногда встречаются в форме эфиров. Спиртами в смолах являются как дитерпеновые

ний, открытых совсем недавно (1974–1985 гг.). Карботрициклическая структура офиоболинов близка структуре фузикокоцинов и котиленинов. Среди сестертерпенов известны и ациклические природные соединения, например, геранилфарнезол.

Фузикокоцины – это макроциклические гликозилированные дитерпены, продуцируемые некоторыми видами фитопатогенных грибов. Например, мицелий гриба *Fusicoccum amygdali* выделяет вещество, которое поражает деревья миндаля и персика. Фузикокоцин вызывает увядание и обезвоживание побегов, от чего деревья погибают или поражаются в значительной степени (рис. 2.35).

Недавно в початках кукурузы было обнаружено соединение, сходное с фузикокоцинами по биологической активности и масс-спектру. Фузикокоцины по своему биологическому действию являются регуляторами роста растений. Они стимулируют растяжение клеток, вызывают усиление устьичной и кутикулярной транспирации, ускоряют прораствание семян. У ряда растительных тканей бывают более активными, чем ауксин.

2.2.6. Тритерпены (C₃₀-ед.).

Интересен алифатический тритерпен – *скавален*, родственный трициклическим стероидам (рис. 2.36). Стереохимические аспекты двухступенчатого превращения фарнезил-ФФ в скавален изучались под руководством Корнфорта. Эти работы были удостоены Нобелевской премии.

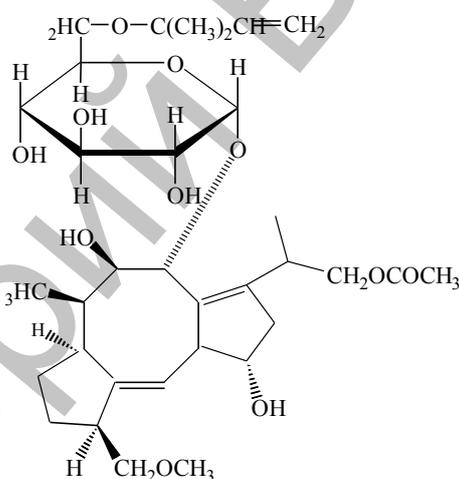


Рис. 2.35 - Фузикокоцин

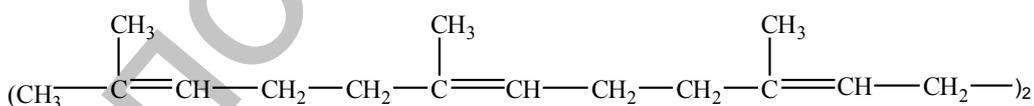


Рис. 2.36 - Скавален

Биосинтез скавалена обнаружен в фотосинтезирующей растительной ткани с бесклеточной системой, выделенной из культуры ткани куманики в этилированных листьях фасоли, проростках гороха, дрожжах. Скавален найден в печени акулы. В растениях из скавалена образуются фитостерины, а у животных – холестерин.

Наряду с алициклическими тритерпенами в настоящее время известны многочисленные группы циклических тритерпеноидов. Главные группы тритерпеноидов представляют собой тетрациклические производные, происходящие от родоначальных уг-

леводородов: ланостана, циклоартана, даммарана, эуфана, а также пентациклические соединения, происходящие из урсана, олеанана, лупана и гопана (рис. 2.37, 2.38).

Нумерация углеродного скелета ланостана показана в формуле, углеродные атомы 28 и 29 зарезервированы для дополнительных атомов углерода, которые в растительных стеролах присоединены к атому С-24. Соединения со скелетом ланостана очень широко распространены в природе.

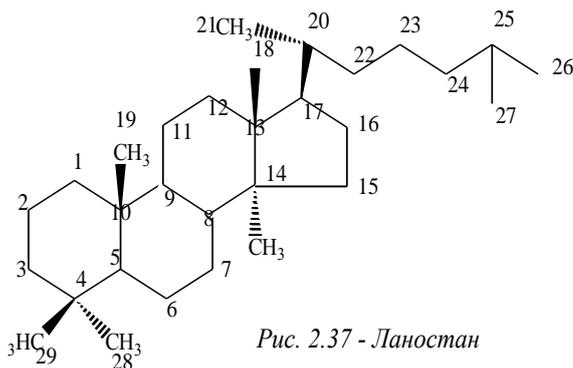


Рис. 2.37 - Ланостан

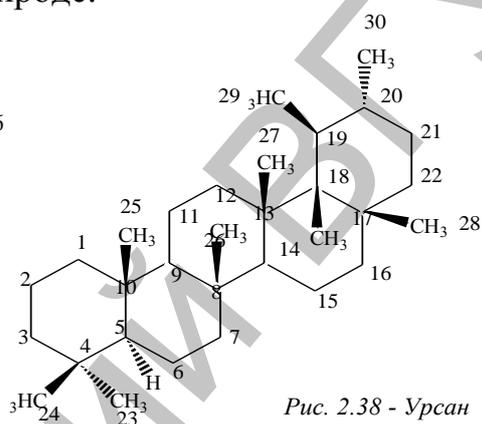


Рис. 2.38 - Урсан

Структурные изменения, наблюдаемые в тритерпеноидах, включают: 1) сжатие кольца, 2) растяжение кольца и 3) раскрытие кольца. Тритерпеновые соединения могут определять горький вкус плодов лимона и растений, семейства *Cucurbitaceae*. Типичными примерами таких соединений служат лимонин и кукурбитацин А. Из растений *Viscaceae* недавно были выделены тритерпеноидные алкалоиды, такие как циклопротобуксин А, являющийся производным циклоартенола.

Пентациклические тритерпеновые соединения также широко представлены в растительном мире. Из них наиболее часто встречаются производные олеанана и урсана (рис. 2.38). Большей частью соединения одного из этих рядов имеют своих двойников в другом. Так, олеананам β -амирину и олеаноловой кислоте (рис. 2.39) соответствуют урсаны α -амирин и урсаловая кислота. Большое количество β -амирина запасается в семенах риса, винограда, люцерны. Олеаноловая кислота содержится в сахарной свекле, яблоках и многих других растениях. Это

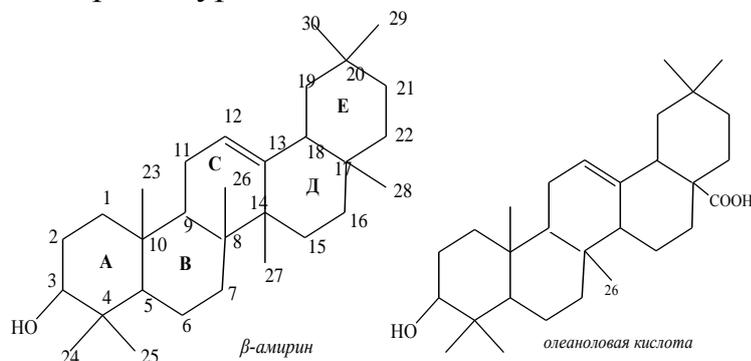


Рис. 2.39 - β -амирин и олеаноловая кислота

один из наиболее распространенных изопреноидов. α -Амирином

богаты смолы и латексы некоторых тропических растений, а урсоловая кислота встречается повсюду как компонент воскового слоя плодов и листьев растений.

В живой природе C_{30} -изопреноиды могут находиться в двух формах: в несвязанном виде, как рассматривалось ранее, и в виде гликозидов. Гликозилированные тритерпеноиды получили название сапонинов из-за способности их растворов образовывать при встряхивании устойчивую пену, напоминающую мыльную (сапон-мыло). В составе молекулы сапониона тритерпеновый фрагмент называют агликоном или генином (сапогенином).

Пентациклические тритерпеновые соединения дают так называемые сапонины, суммарной формулой $C_{30}H_{48}$. Стероидные сапонины содержат C_{27} атом «С». Подавляющее количество тритерпеновых сапонинов разделяют на 4 типа: 1) β -амириновый; 2) α -амириновый; 3) лупеоловый; 4) фриделиновый тип.

В последние годы был выделен ряд терпеноидных сапонинов, агликоны которых являются производными даммарана, т.е. имеют строение тетрациклического тритерпена. Большинство пентациклических сапонинов относится к типу β -амирина, в основе которого лежит углеродный скелет олеанана (рис. 2.39). Из функциональных групп, кроме гидроксильной, могут быть также карбоксильные, альдегидные, лактонные, эфирные и карбонильные группы. Двойная связь наиболее часто встречается в положении 12–13.

В качестве углеводной части тритерпеновых сапонинов входят обычно D-глюкоза, D-галактоза, D-ксилоза, D-глюкуроновая и D-галактуроновая кислоты, L-арабиноза, L-рамноза и L-фруктоза. Эти сахара могут входить в разных сочетаниях, доходя от 1 до 10 шт., образуя иногда разветвления, у сапонинов некоторых растений семейства *Ariliaceae* имеется по две независимые углеводные цепи в 3-ем и 28-ом положении, а иногда и в 16-ом положении.

Тритерпеновые сапонины – аморфные вещества без характерной температуры плавления (обычно с разложением). В кристаллическом виде получены лишь отдельные представители, которые имели в своем составе не более 4^x моносахаридных остатка. С увеличением количества моносахаридов повышается растворимость сапонинов в воде и других полярных растворителях. Сапонины с 1–4 моносахаридными остатками в воде растворяются плохо.

Сапонины и пыль сапонинсодержащего сырья раздражают слизистые глаз, носа, полости рта. При приеме внутрь в определенных дозах сапонины токсичны – вызывают тошноту, рвоту, поносы, головокружение. В отличие от сапонинов, их сапогени-

ны (агликоны), как правило, являются кристаллическими веществами с четкой температурой плавления. Однако они обычно не обладают гемолитической активностью и не действуют на механизм действия жабер рыб.

Сапонины (тритерпеновые гликозиды) найдены почти во всех органах растений. Видимо, немалое влияние оказывают сапонины на проницаемость мембран растительных клеток, что связано с их поверхностной активностью. Установлено, что определенные концентрации этих сапонинов ускоряют прорастание семян, рост и развитие растений, а концентрированные растворы тормозят, т.е. их действие напоминает действие ростовых гормонов (хотя механизм действия разный). Основное биохимическое свойство сапонинов – способность разрушать эритроциты с освобождением гемоглобина (гемолиз). Гемолиз связан с образованием комплексов сапонинов с холестерином мембраны эритроцита.

Пенообразование сапонинов используется для локализации и тушения небольших очагов пожаров (добавка в состав огнетушителей). Благодаря эмульгирующим свойствам сапонины обладают моющим действием, которое выгодно отличается от мыл отсутствием щелочной реакции. Эмульгирующие свойства сапонинов используются для стабилизации разных дисперсных систем (эмульсий, суспензий).

2.2.7. Классификация и характеристика стероидов

Биогенетически родственны тритерпеноидам стерины и стероиды. Предшественниками этих классов веществ служат C_{30} -соединения ланостанового ряда. Стеринами называют тетрациклические соединения – производные циклопергидропентанофенантрена (эстран), углеродный скелет которых сформировался в результате потери трех метильных групп в циклическом остове ланостана (рис. 2.40). Иногда такой углеродный скелет называют стерановым. Стерины с деградированной боковой цепью относятся к стероидам.

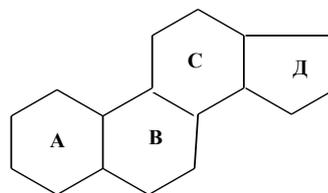


Рис. 2.40 - Ўно даи

Стероиды включают: 1) стеролы; 2) сапогенины; 3) сердечные гликозиды; 4) стероидные гормоны; 5) экдистероиды.

Таким образом, стероиды включают большую группу биологически важных соединений и берут начало от стеринов – алициклических липидоподобных веществ природного происхождения. Как правило стерины представляют собой кристаллические одноатомные спирты, выделенные из неомыляемой фракции липидов.

1) Стеро́лы различают по источнику выделения: а) зоостерины (из животных); б) фитостерины (из растений); в) микостерины (из грибов); г) стерины микроорганизмов. Стерины (стеро́лы) млекопитающих, грибов, высших растений и водорослей формально происходят из ланостана. Наиболее известный среди стеринов – холестерин, содержащийся почти во всех тканях животного организма (рис. 2.41). Особенно много холестерина в центральной и периферической нервной системе, кожном сале, почках, сердце; так называемые желчные камни иногда на 90% состоят из холестерина. Метаболизм холестерина играет важную роль в организме – при некоторых патологических отклонениях, например, при атеросклерозе, холестерин откладывается на стенках кровеносных сосудов. Много холестерина содержится в молоке и сливочном масле, яичном желтке. В настоящее время холестерин обнаружили почти во всех растениях, но в меньших количествах, чем у животных.

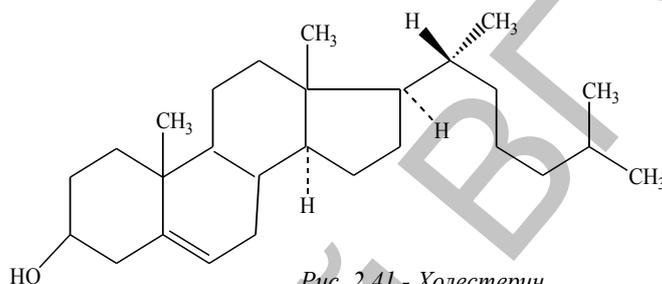


Рис. 2.41 - Холестерин

Среди других стеринов самым распространенным фитостерином является ситостерин (β -ситостерин), стигмастерин (калбарские соевые бобы), кампестерин в высших растениях, эргостерин в дрожжах, фукостерин и пориферастерин в водорослях (рис. 2.42).

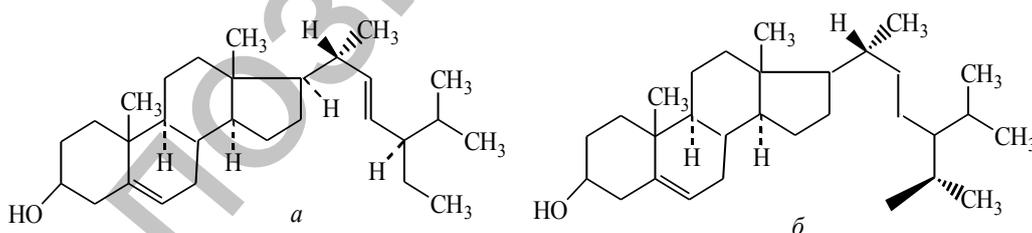


Рис. 2.42 - Ситостерин (а) и стигмастерин (б)

В последнее десятилетие стерины изучаются особенно интенсивно в связи с развитием мембранологии. Как известно, внутриклеточные мембраны эукариотических клеток в качестве обязательного компонента включают стерины. Последним приписывают роль фактора, определяющего жидкокристаллические свойства мембран.

Типичными агликонами являются дигитоксигенин (карденолид) из наперстянки и геллебригенин (буфадиенолид) из коневии морозика черного (рис. 2.44).

Среди сердечных гликозидов встречаются в основном гликозиды, связанные через 3-ОН агликона. Биологическая активность присуща генину, но сахара усиливают специфическое

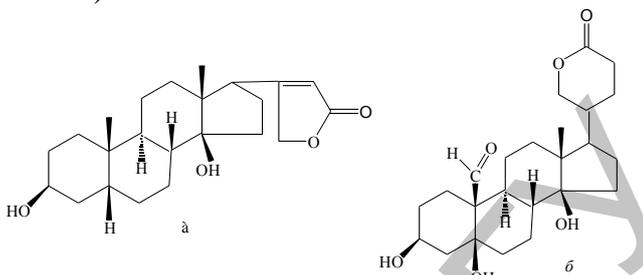


Рис. 2.44 Дигитоксигенин (а) и геллебригенин (б)

действие гликозидов. Разнообразие генинов, а еще более количество, природа и характер присоединения к ним моносахаридов обуславливают разнообразие сердечных гликозидов.

4) Стероидные гормоны представлены у животных и человека половыми гормонами (женскими – эстриол, эстрадиол; мужскими – андростерон и тестостерон), функции которых изучались в курсе биохимии. Прогестерон также упоминался в курсе физиологии, его функция связана с наступлением половой зрелости и регуляцией созревания яйцеклеток (содержится в желтом теле яичников, плаценте). Изучались также стероидные гормоны коры надпочечников, которые участвуют в регуляции углеводного обмена (глюкокортикоиды: кортизол, кортизон и др.), а также водного и ионного обменов (минералокортикоиды: альдостерон, дезоксикортикостерон и др.).

У растений также найдены стероиды, известные как гормоны животных (прогестерон, дезоксикортикостерон), при этом представлены довольно широко. Есть они и у водорослей. Встречаются в виде свободных стеролов, эфиров стеролов, гликозидов стеролов и ацилированных гликозидов стеролов. Широко распространенным у растений является кампестерол (Δ^5 -24 α -метилстерол) и у бурых водорослей (особенно *Fucus sp*) фукостерол (E-24-этилиден- Δ^5 -стерол) (рис. 2.45).

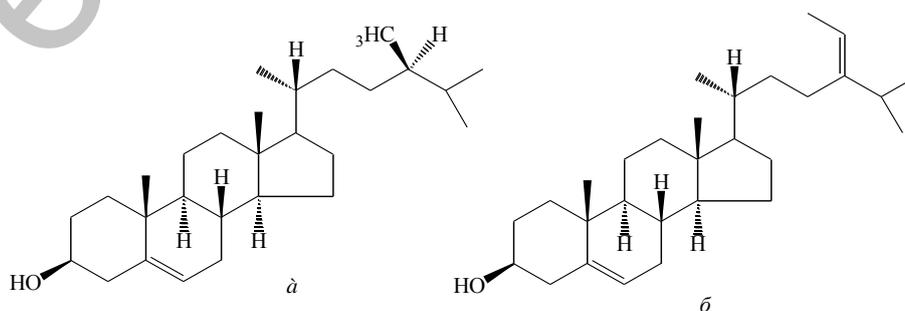


Рис. 2.45 - Кампестерол (а) и фукостерол (б)

5) Экдистероиды. В 1954 г. А. Бутенандт и П. Карлсон выделили из коконов тутового шелкопряда стероидный гормон (α -экдизон), ответственный за линьку насекомого (25 мг из 500 кг коконов). Строение этого гормона, получившего название экдизон (от англ. *ecdysis* – линька), было окончательно установлено с помощью рентгеноструктурного анализа в 1965 г. Год спустя было показано, что этот гормон является родоначальником большой группы экдистероидов, контролирующих линьку членистоногих. Известно 2 экдизона α - и β . Широкий поиск в других природных источниках привел к открытию поразительного факта: экдистероиды насекомых были найдены также в различных растениях (у представителей около 80 семейств) и морских членистоногих. В соответствии с этим экдистероиды делят на две большие подгруппы: фито- и зооэкдистероиды. Фитоэкдистероиды часто высокотоксичны для насекомых и вызывают у них метаморфоз, приводящий к появлению стерильных особей. В последние годы утвердилась точка зрения, что образование фитоэкдистероидов в растениях служит одним из способов их защиты от вредителей.

Типичным примером служит α -экдизон, выделенный из корневищ папоротника. К 1989 г. были известны 78 свободных экдистероидов, 34 эфира экдистероидов и 5 гликозидов экдистероидов, а также понастерон А (β -экдизон) (2.46).

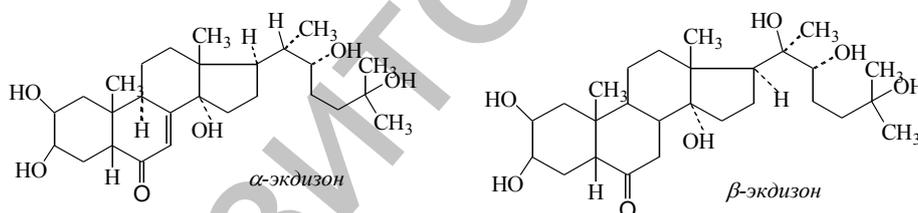


Рис. 2.46 - Структуры α - и β -экдизона

Содержание экдистероидов в растениях (например, в папоротнике, австралийском хвойном дереве *Podocarpus elatus* и ряде среднеазиатских растений) настолько высоко, что они могут быть получены для практического использования. Так, экдистерон, выделяемый из растений в количествах до нескольких килограммов, прошел уже клинические испытания и вводится в медицинскую практику как сильный адаптоген.

2.2.8. Тетратерпены (C_{40} -единицы)

Представляют собой углеводороды, называемые каротинами. Тетратерпены, в молекуле которых имеются кислородсодержащие функциональные группы, называют ксантофиллами. Кислородсодержащие функциональные группы включают в себя гидроксильные, эпоксидные и фураноидные оксиды. Общее их название каротиноиды. По цвету каротины – оранжевые или

красные пигменты, ксантофиллы – желтые. Всего известно около 500 структур каротиноидов. Каротиноиды состоят из восьми остатков изопрена, которые образуют цепь конъюгированных двойных связей.

Каротиноиды могут быть ациклическими, моно- и бициклическими. Циклы на концах молекул каротиноидов являются производными ионона. Примером ациклического каротиноида может служить ликопин ($C_{40}H_{56}$), который является основным пигментом плодов томатов (*Lycopersicon esculentum*) (рис. 2.47). При созревании зеленых томатов имеющийся в незрелых плодах хлорофилл разрушается, а концентрация ликопина, напротив, возрастает, благодаря чему томаты краснеют. Окраска обусловлена как ликопином, так и каротином. Если в молекуле ликопина две концевые группы частично окисляются до карбоксильных групп, то образуется более короткая молекула кроцетина. Это соединение ответственно за цвет шафрана (желтый). Его, в частности, применяют для подкрашивания шафранового риса. Шафран получают из рылец цветков восточного крокуса.

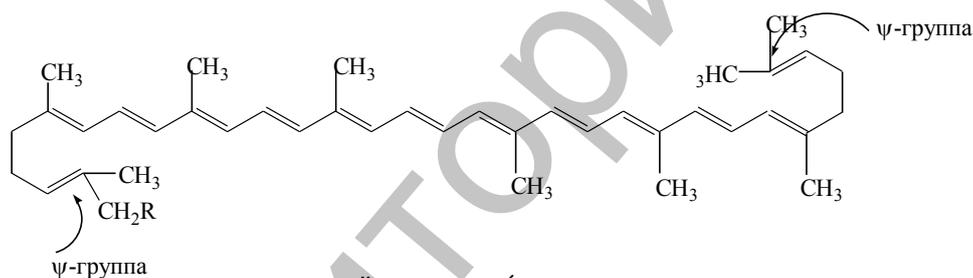


Рис. 2.47 - Структура ликопина, где $R=I$, $R=OH$

Циклизация у одного из концов молекулы ликопина может привести к образованию β -кольца (концевой группы), как, например, в γ -каротине, ϵ -кольца (кольцевой группы), как в случае σ -каротина, или γ -кольца (кольцевой группы).

При циклизации у обоих концов могут образоваться также такие пигменты как β -каротин и α -каротин. β -Каротин имеет два β -иононовых кольца (двойная связь между C_5 и C_6). α -Каротин отличается тем, что у него одно кольцо β -иононовое, а второе – ϵ -иононовое (двойная связь между C_4 и C_5) (рис. 2.48). Ксантофилл лютеин – производное α -каротина, а зеаксантин – β -каротина. Эти ксанто-

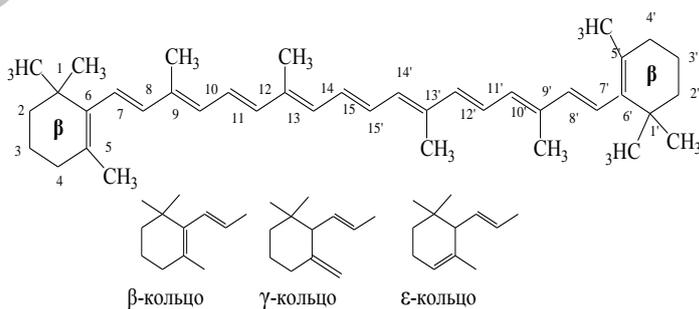


Рис. 2.48 - Структуры бета-каротина, гамма-каротина и epsilon-каротина

филлы имеют по одной гидроксильной группе в каждом иононовом кольце.

Дополнительное включение в молекулу зеаксантина двух атомов кислорода по двойным связям C₅-C₆ (эпоксидные группы) приводит к образованию виолаксантина (рис. 2.49). Название «виолаксантин» связано с выделением этого соединения из лепестков желтых анютиных глазок (*Viola tricolor*). Зеаксантин впервые выделен из зерновок кукурузы (*Zea mays*). Лютеин (от латинского *luteus* – желтый) содержится, в частности, в желтке куриных яиц. К наиболее окисленным изомерам лютеина относится фукоксантин (C₄₀H₆₀O₆) – главный ксантофилл бурых водорослей.

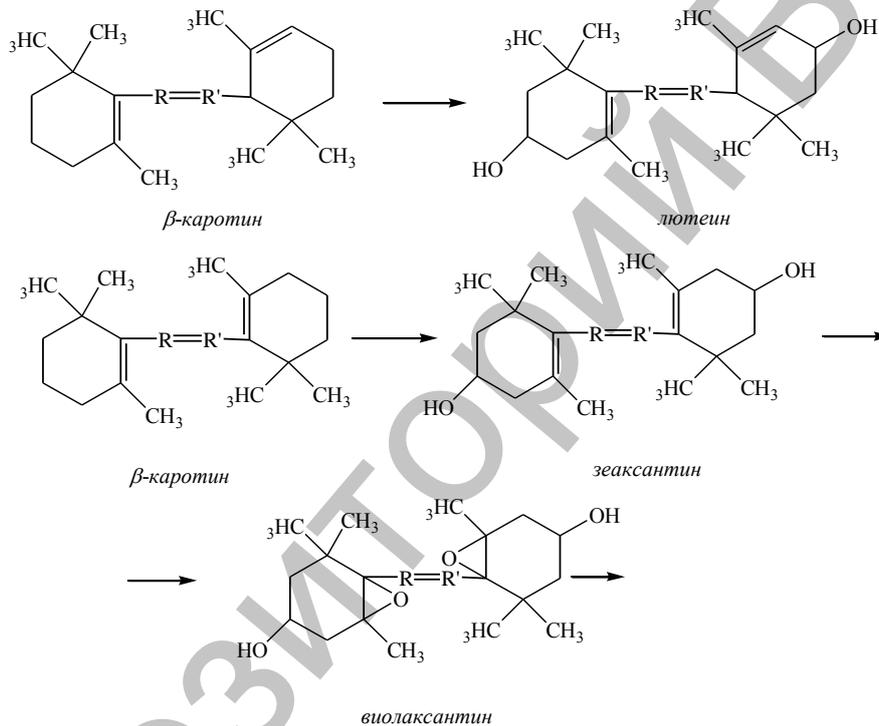


Рис. 2.49 - Изменение структуры каротиноидов при окислении

Основные каротиноиды пластид высших растений и водорослей – β-каротин, лютеин, виолаксантин и неоксантин. Роль каротиноидов в процессах фотосинтеза сводится к следующему:

- 1) участие в поглощении света в качестве дополнительных пигментов к хлорофиллу;
- 2) защита молекул хлорофиллов от необратимого фотоокисления. Менее ясна роль каротиноидов в кислородном обмене при фотосинтезе.

Каротиноиды обуславливают цвет лепестков и плодов у некоторых растений, однако в большинстве случаев цвет лепестков зависит от присутствия антоцианов, локализованных в вакуолях. На этом стоит остановиться более подробно. Цвет многих веществ, в том числе описываемых, обусловлен избирательным

поглощением (абсорбцией) света; принципиально иным механизмом появления окраски является эмиссия света, в том числе испускание света раскаленными телами. Чтобы понять, как возникает окраска при поглощении света, необходимо знать два факта. Во-первых, обычный белый цвет представляет собой смесь излучений всевозможных цветов. Раскаленные верхние слои Солнца порождают излучение с самыми различными длинами волн, и именно его мы воспринимаем как белый цвет. Если белый свет лишить какой-либо его составляющей, то свет принимает окраску. Так, отфильтровав оранжевый цвет, мы получим зеленовато-голубой.

Цвет, возникающий при поглощении какого-либо цвета из белого, называют дополнительным (комплементарным) к последнему.

Традиционно связь между различными цветами демонстрируют с помощью применяемого художниками круга цветов, на котором дополнительные цвета расположены друг против друга (рис. 2.50).

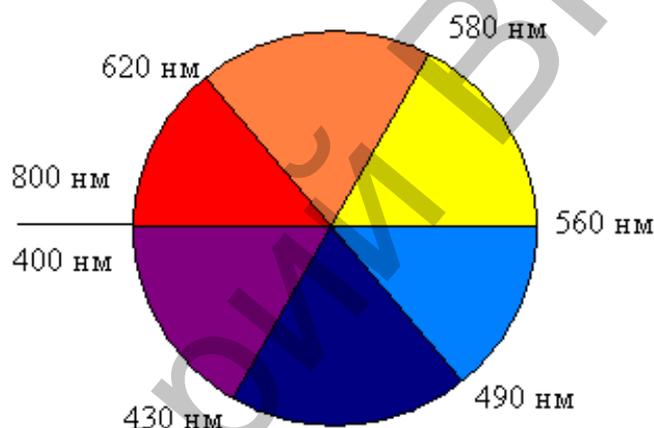


Рис. 2.50 – Круг цветов

Вторых, важно то, что любое вещество поглощает свет определенной длины волны. Если электроны данного вещества перегруппировываются так, что их новое расположение намного отличается от нормального (невозбужденного), то вещество поглощает красный цвет, поскольку красное (длинноволновое) излучение является низкоэнергетическим. Если на такое вещество падает белый свет, то отражаемый веществом свет воспринимается как зеленый. Если же для перегруппировки электронов данного вещества необходимо много энергии, то оно поглощает только коротковолновую часть спектра, отвечающую высокоэнергетическому излучению. Коротковолновое высокоэнергетическое излучение имеет синий цвет, а отражаемый веществом свет воспринимается как оранжевый. В этом отношении очень интересен зеленый цвет. На круге цветов он расположен напротив как красного, так и фиолетового, т.е. напротив того диапазона длин волн, где встречаются два противоположных конца видимого участка спектра. Следовательно, вещество может восприниматься как зеленое, если оно поглощает низкоэнергетический длинноволновой

красный свет, или высокоэнергетический коротковолновой фиолетовый цвет, или оба эти цвета.

Каротиноиды обуславливают желтую и оранжевую окраску природных объектов. Каротин представляет длинную цепь чередующихся двойных и одинарных связей, которые могут поглощать фиолетовую часть спектра и кажутся оранжевыми. Каротин содержится в моркови, но желтый цвет ее сердцевины обусловлен частично окисленными производными каротина ксантофиллами. Каротин вносит свой вклад в окраску плодов манго и хурмы. Светло-кремовый цвет молока и желтый цвет сливочного масла также большей частью обусловлены близкими каротиноидам соединениями. Такие же вещества добавляются в маргарин, бледно-желтый цвет жира животного происхождения часто связан с каротином, который животные получают вместе с растительной пищей и который в силу своей углеводородной природы легко растворяется в жирах.

При сушке скошенной травы, содержащиеся в ней молекулы каротина расщепляются до молекул иона, который и придает сене специфический запах. Вклад в запах вносят и кумарины.

Кислородсодержащие каротиноиды: зеаксантин ($C_{40}H_{56}O_2$) и родственные соединения (лутеин) широко распространены в природе и играют большую роль в создании золотистого цвета растительного мира (зерна кукурузы, апельсинового сока, яичного желтка).

Астаксантин ($C_{40}H_{52}O_4$) – наличие в молекуле 4-х атомов кислорода изменяет (по сравнению с каротином) количество энергии, необходимой для возбуждения электронов, поэтому астаксантин отличается от каротина и по цвету. Он имеет розовую окраску; отвечает за цвет мышц лососевых рыб. Астаксантин содержится в панцирях ракообразных, в том числе омаров, креветок. В живых организмах, однако, окраска астаксантина не проявляется, поскольку его молекулы окружены белком, придающим панцирю черноватый оттенок. При варке омаров, раков или креветок белковая цепь раскручивается, высвобождается молекула астаксантина и возникает красный цвет.

Причины окраски цветов, фруктов, вина и загара обсуждаются в главе 1 «Фенольные соединения».

Полипrenoловые спирты (C_{55-110}) представляют ненасыщенные разветвленные спирты с первичной гидроксильной группой в терминальном изопреноидном остатке, ведущем начало от изопентилдифосфата (рис. 2.51).

Уже давно известен ациклический дитерпеновый спирт – фитол, этерифицированный хлорофиллом; геранилфарнезол, со-

ланезол (C₄₅-нонапренол) из листьев табака, пренильная боковая цепь пластохинонов, убихинонов, токоферолов и других метаболически важных пренилхинонов.

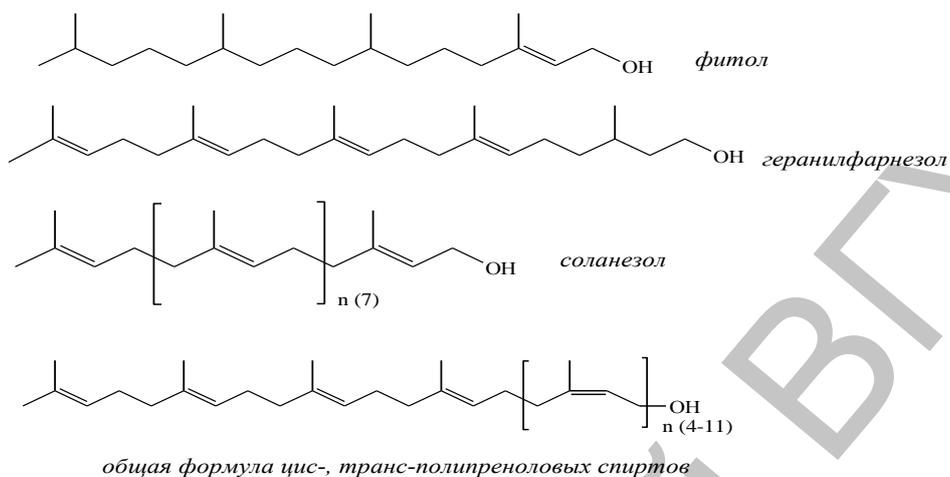


Рис. 2.51 - Структурные формулы полипреноловых спиртов

Выше перечисленные спирты имеют транс-конфигурацию двойных связей.

Существует также целое семейство полипренолов со смешанными (цис- и транс-) двойными связями. Типичными примерами таких соединений служат кастапренолы из конского каштана и бетулапренолы из березы серебристой.

Общие правила описания этих смешанных полипренолов можно проиллюстрировать на примере кастапренолов, которые обозначаются ω-т-т-т-(ц)_n-ОН. Это означает, что три изопреновые единицы, присоединенные к ω-изопреновому остатку, находятся в транс-конфигурации, а остальные – в цис-конфигурации. В кастапренолах значение n может изменяться в пределах от 4 до 8. В растениях свободные полипреноловые спирты обычно представлены C₄₅-C₆₅ соединениями (n от 5 до 9). Эти спирты чаще всего называют по тому растению, из которого их выделяют: бетулапренолы из листьев березы, маллопренолы из растения рода *Mallotus*. В бетулапренолах ω-конец содержит 2 транс-изопреновых остатка, а в маллопренолах – 3 таких остатка. При обозначении индивидуального соединения групповое название сопровождают цифрой, обозначающей общее число изопреновых остатков в молекуле, например, бетулапренол – 11 (C₅₅), маллопренол – 9 (C₄₅).

У животных полипреноловые спирты представлены более высокомолекулярными соединениями, содержащими от 14 до 21 изопреновых остатка, причем концевой остаток, несущий ОН-группу, не содержит двойной связи (рис. 2.52). Эти полипреноловые спирты называют долихолами, или 2,3-дигидротрансполицис-пренолами.

тексе), который содержится в особых млечных сосудах – млечниках. Следует отметить, что многие растения умеренной зоны из семейства молочайные и сложноцветные хотя и содержат млечники, но каучука не образуют: в их млечниках содержится большой набор тритерпеновых эфиров. У гевеи каучук образуется и запасается в коре в кольцевых млечниках. Благодаря наличию перемычек между соседними сосудиками в кольцевых млечниках латекс может вытекать из большой зоны коры при подсечке гевеи. При обычных температурах каучук является аморфным веществом, однако, при низких температурах кристаллизуется.

Гутта представляет собой транс-полиизопрен с более низкими величинами молекулярной массы, чем каучук (рис. 2.54). Она образуется в древесных растениях рода *Palaquium* (*Sapotaceae*), произрастающих в Малайзии.

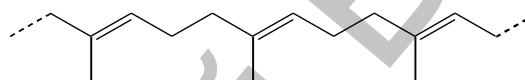


Рис. 2.54 - Гутта

Из этого дерева латекс не вытекает так легко, как из гевеи, поэтому для получения гутты нужно срубить дерево. Это привело к практически полному уничтожению этого вида. В небольших количествах коммерческий сбор гутты осуществляют сейчас из гваялы серебристой (*Parthenium argentatum*) – кустарника, произрастающего в Мексике и Техасе. Гутта представляет собой плотное, твердое, неэластичное вещество при температуре ниже 65 °С. Но при +65 °С она переходит в мягкую, упругую, но все еще кристаллическую форму. Гуттапереносом в Беларуси является бересклет бородавчатый.

Чикл является смесью относительно низкомолекулярных цис- и транс-1,4-полипреноидов. В больших количествах синтезируется в растении *Achras sapota*. Полимер нашел применение при изготовлении жевательной резинки в качестве ее основы.

2.3. Общие стадии биосинтеза терпеноидов

Поскольку терпены являются основными компонентами эфирных масел и смол, то значение их биогенеза фактически раскрывает происхождение этих важных природных продуктов. Было высказано много предположений о происхождении терпенов. В частности, известный швейцарский фармаколог А. Чирх полагал, что терпены могут образоваться из аминокислот. Сторонники другой точки зрения считали, что терпены могут образоваться из продуктов распада сахаров, ацетальдегида и ацетона.

Изопреновая структура названа Г. Уильямсом в 1860 г. Строение изопрена было окончательно установлено В.Н. Ипатьевым в 1897 г.

В 1887 г. немецкий ученый О. Валлах предложил основное «изопреновое правило», которое исходило из следующего предположения: «Многие природные соединения построены из разветвленных изопреновых C₅-единиц». В 1914 г. он классифицировал известные тогда терпены как отдельный класс природных соединений и показал, что моноциклические терпены могут быть записаны в виде формул на бумаге в виде двух изопреновых единиц, замкнутых определенным порядком в кольцо. Спустя 7 лет швейцарский ученый Л. Ружичка расширил представления О. Валлаха, химически обосновал и развил «биогенетическое изопреновое правило». Л. Ружичка первый предположил, что все монотерпены образуются из единственного общего ациклического предшественника типа гераниола, сесквитерпены – из общего предшественника типа фарнезола, а тритерпены и стероиды – из предшественника типа сквалена. Биогенетическое изопреновое правило Ружичка стало биохимической реальностью после того, как в 2-х лабораториях одновременно Блох и Линен установили ключевую роль Δ³-изопентенилдифосфата в биосинтезе природных терпеноидов. Это стало возможным только после открытия в 1956 г. мевалоновой кислоты в лаборатории Фолькерса в США как ацетат-замещающий фактор для роста культуры *Lactobacillus acidophyllus*.

Для нее предложили строение β,σ-диокси-β-метилвалериановой кислоты (рис. 2.55).

Мевалоновая кислота синтезируется из ацетата, который должен быть в активной форме в виде ацетил-КоА. Впервые это соединение было выделено в 1951 г. в лаборатории Линена и названо «активным ацетатом». Он оказался тиоэфиром, образованным коферментом А и уксусной кислотой.

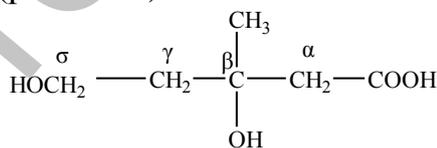


Рис. 2.55 - β,σ-Диоксиметилвалериановая кислота

Значение активации ацетата состоит в том, что благодаря поляризации молекулы уксусной кислоты, вызываемой тиоэфирной связью, углеродные атомы карбоксильной группы и метильной группы ацетата могут легко замещаться в реакциях нуклеофильного и электрофильного замещения. В результате нарушения резонанса

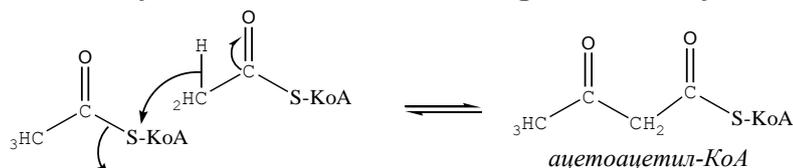


Рис. 2.56 - Нарушение резонанса в ацетил-КоА

под влиянием тиоэфирной связи карбоксильная группа приобретает в значительной мере карбонильный характер, в результате

чего кислородный атом становится заряженным отрицательно, а углеродный атом – положительно (рис. 2.56).

Последний оттягивает электроны от углеродного атома метильной группы, чем вызывается ослабление связей С-Н в этой группе. В связи с этим ацетил-КоА может легко замещаться нуклеофильной группой у С-атома метильной группы, т.е. претерпевать электрофильное замещение, а С-атом карбоксильной группы может подвергаться нуклеофильному замещению.

На первой стадии биосинтеза терпеноидов две молекулы ацетил-КоА конденсируются друг с другом с помощью фермента ацетил-КоА ацетилтрансферазы. Реакция обратима, и равновесие ее сильно сдвинуто влево. Фермент присутствует в животных и растительных тканях.

На следующей стадии биосинтеза мевалоновой кислоты (МВК) ацетоацетил-КоА конденсируется с третьей молекулой ацетил-КоА в присутствии воды с образованием 3-окси-3-метилглутарил-КоА (ОМГ-КоА) и свободного HS-КоА (рис. 2.57). Фермент был впервые изучен в пекарских дрожжах и получил название ОМГ-КоА.

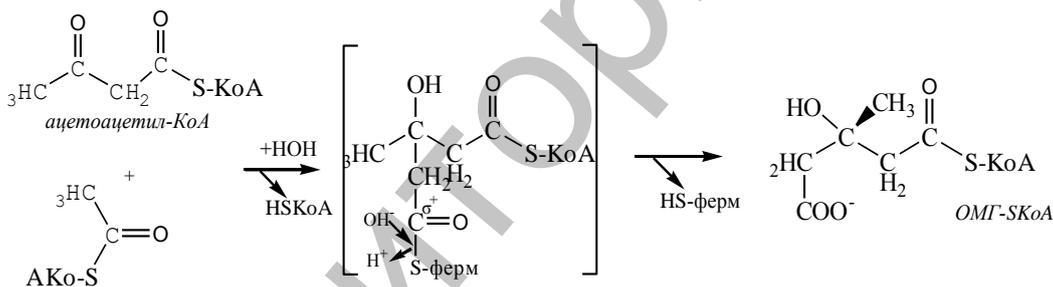
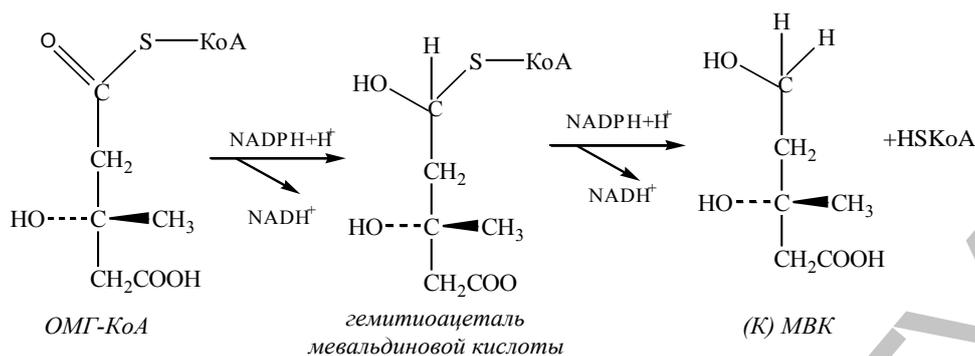


Рис. 2.57 - Образование ОМГ-КоА

С биохимической точки зрения конденсация ацетил-КоА с ацетоацетил-КоА обнаруживает большое сходство с образованием лимонной кислоты из щавелевоуксусной кислоты и ацетил-КоА. Стереохимический ход реакции биосинтеза ОМГ-КоА изучали Корнфорт с сотрудниками. Они показали, что конденсация ацетил-КоА происходит с инверсией конфигурации метильной группы ацетил-КоА.

2.4. Ключевая роль ОМГ-КоА-редуктазы в регуляции терпеноидного биосинтеза

На следующей стадии биосинтеза терпеноидов ОМГ-КоА восстанавливается в МВК, в этом восстановлении принимают участие две молекулы NADPH+H⁺ (рис. 2.58). Восстановлению подвергается та COOH-группа ОМГ-КоА, которая связана тиоэфирной связью с КоА.



Дейн. 2.58 - $\hat{A}i \hat{n}\hat{n}\hat{o} \hat{a}i \hat{i} \hat{a}\hat{e}\hat{a}i \hat{e}\hat{a} \hat{i} \hat{A}\hat{E}$

МВК – это первый специфический предшественник всех без исключения терпеноидных соединений, тогда как ОМГ-КоА может легко расщепиться до ацетил-КоА и ацетоацетата.

Следует отметить, что, начиная со стадии МВК, процесс направляется в сторону терпеноидного биосинтеза, поскольку в животной и растительной клетке восстановление ОМГ-КоА практически необратимо. Активность ОМГ-КоА редуктазы может угнетаться холестерином, что является первым примером регуляции биосинтеза по типу обратной связи у животных. Кроме холестерина регулятором активности ОМГ-КоА редуктазы может быть и МВК. В настоящее время установлено, что МВК является одним из наиболее сильных модуляторов активности ОМГ-КоА редуктазы.

В модуляции активности ОМГ-КоА редуктазы у растений могут участвовать фитогормоны и фитостерины. Наблюдали заметное торможение активности редуктазы при обработке растений холестерином, убихиноном, стигмастерином, абсцизовой кислотой и стимуляцию этого фермента под действием гибберелиновой кислоты. Ингибиторами являются компактин и меваноллин.

Изучение растительной ОМГ-КоА редуктазы позволило заключить, что этот фермент в растениях, как и в животных организмах, играет уникальную роль в регуляции скорости терпеноидного биосинтеза в различных клеточных органеллах. Свет контролирует активность хлоропластной ОМГ-КоА редуктазы через фитохромную систему. Микросомальная редуктаза регулируется независимо. Фитоконтроль активности пластидной редуктазы очень важен, поскольку в пластидах синтезируются терпеноиды и пренилхиноны, принимающие участие в процессе фотосинтеза.

2.5. Превращение МВК в изопентенилдифосфат и диметилаллилдифосфат

Сразу после установления роли МВК как специфического предшественника холестерина в печени крысы началось изучение путей ее превращения в сквален и далее в холестерин.

Особенно интенсивно исследования проводились в двух лабораториях – Блоха в США и Линена в ФРГ. Независимо друг от друга эти исследователи показали, что МВК в несколько стадий превращается в изопентенилдифосфат (ИПРР), названный «активным изопреном» (рис. 2.59). Процесс формирования МВК катализирует фермент мевалонатлипаза или АТР: мевалонат-5-фосфотрансфераза, обнаруженный в дрожжах, печени животных, в этиолированных и зеленых растениях.

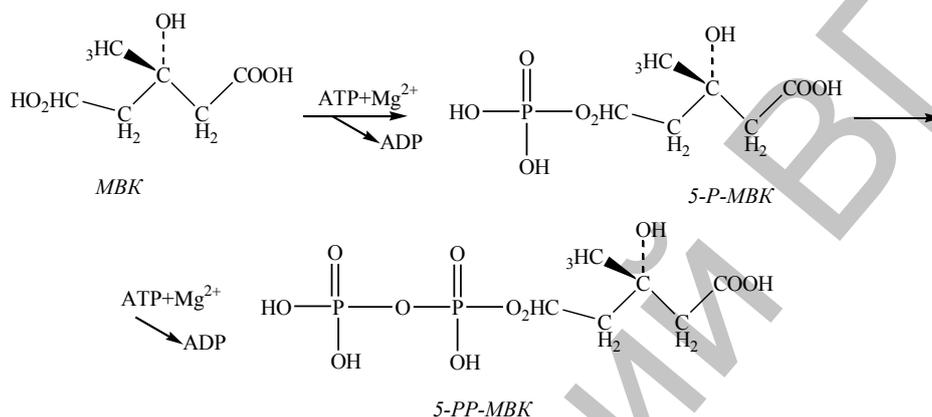


Рис. 2.59 - I стадия синтеза ИАЭ

На следующей стадии биосинтеза 5-дифосфат-МВК превращается в ИПРР или Δ^3 -изопентенилдифосфат в результате сопряженного отщепления третичной гидроксильной группы и декарбоксилирования. Этот процесс происходит только в присутствии АТР и Mg^{2+} и катализируется ферментом 5-дифосфомевалонат декарбоксилазой или АТР: 5-дифосфомевалонат-декарбоксилазой дегидратирующей.

Превращение 5-дифосфо-МВК в изопентенилдифосфат (ИПРР) и диметилаллилдифосфат (ДМАРР) можно представить следующим образом (рис. 2.60).

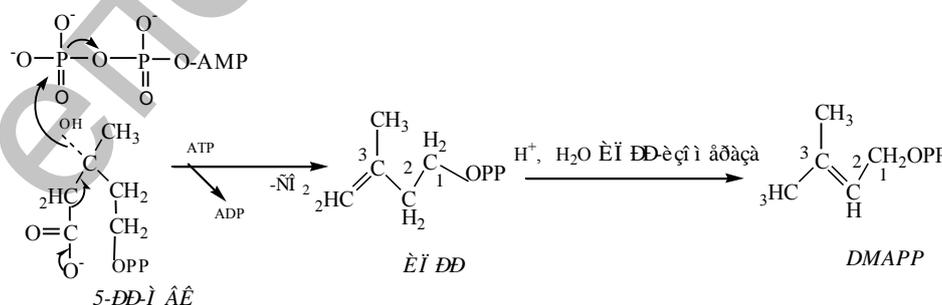


Рис. 2.60 - I стадия синтеза ДМАРР

Изопентилдифосфатизомерераза была открыта в лаборатории Линена в качестве одного из ферментов биосинтеза эргостерина в дрожжах. Затем этот фермент был выделен из печени свиньи и из высших растений. Последний состоит из одной субъединицы с

молекулярной массой 35 кД. При изучении кинетики реакции изомеризации ИПРР в растениях обнаружили, что равновесие этой реакции сильно смещено в сторону образования DMAPP: ИПРР превращался в DMAPP с выходом 93%. В этой обратимой реакции, катализируемой ферментом ИПРР-изомеразой или $\Delta^3 \rightarrow \Delta^2$ -изомеразой происходит перемещение двойной связи из положения Δ^3 в положение Δ^2 изопентенилдифосфата.

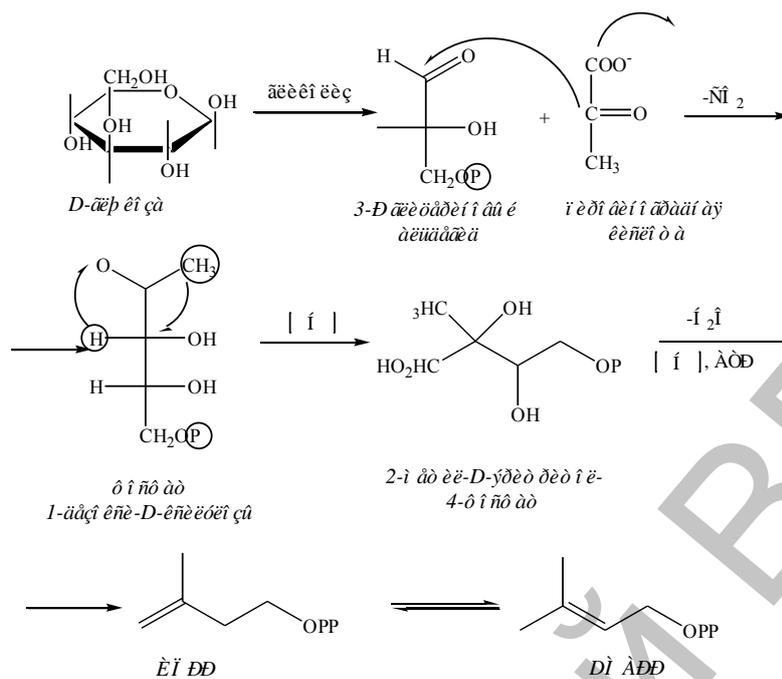
ИПРР участвует в каждой реакции удлинения терпеноидной цепи на C-5-единицу, конденсируясь с аллилдифосфатом. В связи с этим реакция изомеризации ИПРР в диметилаллилдифосфат является очень важной и необходимой для терпеноидного биосинтеза, она обязательно предшествует стадии не только конденсации двух C-5-единиц, но и образованию гемитерпенов, которые затем могут использоваться.

Как было установлено недавно два источника «активного изопрена», в ряде случаев, образуются по другой схеме, названной мевалон-независимой. Впервые этот биосинтетический путь к изопреноидам был обнаружен в бактериях, синтезирующих тритерпены гопаноидного типа, но впоследствии нашли, что по нон-мевалоновому пути геми-, моно-, ди- и тетратерпены синтезируют зеленые водоросли и многие растения. Данный путь биосинтеза активно происходит в хлоропластах растений.

Новый мевалон-независимый путь биосинтеза изопреноидов можно считать чисто углеводным, поскольку молекулы только такой конститутции фигурируют на всех его этапах (рис. 2.61). D-глюкоза в результате реакций гликолиза образует пировиноградную кислоту и 3-фосфат глицеринового альдегида, которые при катализе специфичным катализатором и конденсации с выделением CO_2 (тиаминфосфат-зависимый фермент) образуют фосфат 1-дезоксид-Д-ксилозу. Последний под действием NADH-зависимой изомеразы (фермента изомеризации углеродного скелета) генерирует 2-метил-Д-эритритол-4-фосфат – соединение с фактически уже готовым изопреноидным скелетом.

Последующие реакции дегидратации и восстановления спиртовых групп и фосфорилирования фосфата 2-метил-эритритола приводят к Δ^3 -изопентилпирофосфату (ИПРР), который изомеризуется в Δ^2 -изопентилпирофосфат (DMAPP) по схеме, указанной выше для мевалонатного пути биосинтеза.

В настоящее время проведено молекулярное клонирование некоторых ферментов углеводного пути биосинтеза изопреноидов (1-дезоксид-Д-ксилозофосфат-синтаза; 1-дезоксид-Д-ксилозо-5-фосфат-редуктоизомераза).



Ðèñ. 2.61 - Ó\acute{\alpha}\acute{\alpha}\acute{\alpha}\acute{\iota}\ \acute{\alpha}\acute{\iota}\ \acute{\iota}\ \acute{\epsilon}\ \acute{\iota}\ \acute{\sigma}\delta\ \acute{\iota}\ \acute{\alpha}\acute{\epsilon}\ \acute{\iota}\ \acute{\eta}\acute{\epsilon}\ \acute{\iota}\ \delta\ \acute{\alpha}\acute{\alpha}\ \acute{\epsilon}\ \acute{\acute{\iota}}\ \text{ÐÐ}

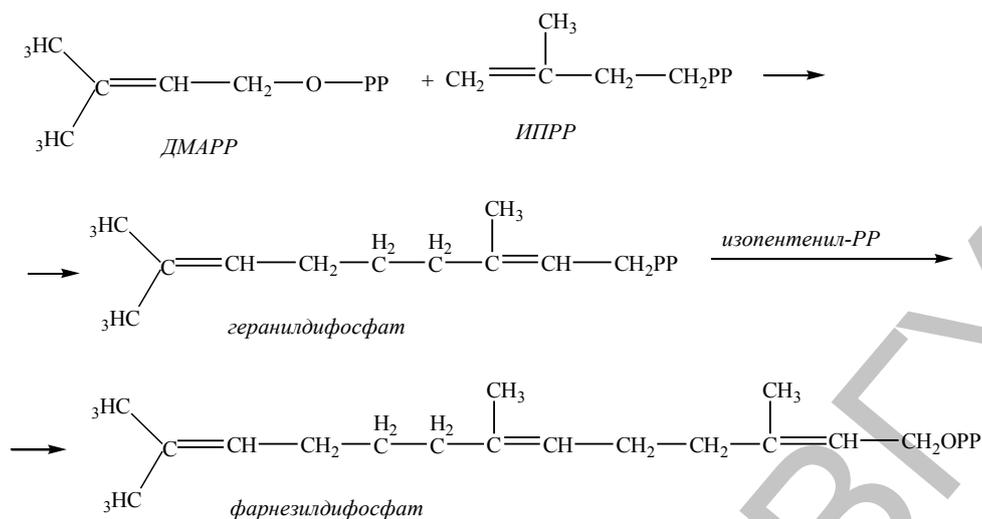
2.6. Реакция переноса C5-единиц и наращивание углеродной цепи терпенов

В качестве «затравки» в процессе наращивания углеродной цепи терпеноидов выступают аллилдифосфаты. В случае биосинтеза геранилдифосфата (ГРР) ДМАРР конденсируется с ИПРР. Процесс конденсации аллилдифосфатов с ИПРР катализируют ферменты пренилтрансферазы (общее название данной группы ферментов). В случае образования ГРР этот фермент представлен ИПРР: диметилаллилтрансферазой. Каждое присоединение остатка ИПРР к аллилдифосфату, представленному диметилаллил-, геранил-, фарнезил-дифосфатами и т.д. сопровождается отщеплением иона дифосфата от аллильного остатка и протона от С-2 атома ИПРР.

Геранилдифосфат затем может использоваться для биосинтеза монотерпенов или конденсироваться с другой молекулой ИПРР с образованием С₁₅-соединения – фарнезилпирофосфата (ФПР) (рис. 2.62).

Дальнейшие превращения фарнезилпирофосфата могут пойти по одному из трех возможных путей:

1. Он может быть использован для биосинтеза сесквитерпенов;
2. Может подвергнуться удлинению цепи с образованием С₂₀-соединения (геранилгеранилпирофосфата);
3. Может подвергнуться димеризации по типу «хвост к хвосту» с образованием С₃₀-тритерпенов.



Дей. 2.62 - $\hat{I} \acute{a} \delta \acute{a} \acute{c} \acute{i} \acute{a} \acute{a} \acute{i} \acute{e} \acute{a} \acute{o} \acute{a} \acute{d} \acute{i} \acute{a} \acute{c} \acute{e} \acute{e} \acute{i} \acute{e} \acute{d} \acute{i} \acute{o} \acute{i} \acute{\pi} \acute{o} \acute{a} \acute{o} \acute{a}$

У ГППР имеется тот же самый метаболический «выбор», как и у ФПР:

1. Отклониться в сторону дитерпенов;
2. Удлинить цепь до C₂₅-соединения (геранилфарнезилпирофосфата);
3. Подвергнуться димеризации в C₄₀-тетраптерпены.

В большинстве случаев ГФПР подвергается далее многократному удлинению цепи с образованием полипренилдифосфатов и, в конечном итоге, полипренолов (например, кастапренолов) и полипренолов (напрмер, каучука).

Общая схема биосинтеза терпеноидов представлена на рис. 2.63.

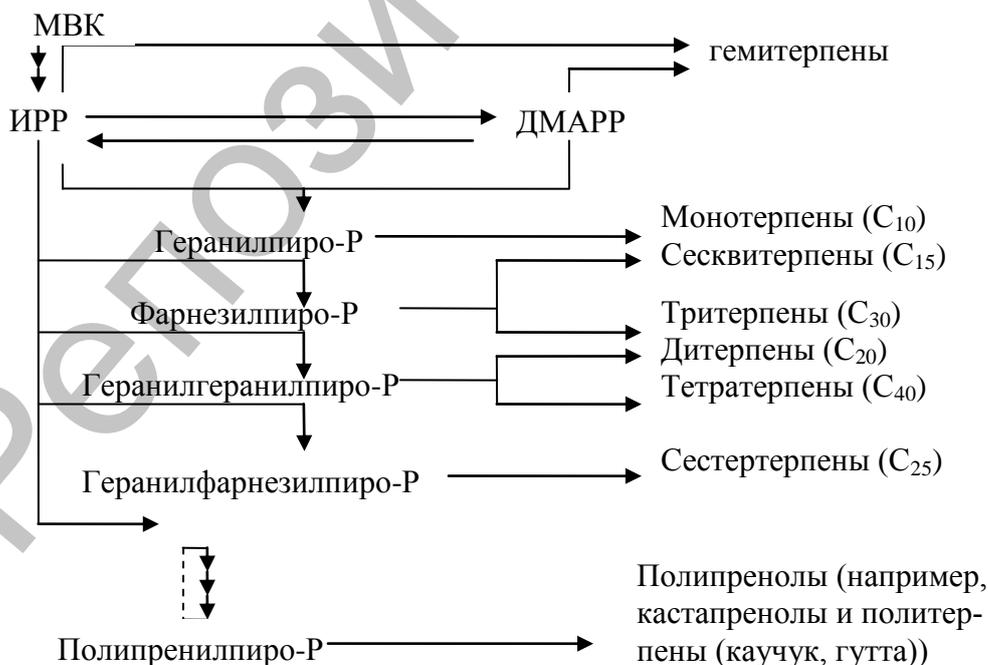


Рис. 2.63 – Общая схема биосинтеза терпеноидов

2.7. Регуляция биосинтеза моно -, сескви - и дитерпенов

Так называемые низшие терпеноиды, к которым относятся моно- и сесквитерпены, представляют собой типичные продукты специализированного обмена растений. В настоящее время большинство ученых склоняются к тому, что циклические моно-терпены, в отличие от высших терпеноидов, биосинтезируются в специализированных железистых образованиях – секреторных структурах, которые могут присутствовать во всех типах растительных клеток и тканей, начиная от цветков и до корней. У сосны МТ образуются в молодых клетках смоляных ходов только на свету. В этих клетках синтез МТ происходит в межмембранном пространстве внутренней оболочки лейкопластов.

Биосинтез сесквитерпенов пространственно разобщен от биосинтеза МТ, при этом место синтеза сесквитерпенов более доступно для экзогенной мевалоновой кислоты. Считается, что существует два фонда предшественников биосинтеза моно- и сесквитерпенов и это может отражать наличие в фотосинтезирующей растительной клетке регуляторного механизма, направленного на поддержание нужной скорости биосинтеза физиологически важных терпеноидов. Обнаружены ферментные системы, которые могут окислять промежуточные продукты терпеноидного биосинтеза – ИПРР, ДМАРР, ГРР и нерилРР – в оксиды и диолы. Активность этих ферментов максимальна зимой и минимальна в летние месяцы, когда биосинтез эфирного масла происходит с наибольшей скоростью. Считают, что эти ферменты могут регулировать физиологический уровень некоторых предшественников в биосинтезе терпеноидов.

Что касается дитерпенов, то следует отметить, что фермент пренилтрансфераза, а точнее фарнезилтрансфераза, играя ключевую роль в скорости их биосинтеза, может подвергаться регуляции. Обнаружены две изоформы этого фермента, которые могут по-разному взаимодействовать с белком, что послужило основанием для предположения о возможности модуляции каталитической активности геранилтрансферазы посредством белок-белковых взаимодействий.

Биосинтез дитерпена (гиббереллина) – это процесс, свойственный всем растениям, поскольку эти соединения регулируют нормальный рост и развитие высших растений. На скорость образования ГА (гиббереллинов) влияют многие факторы окружающей среды, например, свет, температура, продолжительность фотопериода и др. Хотя регуляция биосинтеза гиббереллинов и других физиологически активных соединений относится к ДТ, в растительной клетке пока изучена недостаточно, следует отметить,

что процесс этот очень сложен. Механизмы регуляции, по-видимому, весьма многообразны и по всей вероятности в каких-то чертах сходны как для общих, так и для специфических (конечных) стадий биосинтеза этих терпеноидов.

2.8. Компартиментация биосинтеза терпеноидов

Ацетил-КоА в хлоропластах зеленых листьев используется главным образом для построения углеродной цепи жирных кислот и терпеноидов. Для объяснения механизма регуляции терпеноидного биосинтеза в процессе зеленения этиолированных проростков высших растений, когда заново формируется весь фотосинтетический аппарат, Гудвин и сотрудники еще в 60-х гг. использовали теорию компартиментации, или внутриклеточного разобщения. Эта теория в интерпретации Гудвина исходила из следующих положений.

1. Ферменты биосинтеза терпеноидов разделены в клетке таким образом, что ферменты общих стадий биосинтеза находятся как внутри, так и вне хлоропласта, тогда как специфические для конечных стадий биосинтеза хлоропластных терпеноидов ферменты локализованы только внутри хлоропласта. Ферменты, катализирующие конечные стадии биосинтеза тритерпенов и стероидов, локализованы в цитоплазме.

2. Мембрана хлоропласта растения непроницаема для МВК – первого специфичного предшественника всех терпеноидов. В хлоропластах функционирует мевалонат – независимый путь биосинтеза молекул «активного изопрена» (ИППР, ДМАРР). Его называют углеводным (последовательность реакций рассмотрена ранее).

Наряду с алифатическими терпеноидами известно много циклических форм. Образование из ГРР моноциклических терпенов катализируют около 30–40 различных циклаз. Разнообразие структурных типов монотерпенов в растениях детерминируется генетически (рис. 2.64). Ациклические МТ образуются в результате гидролиза соответствующих пре-нилРР и последующих превращений свободных спиртов.

Самую большую группу моноциклических терпенов образуют производные п-ментана. К ним относятся лимонен, терпинолен, α - и γ -терпинены и многочисленные окисленные МТ – тимол, d-карвон и др., т.е. они подвергаются вторичным превращениям и это разнообразит количество циклических монотерпенов.

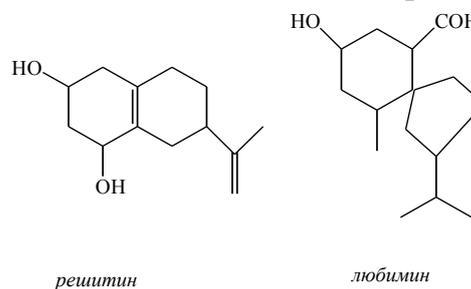


Рис. 2.64 - Структуры решитина и любимина

Во вторичных превращениях участвует большое число ферментов, катализирующих различные стадии метаболизма основных «прародительских» продуктов циклизации.

Основными ферментами во вторичных превращениях МТ являются монотерпенол-дегидрогеназы, ацилтрансферазы и редуктазы двойных связей. Все эти ферменты были выделены из растений и подробно охарактеризованы.

В циклизации фарнезил РР много неясно, хотя для некоторых представителей (кариофиллен, гумулен) в листьях шалфея обнаружена циклаза, откуда она и выделена. Таким образом синтезируются некоторые фитоалексины бициклической структуры.

Геранилгеранилдифосфат является родоначальником всех ациклических и циклических ДТ. Из циклических важным является гиббереллины, фузикокицины, офиоболины.

Циклизация ГГРР в гиббереллины и офиоболины происходит многоступенчато, разделенной во времени, т.е. происходит с образованием стабильных промежуточных продуктов в отличие от непрерывного «сопряженного» процесса циклизации сквалена. Фузикокицины – это макроциклические глюкозилированные дитерпены и, по мнению некоторых исследователей, представляют собой модифлицированные сестертерпены, т.е. образуются из C₂₅ предшественникатипа геранилфарнезил РР. Однако дальнейшие уточнения, проведенные с мечеными ¹³С и ³Н препаратами МВК, показали, что они синтезируются все же из ГГРР по аналогии с офиоболинами. Считают, что циклизации протекают постепенно друг за другом.

Роль геранилгеранил РР можно представить в виде следующей схемы (рис. 2.65).

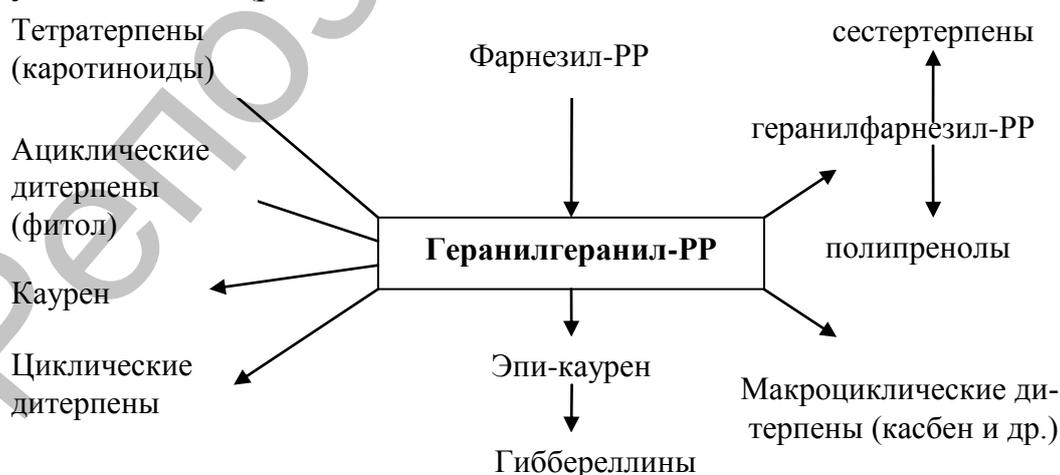


Рис. 2.65 – Значение геранилгеранил РР

Геранилгеранил-РР – ключевой продукт биосинтеза различных растительных терпеноидов.

2.9. Биосинтез растительных стероидов и тритерпеноидов

Хотя фитостерины содержат число углеродных атомов, не кратное пяти, биогенетически они относятся к тритерпеноидам (ТТ), поскольку образуются при циклизации тритерпенового углеводорода сквалена (рис. 2.66).

В 50-е гг. в лабораториях Блоха и Линена были установлены основные этапы образования сквалена из ацетата через промежуточные стадии МВК, ИППР, ГРР и ФРР. Собственно биосинтез ТТ, в том числе стероидов, начинается с конденсации (димеризации) двух молекул ФРР путем связывания их «хвост к хвосту».

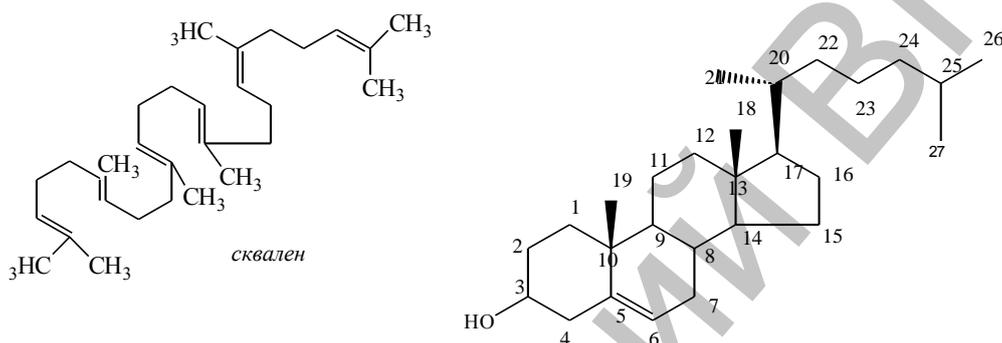


Рис. 2.66 - Биосинтез стероидов и тритерпеноидов

Эта реакция происходит только в присутствии $\text{NADPH} + \text{H}^+$. Стабильным промежуточным продуктом является пресквалендифосфат, который затем при участии фермента сквален-синтетазы превращается в сквален. Следующая стадия биосинтеза стероидов включает процесс циклизации сквалена, который происходит только в аэробных условиях в присутствии $\text{NADPH} + \text{H}^+$ и микросомальных фракций, где содержатся циклазы. Например, в высших растениях и водорослях этот фермент называется сквален-2,3-оксид: циклоартенол циклаза. В растениях найдены циклазы, катализирующие циклизацию сквален-2,3-оксидов в тритерпены (ТТ), биогенетически не связанные с фитостеринами (ФС). К ним относится β -амирин-циклаза и ряд других ферментов, участвующих в биосинтезе тритерпеновых углеводов и спиртов.

Известны также циклазы, субстратом которых является сам сквален или его низшие и высшие гомологи. В этом случае в результате циклизации образуются углеводороды дилоптен (5-тичленный), гопен (5-тичленный) и серратен (6-тичленный). К настоящему времени известно более 20 различных циклаз, которые выделили из высших растений, грибов, печени и мозга животных. Эти циклазы катализируют циклизацию сквалена в самые различные тритерпены, в том числе ланостерин, циклоартенол, α - и β -амирины, парнеол, оноцерин и другие тритерпеновые соединения.

2.10. Биосинтез фитостеринов

Образование боковой цепи фитостеринов, а вернее, ее удлинение на один или два углеродных атома – это одна из самых характерных черт биосинтеза фитостеринов в высших и низших растениях. До сих пор остается неясным, почему мембраны растительных клеток, в отличие от животных, построены в основном из C_{28} и C_{29} стероидов, хотя C_{27} холестерин и найден в растениях.

Алкилирование боковой цепи стероидов у C-24 атома осуществляется за счет однократного или двухкратного метилирования с участием S-аденозил-метионина (SAM) в качестве донора метильных групп.

Кроме этих реакций в формировании стероидов из циклоартенола (рис. 2.67) алкилирование при C-24 происходят следующие этапы:

1. Деметилирование у C-4 и C-14 атомов путем окислительного отщепления трех CH_3 -групп.

2. Перемещение двойной связи из положения Δ^7 в положение Δ^5 или образование $\Delta^5, 7$ – системы двойных связей.

3. Введение Δ^{22} -двойной связи в боковую цепь, что ведет к образованию стигмастерина и других минорных фитостеринов.

4. Удаление Δ^{22} -двойной связи приводит к образованию β -ситостерина (рис. 2.68), кампестерина, эргостерина – наиболее распространенных стероидов растений и грибов.

Биосинтез холестерина, у которого отсутствует алкильная группа у C-24 атома, в растениях изучен хуже, чем у животных.

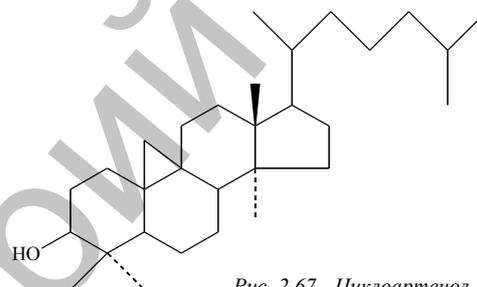


Рис. 2.67 - Циклоартенол

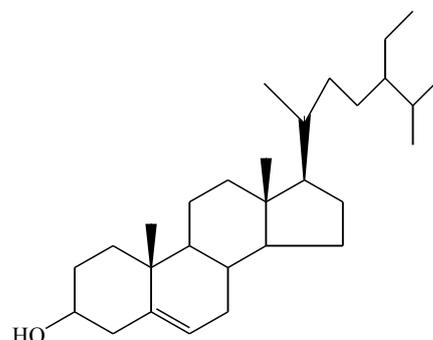


Рис. 2.68 - β -Ситостерин

2.11. Регуляция биосинтеза фитостеринов в растениях

В растениях конечные этапы биосинтеза фитостеринов не всегда находятся под строгим метаболическим контролем. Факторы окружающей среды – свет, температура и др. – влияют на скорость биосинтеза фитостеринов. В связи с этим отмечают особую роль трех ферментов в регуляции биосинтеза ФС: ОМГ-КоА-редуктазы, сквален-2,3-оксид-циклазы и SAM: циклоартенол метилтрансферазы. Регулирующее воздействие света на скорость биосинтеза ФС, по-видимому, определяется фитохромом.

2.12. Физиологические функции фитостерина в растительной клетке

По аналогии с установленной ролью стерина и стероидов в животной клетке отмечают три функции стерина в растительной клетке:

1. Биогенетическая функция, когда стерина, чаще всего холестерин, выступают в качестве предшественников других стероидов.
2. Гормональная – наименее изученная и признаваемая.
3. Структурная – участие в построении мембран растительных клеток.

В растениях ФС локализованы во внутриклеточных оргanelлах – ядрах, хлоропластах, митохондриях и эндоплазматическом ретикулуме. Считают, что стерина стабилизируют мембраны эукариот, определяя их жидкокристаллические свойства или, так называемую, «флюидность».

2.13. Образование и функции эфиров стерина, гликозидов стерина и ацилированных гликозидов стерина

В растениях встречаются свободные ФС, эфиры стерина (ЭС) по С-3 гидроксигруппе с высокомолекулярными жирными кислотами, гликозиды стерина (ГС) и ацилированные ГС, или стерил-6'-ацил-β-гликозиды. Полагают, что ЭС могут представлять собой транспортную форму стерина в мембранах. У большинства исследованных растений в составе стерина преобладают свободные стерина, а ГС и АГС составляют не более 15–25% всех стерина. Однако в семействе пасленовых главную часть стерина (75–83%) составляют ГС и АГС.

2.14. Образование фитоэкдизонов и brassinosteroidов

Фитоэкдизоны, или экдистероиды, были найдены в растениях только во 2-ой половине 60-х гг. ушедшего века. Они представляют полигидроксилированные соединения, содержащие 27–29 атомов углерода и близки по строению холестерину. Экдистерон наиболее распространен у высших растений (рис. 2.69).

К началу 80-х гг. экдистероиды были найдены в 80-ти семействах. К 1982 г. было известно 22 структуры brassinosteroidов. В растениях экдистероиды обеспечивают репеллентное и детеррентное действие. Brassinosteroidы – группа стероидов с высокой фитогормональной активностью. Первые их нашли в пыльце крестоцветных. Brassinolid проявляет

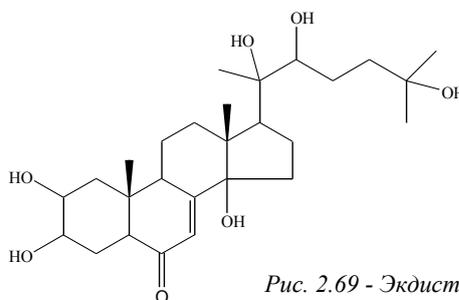


Рис. 2.69 - Экдистерон

свое действие в концентрации 10^{-9} М и менее (рис. 2.70). Изучение механизма действия только начинается. Предполагают, что brassinolid образуется в пыльце крестоцветных из найденных там 24-метилхлестерина и brassicasterina через промежуточную стадию 6-кетостероида, также обнаруженного в пыльце. Brassinosteroids стимулируют фотосинтез и индуцируют цветение и развитие боковых цветочных почек у растений длинного дня. Они контролируют действие ИУА, АБК, ГА, этиленамина.

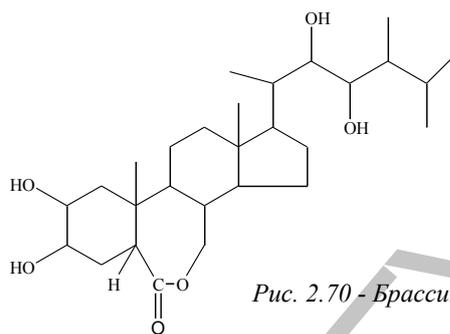


Рис. 2.70 - Брассинолид

2.15. Биосинтез каротиноидов

Каротиноиды (КА) относятся к тетратерпенам (C_{40} -единиц) и включают два основных класса: каротины и ксантофиллы. КА образуются только в растениях и микроорганизмах, в организм животных они попадают с пищей.

Первым специфическим углеводородным C_{40} предшественником всех КА является фитоин с тремя конъюгированными двойными связями в центре молекулы (рис. 2.71). Фитоин можно рассматривать как C_{40} аналог сквалена, с той разницей, что в отличие от сквалена, в фитоине центральная углерод-углеродная связь ненасыщенна.

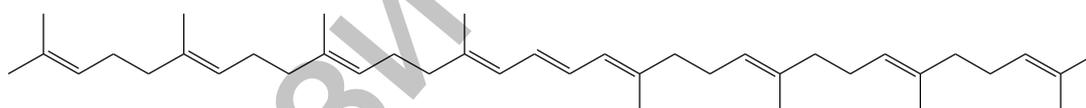


Рис. 2.71 - Фитоин

Фитоин, как и сквален, образуется путем конденсации (димеризации) по типу «хвост к хвосту» двух молекул ГГРР под воздействием фермента фитоинсинтетазы, которая локализуется в мембранах хлоропластов. В высших растениях фитоин (бесцветный) может превращаться в ликопин (окрашенный), который затем, подвергаясь циклизации, образует β -, α - и ϵ -кольца каротинов под влиянием соответствующих ферментов, которые выделили из ряда растений (перец, томаты).

2.16. Образование ксантофиллов

Из более чем 500 известных КА большинство относится к ксантофиллам. Главными реакциями в процессе превращения каротинов в ксантофиллы является гидроксирование С-3 атома и введение 5,6-эпокси группы в β -кольцо иона. Присоединение

ОН-группы к С-3 атому β- или α-иононового кольца катализирует оксигеназа со смешанной функцией. Процесс эпоксилирования осуществляется ферментами тилакоидов хлоропластов виолаксантин-деэпоксидазой и зеаксантин-эпоксидазой. В этой реакции есть несколько этапов, получивших название реакций ксантофильного цикла. Источником кислорода в реакциях гидроксилирования и эпоксилирования является O₂ воздуха, а не воды.

2.17. Функции КА. Регуляция биосинтеза КА

Основные функции КА в биологических системах обусловлены, по-видимому, их способностью поглощать свет. В хлоропластах β-каротин обнаружен в составе ФС I и ФС II, а также в составе светособирающего комплекса. В процессе фотосинтеза КА участвуют как фоторецепторы, защищая хлорофилл от повреждающего действия синглетного кислорода. КА участвуют также в явлениях фототропизма растений, в процессе размножения. Продукты расщепления КА (витамина А) участвует также в акте зрения. Реакции денатурации КА и циклизации ликопина находятся под генетическим контролем. В регуляции отдельных стадий биосинтеза КА большая роль принадлежит их компартиментации в клетке и тканях.

2.18. Биосинтез каучука, гутты

В млечном соке гевеи обнаружили ферменты, катализирующие превращение ацетата в ОМГ-КоА и МВК, а также ферменты биосинтеза ИПРР из МВК. Все ферменты, связанные с образованием ИПРР – это растворимые белки млечного сока гевеи. Включение ИПРР в каучук происходит на поверхности предшествующих частиц каучука, т.е. происходит наращивание цепи за счет присоединения новых С₅-остатков, а не образования новых цепей. Условием появления новых цепей является удаление каучука из млечного сока, а также введение в систему небольшого количества ДМАРР, который в этом случае выступает в роли «затравки» – акцептора молекул ИПРР. Регуляция скорости образования каучука осуществляется, по-видимому, на стадии восстановления ОМГ-КоА в МВК, т.е. редуктаза катализирует скорость лимитирующей стадии всего процесса.

2.19. Функции терпеноидов в растениях и других организмах

Мир растительных терпеноидов разнообразен, среди них есть вещества незаменимые в медицине (ментол, карденолиды, стероидные соединения, цитотоксические вещества, обладающие противораковой активностью). Пищевая промышленность широ-

ко использует эфирные масла, главными компонентами которых являются МТ и СТ. В борьбе с насекомыми-вредителями все большее распространение получают вещества, нарушающие нормальный цикл развития насекомых и их размножение – экдистероиды и феромоны терпеноидного строения, при этом в растениях синтезируются и те, и другие.

Неограниченное разнообразие структур природных соединений представляют собой неисчерпаемый набор моделей и образцов для химиков-синтетиков. Многие достижения современной медицины в борьбе с раком, сердечно-сосудистыми заболеваниями, нарушениями эндокринного обмена обязаны своими успехами использованию растительных моделей. Изучение регуляции холестерогенеза у животных привело к выяснению существенной роли изопентениладенина как необходимого фактора клеточного деления. Оказалось, что между активностью ОМГ-КоА-редуктазы и синтезом ДНК существует прямая корреляция. Этот факт привел к обнаружению свободного изопентениладенилата в культуре животных клеток (ранее известного как цитокинин растений) и установлению его решающей роли в инициации репликации ДНК. Эти исследования были очень важны для понимания процесса канцерогенеза, который сопровождается неограниченным синтезом ДНК. Неконтролируемый синтез МВК в раковых и предраковых опухолях – это уникальная и специфическая черта злокачественных опухолевых клеток, связанная с гиперпотребностью в МВК, необходимой для S-фазы деления клеток при раке. С 1960 по 1981 гг. на противораковую активность было обследовано свыше 35000 видов высших растений (из 250 тыс. описанных).

Кроме канцерогенеза терпены имеют отношение к атеросклерозу, который развивается в результате нарушения холестерогенеза у человека. В 70-е гг. регуляция этого процесса изучалась весьма интенсивно и это привело к установлению роли ОМГ-КоА-редуктазы, как фермента, катализирующего скорость лимитирующей стадии процесса биосинтеза холестерина. Низкое содержание холестерина в крови действительно предохраняет от атеросклероза, однако опасно для жизни. К такому выводу пришли американские врачи, обследовав более 1000 мужчин в возрасте от 50 до 89 лет. Холестерин – основной материал «изоляции» наших нервов от стрессовых перегрузок. В применении к растительным терпеноидам эти работы проводились успешно под руководством Гудвина в Англии, Хефтмана и Крото в США, Кори в Чили, Чефе в ФРГ, Пасешниченко в СССР особенно в 70–80 гг. XX столетия.

Достижения в познании путей терпеноидного биосинтеза у растений очень помогают в установлении строения новых соединений в сочетании с физико-химическими методами идентификации. Велика роль терпеноидов и стероидов в экологических взаимосвязях растений с миром животных. Например, у шимпанзе сесквитерпеновые лактоны и соединения класса стероидных гликозидов, содержащихся в побегах *Vernonia amygdalina* (сем. *Compositae*) и *Lippia plirata* (сем. *Verbenaceae*), обладают противопаразитарными свойствами. Листья парагвайского кустарника *Stevia rebandiana* издавна употребляли в Южной Америке для подслащивания чая и в консервном производстве. Из листьев этого кустарника выделен тритерпеновый гликозид – стевиозид, который в 300 раз слаще сахарозы. Корни солодки (*Glycyrriza*), известные более 5000 лет назад, содержат тритерпеновые сапонины, обладающие сладким вкусом. Из 14 сапонинов корней солодки тритерпен апиоглицирризин в 2 раза слаще глицирризина, т.е. в 300 раз слаще сахарозы.

2.20. Эволюция терпеноидов в связи с филогенией растений

В ископаемых остатках, насчитывающих 2,5 млрд. лет, были обнаружены терпеноиды с 18, 19, 20 и 21 атомами углерода в молекуле, а также насыщенные C₂₇, C₂₈ и C₂₉ стераны. Столь древнее происхождение позволило предположить, что эти вещества синтезировались уже в период перехода от абиотического к биогенному путям образования органических соединений. Стерины, каротиноиды и гопаноиды находят в самых примитивных клеточных мембранах прокариотических клеток сине-зеленых водорослей. По-видимому, эволюционное развитие живых организмов, начиная с самых древних, было тесно сопряжено с совершенствованием терпеноидного биосинтеза.

Сопоставление структур КА и ТТ, в том числе стеринов, позволило Уриссону сформулировать свою теорию макроэволюции и микроэволюции терпеноидов, участвующих в построении клеточных мембран. Вопросы эволюции терпеноидов в связи с филогенией привлекли внимание и других крупных исследователей в области терпеноидов и стероидов.

Стерины образуются всеми фотосинтезирующими растениями, включая водоросли, хвощи, папоротники, мхи, голосеменные и покрытосеменные. У высших растений биосинтез стеринов *de novo* происходит во всех органах на протяжении онтогенеза. Среди нефотосинтезирующих эукариотических организмов стерины образуются у грибов, иглокожих, моллюсков и позвоночных животных.

Многие прокариотические организмы, включая бактерии и цианобактерии, лишены стеринов. Однако у ~ 50% всех обследованных видов прокариот вместо стеринов найдены циклические C₃₀ и C₃₅ терпеноиды, относящиеся к гопаноидам (рис. 2.72).

Предположили, что гопаноиды, например, диплоптен и тетраиманол, образование которых из ациклического углеводорода-предшественника не требует присутствия кислорода, заменяют в мембранах прокариот стерины.

У эукариот гопаноиды уступили место в мембранах стеринам. Холестерин и фитостерины достигли истинно функционального «совершенства» под действием отбора. Стериновые молекулы обладают такой структурой, которая идеально обеспечивает комплементарное взаимодействие с фосфолипидными компонентами в мембране. Необходимым моментом в образовании стериновой молекулы было появление на Земле аэробных условий.

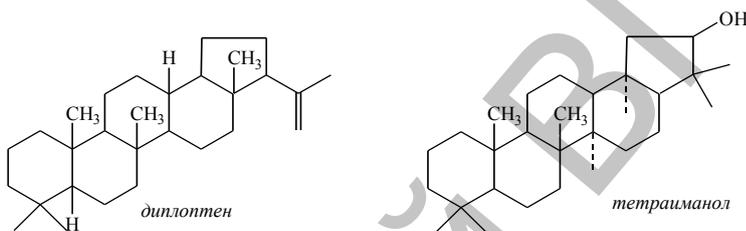


Рис. 2.72 - Ациклические терпеноиды

У фотосинтезирующих эукариотических организмов, как это упоминалось ранее, продуктом циклизации сквалена является циклоартенол, у нефотосинтезирующих, в том числе грибов и дрожжей – моностерин. Взаимосвязь между фотосинтезом и циклоартенолом в качестве первого продукта циклизации сквалена-2,3-оксида просматривается только у растений, но не у микроорганизмов. Условия анаэробно-анаэробно делают невозможным происходящий только в присутствии кислорода процесс циклизации сквалена через промежуточную стадию сквалена-2,3-оксида. Предположили, что в процессе филогенетической эволюции именно гопаноиды привели к стеринам, поскольку они образуются также путем циклизации сквалена, инициируемой H⁺. Циклизация, инициируемая H⁺, более примитивна, чем циклизация сквалена-2,3-оксида, она не требует столь жесткой конформации субстрата, осуществляется путем последовательной полициклизации без последующих перегруппировок. Блох предположил, что в первичной атмосфере путь химической эволюции стеринов остановился на стадии сквалена из-за отсутствия свободного кислорода, так как биосинтез гопаноидов осуществлялся от ацетата до конечных продуктов и в отсутствие O₂. При гидратации сквалена или продуктов его циклизации образовывались полигидро-

ксилированные производные гопаноидов. Кислород требуется не только на стадии циклизации, но и для удаления трех CH_3 -групп ланостерина или циклоартенола. Очень важно то, что именно деметилированная циклопентанпергидрофенантеновая структура оказалась функционально наиболее соответствующей для построения мембран, поскольку стереохимически нет разницы между холестерином и моностерином или циклоартенолом. Холестерин может прочно встраиваться между длинными ацильными цепями фосфолипидов благодаря конформационно заторможенной, а потому малоподвижной, тетрациклической системе.

Урриссон считает, что мутация скваленоксидациклазы, которая привела к образованию ланостерина и циклоартенола вместо гопаноидов, была решающим фактором в появлении стеринового биосинтеза. Он назвал это событие «макроэволюцией». Наличие же большого разнообразия конечных продуктов циклизации, т.е. присутствие производных ланостерина, циклоартенола и различных тетрациклических и пентациклических терпеноидов у отдельных родов Урриссон называет «микроэволюцией» биосинтеза.

По представлениям В.А. Пасешниченко биосинтез терпеноидов, исходным продуктом в котором является ацетил-КоА, имеет первостепенное значение для растений-продуцентов как источник физиологически важных метаболитов (фитогормоны, фитол, стерины), без которых растение существовать не может. Мало вероятно, чтобы столь энергетически емкий процесс служил, в первую очередь, для катаболизма ацетил-КоА, который, кстати, с большей выгодой для растения может распадаться до CO_2 в процессах дыхания и гликолиза. Вместе с тем, нельзя исключить возможности того, что процесс биосинтеза столь разнообразных циклических МТ и СТ – конечных продуктов обмена ИПРР – может в определенные моменты жизни растения служить для утилизации «излишних» количеств некоторых специфических предшественников биосинтеза терпеноидов, например, ОМГ, МВК и ИПРР.

Глава 3. АЛКАЛОИДЫ

Алкалоиды представляют собой еще одну группу так называемых вторичных растительных веществ. Многие, но не все, алкалоиды обладают важными медико-биологическими свойствами. К 1986 г. из 5% видов растений было выделено более 6000 алкалоидов и установлено их строение. Все алкалоиды содержат азот, чаще всего в составе гетероциклического кольца; большинство из них имеет основные свойства, как это явствует уже из их общего названия (алкалоид – растительная щелочь). Четкой номенклатуры алкалоидов пока еще нет, но алкалоиды с гетероциклическими кольцами часто называют истинными алкалоидами, а вещества без таких колец – протоалкалоидами. Почти всегда отдаленными биогенетическими предшественниками алкалоидов служат аминокислоты; другие мультикарбоновые единицы, например, ацетат, также могут участвовать в построении конечной структуры некоторых алкалоидов. Алкалоиды, образующиеся без участия аминокислот, независимо от того, содержат ли эти алкалоиды циклы или нет, называют псевдоалкалоидами. Они практически целиком представлены веществами, углеродный скелет которых имеет терпеноидное происхождение. Иногда алкалоиды классифицируют по видам содержащих их растений (как одно из направлений химической таксономии), или по характеру физиологического действия на человека и животных (болеутоляющие, сосудорасширяющие, антгельминтики и т.п.), или, наконец, по их химической природе (производные пиридина, пирролизидина, индола и т.д.).

Мы познакомимся с алкалоидами, придерживаясь химической классификации:

1. Алкалоиды без гетероциклов в молекуле.
2. Пирролидиновые и пирролизидиновые алкалоиды.
3. Пиперидиновые и пиридиновые алкалоиды.
4. Алкалоиды с конденсированными пирролидиновым и пиперидиновым кольцами.
5. Хинолизидиновые алкалоиды.
6. Хинолиновые алкалоиды.
7. Изохинолиновые алкалоиды.
8. Индольные алкалоиды.
9. Пуриновые алкалоиды.
10. Терпеновые алкалоиды.
11. Стероидные алкалоиды.

3.1. Алкалоиды без гетероциклов в молекуле

3.1.1. Алифатические алкалоиды

Представители этой группы простейших алкалоидов встречаются чаще всего в качестве сопровождающих веществ к основным алкалоидам, но в ряде случаев они сами являются главными фармакологическими активными веществами.

Например, в мухоморе (*Amanita muscaria*) накапливается ядовитый алкалоид мускарин, который сильно снижает кровяное давление, амплитуду и частоту сердечных сокращений, может привести к смерти (рис. 3.1). Его относят к имитаторам ацетилхолина. В козлятнике (*Galega axxicinalis* L.) содержится галегин (изоаминенгуанидин), который изучается в качестве антидиабетического средства (рис. 3.2).

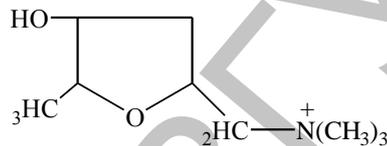


Рис. 3.1 - Мускарин

Широкое применение в медицине нашел алкалоид сферофизин, который применяют при слабой родовой деятельности, кровотечениях в послеродовом периоде и атонии матки. Сферофизин содержится в растении сферофиза солонцовая (сем. Бобовые) в количестве до 0,4%.

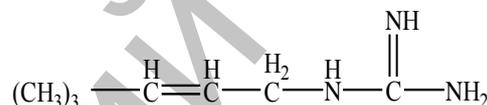


Рис. 3.2- Галегин

3.1.2. Фенилалкиламины

Типичными представителями этой группы алкалоидов являются алкалоиды эфедры и стручкового перца. Алкалоиды этой группы образуются из фенилаланина (рис. 3.3).

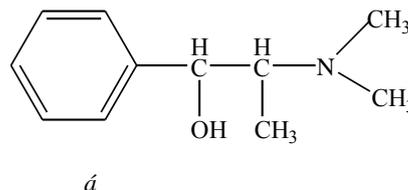
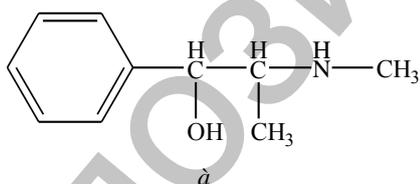


Рис. 3.3 - Эфедрин (а) и N-метилэфедрин (б)

Наиболее широко эфедрин применяется при лечении заболеваний аллергического характера (бронхиальная астма, крапивница, вазомоторный насморк и др.) как стимулятор ЦНС и при отравлении морфином, скополамином.

Перец однолетний (*Capsicum annuum* L., сем. Пасленовые) содержит алкалоид капсаицин, обладающий жгучим

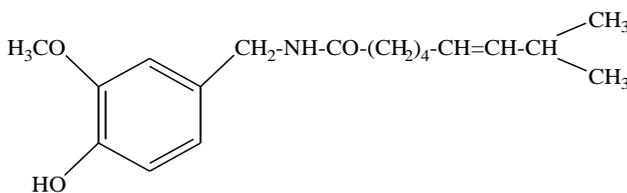


Рис. 3.4 - Капсаицин

вкусом (рис. 3.4). В химическом отношении это ваниллиламид дециленовой кислоты (ацилированный бензиламин).

В наибольшем количестве (до 2%) капсаицин содержится в семяносах, локализуясь в особых секреторных клетках, группы которых располагаются под кутикулой. Выделенный в чистом виде капсаицин представляет собой бесцветные кристаллы, жгучий вкус которых еще ощутим в разведении 1:10 млн. Настойка применяется для возбуждения аппетита и улучшения пищеварения. В качестве местного раздражающего средства широко применяется настойка и липкий перцовый пластырь. Стручковый перец используется также в кулинарии и ликеро-водочной промышленности.

Гордеин по химической природе является диметилпроизводным тирамина (рис. 3.5). В небольшом количестве (0,2%) содержится в прорастающих семенах ячменя, откуда был впервые выделен и получил свое название (род *Hordeum*). Содержится и в некоторых других растениях. Гордеин вызывает повышение кровяного давления у человека и животных. В растениях гордеин образуется из тирозина.

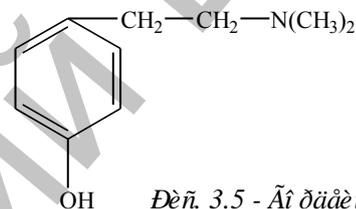


Рис. 3.5 - Гордеин

3.1.3. Колхициновые алкалоиды

Колхицин и колхамин содержатся в луковицах растений безвременник великолепный и безвременник осенний (*Colchicum autumnale*), иногда неверно называемых крокусами (рис. 3.6). Колхицин выделен впервые в 1819 г., а структура описана только в 1953 г.

Колхицин нельзя назвать типичным алкалоидом, поскольку он является нейтральным соединением. Молекула состоит из трех конденсированных колец, одно из которых (кольцо С) является трополоном, кольцо В является гидрированным трополоном.

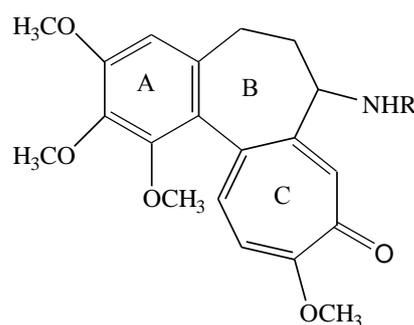


Рис. 3.6 - Колхицин ($R=COCH_3$)
и колхамин ($R=CH_3$)

Колхицин широко применяется в селекционной работе как агент, вызывающий удвоение хромосом и образование полиплоидных форм растений. Колхицин и колхамин проявляют противоопухолевую активность, колхамин менее токсичен, поэтому его больше применяют в виде мазей, таблеток и инъекций при подагре.

3.2. Пирролидиновые и пирролизидиновые алкалоиды

Простейшими пирролидиновыми алкалоидами, довольно распространенными в растениях, являются стахидрин, гигрин, кускигрин и некоторые другие (рис. 3.7).

Стахидрин представляет собой N-метилированную циклическую аминокислоту пролин. Гигрин оказывает общее стимулирующее действие. Гигрин и кускигрин сопровождают ос-

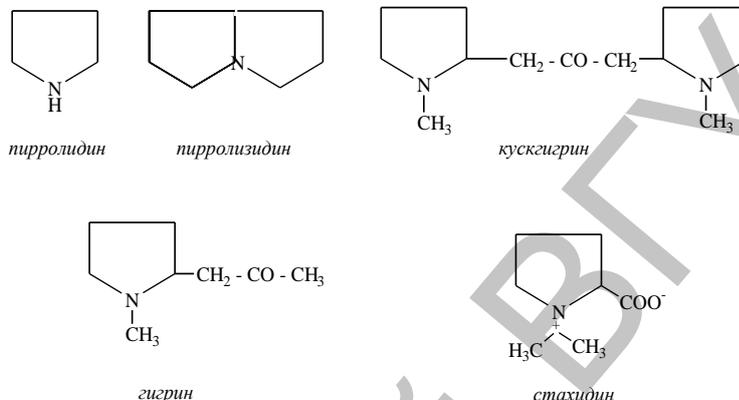
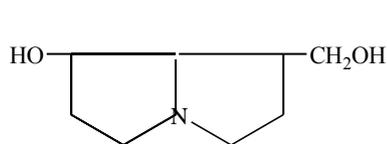


Рис. 3.7 - Структуры пирролидиновых и пирролизидиновых алкалоидов

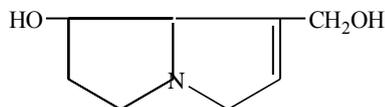
новные алкалоиды пасленовых и кокаинового куста. Их биогенез близок к биогенезу тропановых алкалоидов. Значительно шире распространены в природе производные пирролизидина, который представляет собой насыщенную систему, образованную двумя пятичленными кольцами с общим атомом азота.

Пирролизидиновые алкалоиды чаще всего встречаются в растениях рода *Senecio* (крестовники), но содержатся также и в других родах *Crotalaria* и *Heliotropium*. Они, как полагают, участвуют в химической защите растений от биоповреждений и в защите растений в плане механических свойств и эволюционных особенностей.

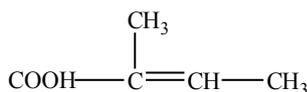
Это сложные эфиры, которые при гидролизе распадаются на алифатические моно- и дикарбоновые кислоты (так называемые нециновые кислоты) и аминоспирты (выступающие под названием нецины) (рис. 3.8). Известно около 10 различных нецинов, отличающихся структурно или стереохимически; число нециновых кислот еще больше. Кроме того, алкалоиды могут быть как в восстановленной, так и в окисленной форме (N-оксиды). Таким образом, группа *Senecio* алкалоидов весьма обширна. Наиболее часто встречающимися нецинами являются платинецин и ретронецин. Эти аминоспирты этерифицированы сенециновой, саррациновой и другими кислотами.



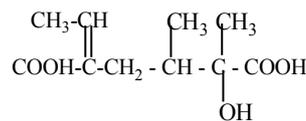
нецины (C₈)



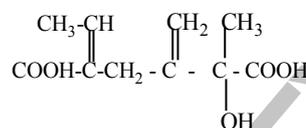
ретронецин



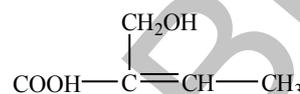
ангеликовая кислота



сенециновая кислота



сенецифиллиновая кислота



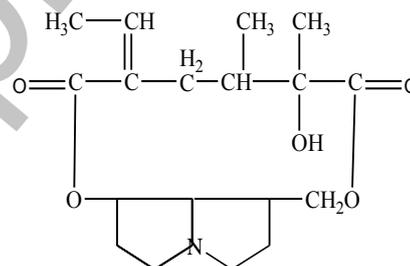
саррациновая кислота

Дей. 3.8 - Ѐ äöèí û è í äöèí î äü ä èèñèí ò û

Предшественниками нецинов являются две молекулы орнитина, которые, концентрируясь и образуя ряд промежуточных продуктов, дают соответственно алкалоиды. Известным лекарственным препаратом является платифиллин (рис. 3.9).

Содержание платифиллина в крестовнике плосколистном (флора горного Кавказа) может достигать 0,9%, в среднем 0,5% (315 от суммы алкалоидов). Платифиллин обладает холинолитическим и спазмолитическим действием: понижает тонус и снимает спазм гладкой мускулатуры бронхов, желчного пузыря, кишечника, мочевого пузыря, расширяет зрачок и оказывает положительное влияние при спазмах кровеносных сосудов, поэтому он применяется при острых желудочных и кишечных спазмах спастических запорах, язвенной болезни, печеночных и почечных коликах, холециститах, бронхиальной астме, стенокардии и нарушениях мозгового и периферического кровообращения спастического характера. Применяется как средство, расширяющее зрачок. Менее токсичен, чем атропин.

Несмотря на токсичность алкалоидов крестовника, некоторые насекомые эффективно утилизируют их для своей пользы. Здесь существует две химико-экологические стратегии. Так, гусеницы бабочек-данаид, питаясь крестовниками, накапливают алкалоиды в своем теле. На стадии куколки происходит превращение их в более простые пирролизидины, которые вылупив-



Дей. 3.9 - Ѐ äò òè èèèèí

шиеся самцы используют как половые аттрактанты. Другая стратегия заключается в том, что насекомые поглощают с растительной пищей и накапливают в организме столь большие количества неизмененных пирролизидиновых эфиров, что становятся остро токсичными для птиц и других потенциальных врагов. Отдельные виды муравьев из родов *Solenopsis* и *Monomorium* способны вырабатывать ядовитый секрет, содержащий алкилированные пирролизидины.

3.3. Пиридиновые и пиперидиновые алкалоиды

Пиридин является шестичленным гетероциклом с атомом азота. Пиридин и его гомологи содержатся в каменноугольном дегте, продуктах сухой перегонки дерева, торфа, животных остатков. Известны некоторые алкалоиды ряда пиридина и его восстановленной формы – пиперидина (рис. 3.10). Кониин содержится

в ядовитых плодах болиголова, изопеллетьерин – один из алкалоидов коры

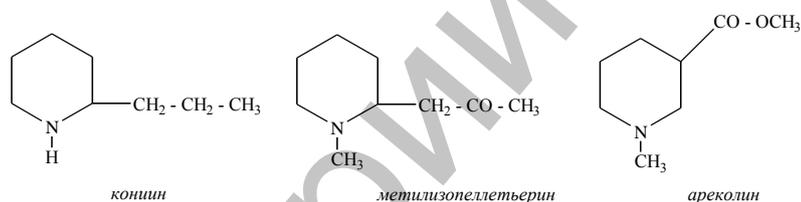


Рис. 3.10 - Алкалоиды пиридина

гранатового дерева, применяемый в качестве противоглистного средства, ареколин – главный алкалоид семян пальмы *Areca catechu* L., применяемый в ветеринарной практике как противогельминтное средство.

Лобелин содержится в лобелии одутлой, сем. Лобелиевые (рис. 3.11).

Лобелин возбуждает дыхательный центр, входит в состав таблеток «Лобесил», используется как средство отвыкания от курения. Указанные алкалоиды правильнее считать производными пиперидина – вещества, которое образуется при восстановлении пиридина, образуя гексагидропиридин. Это жидкость с резким своеобразным запахом.

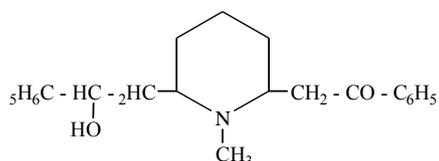


Рис. 3.11 - Лобелин

В растениях анабазиса (ежовника) безлистного (сем. Маревые) содержится алкалоид анабазин (α-пиперидин-β-пиридин). Он служит исходным материалом для получения никотиновой кислоты, образующейся в результате окисления анабазина. Этот алкалоид содержится в табаке и

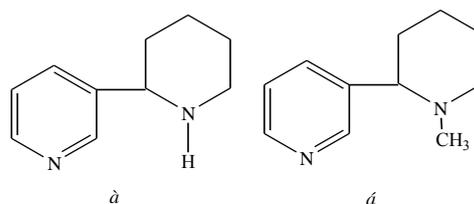


Рис. 3.12 - Анабазин (а) и никотин (б)

махорке наряду с никотином, который при окислении также дает никотиновую кислоту. Никотин и анабазин используются в качестве инсектицидов (рис. 3.12).

Никотин в свободном виде – бесцветная маслянистая жидкость. Он является сильно ядовитым веществом, действующим на центральную и периферическую нервную систему. При отравлении никотином смерть наступает от паралича дыхания. Никотин повреждает кровеносные сосуды. По этой причине курильщики табака подвергаются риску нарушений здоровья больше, чем некурящие (по некоторым оценкам в 6 раз).

3.4. Алкалоиды с конденсированными пирролидиновым и пиперидиновым кольцами

Во многих родах семейства Пасленовые, особенно в красавке, белене, дурмане, скополии, содержатся родственные по структуре алкалоиды (рис. 3.13). В основе этих алкалоидов лежит кольцевая система, известная под названием тропана, построенная из пиперидинового и пирролидинового циклов. Все тропановые алкалоиды являются производными двух аминоспиртов: тропина или скопина. Тропин образует сложные эфиры с разными органическими кислотами. В пасленовых он этерифицируется троповой кислотой, образуя алкалоид гиосциамин (атропин). Скопин также образует сложный эфир с троповой кислотой. Этот алкалоид называется скополамином, или гиосцином. Гиосциамин (атропин) и скополамин (гиосцин) являются оптически активными соединениями D и L ряда. Действие атропина – спазмолитическое, расширяющее зрачок, расслабляющее гладкую мускулатуру, снимающее симптомы морской и летной болезни, возбуждающее ЦНС. Скополамин успокаивает ЦНС, в остальном его действие аналогично атропину.

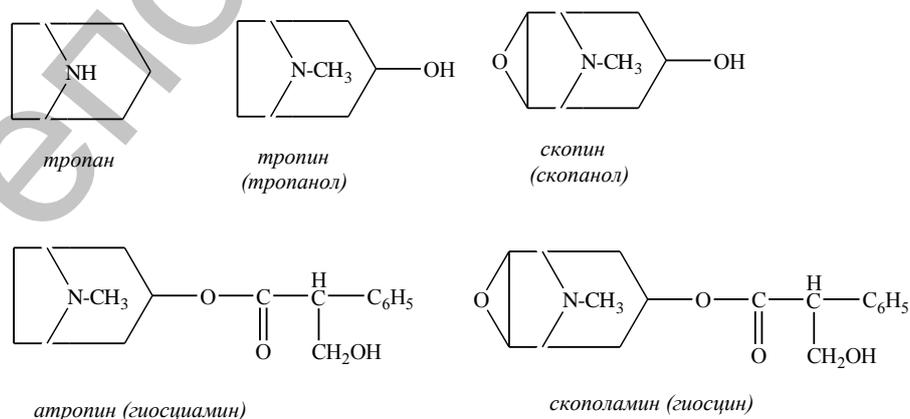


Рис. 3.13 - Структуры алкалоидов тропанового типа

Общее содержание алкалоидов у разных пасленовых варьирует от 0,04 до 3%.

Биосинтез атропина в растениях происходит из L-орнитина с образованием пирролина, затем идет конденсация и циклизация с ацетоуксусной кислотой и образуется тропанол. Из фенилаланина образуется троповая кислота. Оба конечных продукта подвергаются этерификации с образованием атропина. Т.о., биосинтез идет в три стадии.

Близким по структуре к атропину является кокаин (рис. 3.14). Он синтезируется в листьях кока (*Folium coca*) и некоторых видах рода *Erythroxylon*, сем. Эритроксилоновые.

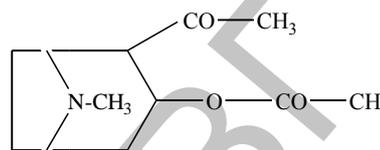


Рис. 3.14 - Кокаин

Индейцы с незапамятных времен жуют листья кока (в смеси с золой поташных растений) с целью притупления чувства голода, поддержания мышечной энергии и хорошего самочувствия. Европейские путешественники, узнав об этих удивительных свойствах листьев кока, привезли в Европу, где в 1859 г. в лаборатории Велера и был выделен чистый алкалоид кокаин.

Листья кока являются сырьем для производства кокаина, который применяется в растворах для местной анестезии слизистых оболочек глаз, носа, гортани и мочевых путей и при спазмолитических операциях. Кокаин токсичен и при длительном использовании развивается привыкание – кокаинизм. Является наркотическим веществом.

3.5. Хинолизидиновые алкалоиды

Простейшими алкалоидами, содержащими хинолизидиновое кольцо, являются лупинин и его стереоизомеры, накапливающиеся в растениях рода *Lupinus*, но во многих растениях (софора толстоплодная, термопсис, кубышка желтая, плаун-баранец) чаще встречаются усложненные структуры.

В результате конденсации лупининовых звеньев образуются тетрациклические соединения, известные под общим названием спартеиновых алкалоидов (рис. 3.15).

Лупеин и его производные синтезируются из L-лизина, 2 молекулы которого вначале образуют диальдегидамин, который затем восстанавливается с образованием лупинина (рис. 3.16).

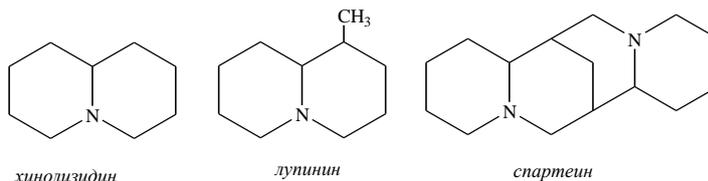


Рис. 3.15 - Хинолизидиновые алкалоиды

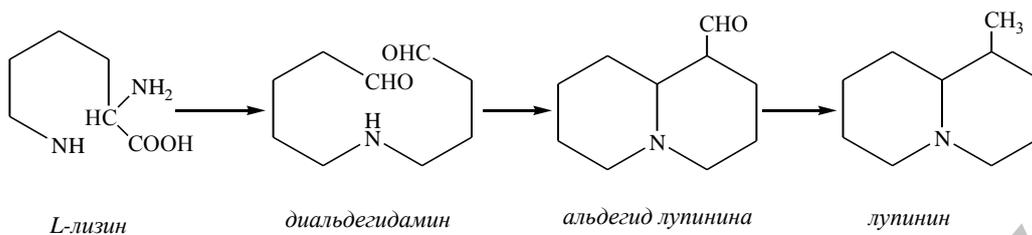


Рис. 3.16 - Синтез лутина из лизина

Для образования циклической системы спартеина используется две молекулы пиперидина (образуется из лизина) и альдегида глутаровой кислоты (из последнего образуются центральные углероды спартеина) (рис. 3.17).

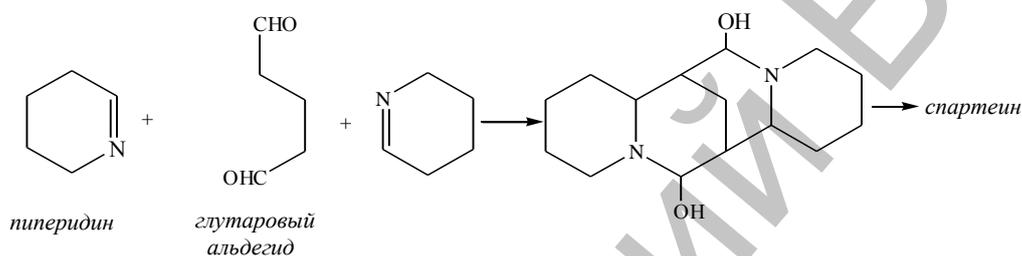


Рис. 3.17 - Синтез спартеина из пиперидина и глутарового альдегида

Ряд алкалоидов спартеинового ряда имеют значение в медицине: пахикарпин – применяется для стимулирования родовой деятельности. Алкалоиды кубышки входят в состав препарата лутенерин (смесь гидрохлоридов алкалоидов), который применяют для лечения острых и хронических трихомонадных заболеваний, а также в качестве контрацептивного средства. Алкалоиды плауна-баранца (аннотинин, ликоподин) в виде 5% водного раствора применяются для лечения больных хроническим алкоголизмом. Препарат оказывает сильное рвотное действие. Содержимое спорангиев других видов плаунов (булавовидный, годичный) используют для детских присыпок и в металлургии для обсыпки форм для литья чугуна.

3.6. Хинолиновые алкалоиды

Хинолин – гетероциклическое соединение, в котором пиридиновое кольцо конденсировано с бензольным кольцом (рис. 3.18). Хинолин выделен впервые в 1834 г. из каменноугольной смолы, в медицине не применяется вследствие высокой токсичности.

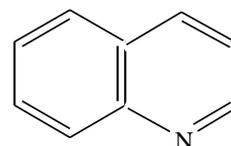


Рис. 3.18 - Хинолин

В растениях производные хинолина имеют весьма ограниченное распространение (рис. 3.19). Долгое время считалось, что они типичны лишь для хинных деревьев. И только сравнительно недавно алкалоиды хинолиновой природы нашли в мордовнике и ясенце.

Алкалоиды хинолина являются специфическим средством лечения малярии. В растениях они образуются из антраниловой кислоты, ацетата и мевалоновой кислоты.

В плодах мордовника обыкновенного основным алкалоидом (содержание не менее 1%) является эхинопсин (1-метил-хинолон-4). Работами А.И. Баньковского с сотр. (ВИЛАР) доказано, что в плодах мордовника эхинопсина как такового нет: он образуется в процессе его выделения из нативного алкалоида (присущего нативному растению), отличающегося наличием аминной и гидроксильной групп. Эхинопсин подобно стрихнину является тонизирующим средством, повышающим рефлекторную возбудимость спинного мозга, а также тонизирующим скелетную мускулатуру (рис. 3.20).

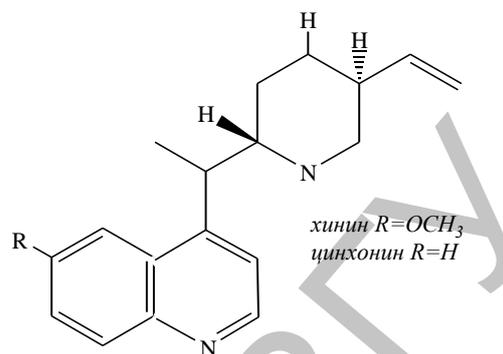


Рис. 3.19 - Хинин и цинхонин

3.7. Isoquinoline alkaloids

Isoquinoline ring is the main component in the hydrogenated form of a large number of alkaloids. The isoquinoline was first isolated from coal tar (рис. 3.21). This is a very strong base, with a smell reminiscent of benzaldehyde. The group of isoquinoline alkaloids is not uniform. Depending on the degree of hydrogenation of the substituents, additional rings, connected to the main core, they are divided into subgroups:

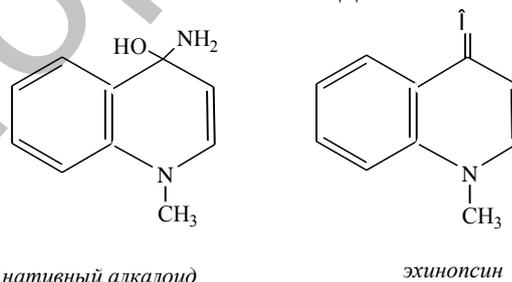


Рис. 3.20 - Эхинопсин

1. Tetrahydroisoquinoline alkaloids, found in the plant Rixter, in the seed and in some other plants.

2. Benzylisoquinoline alkaloids, found in the seed, in some species of the genus *Papaver*, and also in some other plants.

3. Morphine alkaloids, found in the seed, in some species of the genus *Papaver*.

4. Bisbenzylisoquinoline alkaloids, found in the species of the genus *Staphylea*, *Curatella*, *Barbarea*, *Maconia* and other plants.

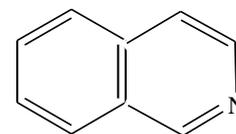


Рис. 3.21 - Isoquinoline

5. Протопиновые алкалоиды, содержащиеся во многих видах семейства Маковые.

6. Протобербериновые алкалоиды, распространенные в видах *Berberis*, *Magonia*, *Chelidonium*, *Argemone*, *Papaver*, *Macleaya*, *Fumaria* (*Papaveraceae*), *Hydrastis*, *Thalictrum* (*Ranunculaceae*).

7. Бензофенантридиновые алкалоиды (хелидонин, сангвинарин, хееритрин и др.), содержащиеся в чистотеле и растениях семейства Маковые.

8. Амариллисовые алкалоиды содержатся в видах унгернии и других растениях семейства *Amaryllidaceae*.

9. Эметиновые алкалоиды, содержащиеся в корнях ипенакуаны.

Особенностью изохинолиновых алкалоидов является то, что в одних и тех же растениях могут встречаться алкалоиды разных подгрупп.

3.7.1. В плодах солянки Рихтера, сем. Маревые, (пустынный ксерофит Средней Азии) содержатся алкалоиды сальсолин и сальсолидин (рис. 3.22). Эти вещества,

как простейшие тетрагидроизохинолиновые производные, по-видимому, образуются в результате конденсации фенилэтиламина и ацетальдегида с последующим метилированием. Источник азота – фенилаланин. Препараты солянки – гидрохлориды сальсолина и сальсолидина – используются

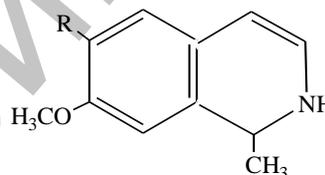


Рис. 3.22 - Сальсолин ($R=OH$)
и сальсолидин ($R=OCH_3$)

при лечении гипертонической болезни и при головных болях на почве спазмов сосудов мозга; также действует успокаивающе на центральную нервную систему.

3.7.2. Мак снотворный (*Papaver somniferum*) «опийный» имеет сорта, которые содержат большое количество алкалоидов в коробочках. Опиум (от греч. «*opion*», означает «маковый сок») представляет собой молочно-белую жидкость, выделяемую из незрелых семенных коробочек мака снотворного (опийного). Из опия выделено свыше 20 алкалоидов. Наибольшее их количество (до 2,5%) наблюдается в период технической (опийной) зрелости коробочек. Алкалоиды опия относятся к разным подгруппам изохинолиновых алкалоидов:

3.7.2.1. Подгруппа бензилизохинолина и бензилтетраизохинолина – папаверин, наркотиннарцеин и др.;

3.7.2.2. Подгруппа морфина – морфин, кодеин, тебиин и др.;

3.7.2.3. Подгруппа протоберберина – коптизин, берберин и др.;

3.7.2.4. Подгруппа протопина – протопин, криптопин, аллокриптопин и др.;

3.7.2.5. Подгруппа бензилизохинолина и бензилтетрагидрохинолина – папаверин, наркотин, нарцеин и др. (рис. 3.23). Папаверин применяется как спазмолитическое средство при спазмах кровеносных сосудов (гипертония, стенокардия, мигрень), спазмах гладкой мускулатуры органов брюшной полости и при бронхиальной астме.

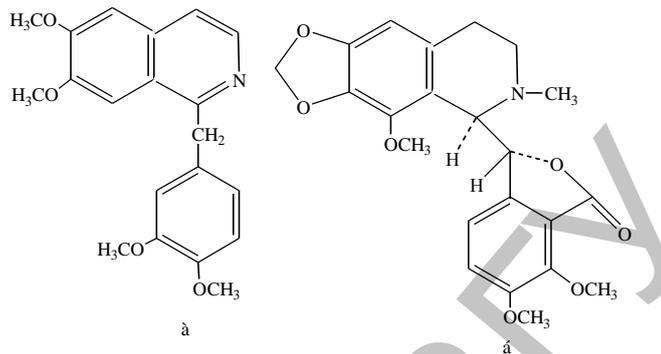


Рис. 3.23 - Папаверин (а) и наркотин (б)

3.7.2.6. Подгруппа морфина – морфин, кодеин, тебаин и др. (рис. 3.24). Свое название морфин получил в честь греческого бога сна и сновидений Морфея. Опий с незапамятных времен был известен в древнем Средиземноморье, а позднее появился также в западной Европе и Азии. Одурманивающее действие опийных алкалоидов стало причиной того, что в средневековой Индии распространилось жевание опия, в Китае – его курение и т.д.

Морфин относится к болеутоляющим веществам – наркотическим анальгетикам. Он обладает также седативным и снотворным действием, стимулирует гладкую мускулатуру, а в больших концентрациях вызывает рвоту, запоры, затрудняет диурез, угнетает центры терморегуляции и дыхания: при его передозировках может наступить смерть от дыхательного паралича.

В настоящее время установлено, что морфин влияет на специфические рецепторы в коре больших полушарий, получивших название опиатных (каппа, лямбда и др.). Эндогенными их антагонистами являются нейропептиды срединной области таламуса – энкефалины, эндорфины и др. Предполагается, что конформация этих нейропептидов и морфина в рецепторном комплексе во многом сходна, поэтому происходит блокировка функций. Морфиновые рецепторы также расположены в области позвоночного столба (*substantia gelatinosa*) и лимбической системе, которая тесно связана с эмоциями. Поэтому от действия морфина наступает эйфория – психическое состояние душевного покоя и уединения, устранение гнетущих ощущений и переживаний. Ослабляется медленная боль: морфин повышает порог появления медленной боли.

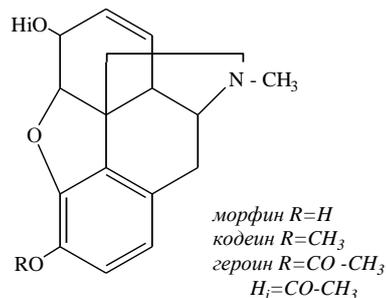


Рис. 3.24 - Морфин (а) и его производные (б)

При регулярном употреблении наркотика развивается привыкание к нему, а затем и лекарственная зависимость – болезненное пристрастие, являющееся одним из видов наркомании (морфинизм). Резкое прекращение употребления морфина приводит к болезненному состоянию абстиненции (лишения), которое в тяжелых случаях может даже вызывать смертельный исход.

Близким природным аналогом морфина является кодеин. В организме человека кодеин превращается в морфин, т.е. группа –OCH₃ окисляется в –ОН. Героин (диацетилморфин) – искусственно полученное производное морфина К. Бентли, его иногда называют соединением Бентли. Героин в 10 тыс. раз активнее морфина (1 мг его успокаивает разъяренного слона). Это связано с тем, что в молекуле героина две ОН-группы заменены на ацетильные (СО-СН₃). Превращение ОН-групп, способных образовывать водородные связи в ацетильные, приводит к тому, что героин по сравнению с морфином хуже растворяется в воде, но лучше – в углеводородных растворителях и жирах. Поэтому, хотя героин вводят только внутривенно, он быстрее преодолевает барьер между кровью и мозгом, который практически непреодолим для больших водорастворимых молекул. По этой причине героин и более эффективен (более «героичен»), чем морфин, но его действие менее продолжительно. Как только героин поступает в организм, он теряет ацетильные группы и превращается в морфин, который и проявляет обезболивающий и эйфорический эффекты.

Героин в отношении развития болезненного пристрастия еще опаснее морфина. Второй алкалоид группы морфина – кодеин – является метиловым эфиром, и его содержание в опиуме составляет от 0,2 до 6%. Кодеин обладает слабым наркотическим действием и широко употребляется как препарат против кашля.

Третий морфиновый алкалоид – тебаин – не обладает наркотической активностью, вызывает конвульсии (как стрихнин) и является вредной примесью в опытных препаратах.

3.7.2.7. Дибензилизохинолиновые (бисбензилизохинолиновые) алкалоиды. Данные алкалоиды содержатся в корневищах

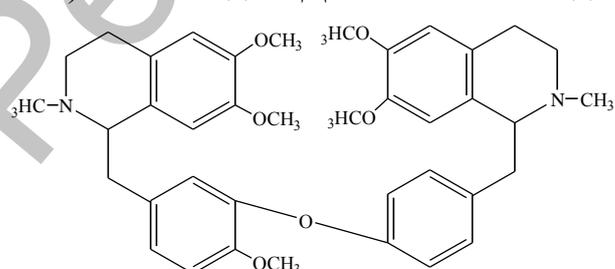


Рис. 3.25 - Даурицин

лунносемянника даурского (сем. Лунносемянники). Произрастает растение в Приморском и Хабаровском краях, по р. Амуру и его притокам, а также на юге Восточной Сибири. В корнях этого растения содержание алкалоидов составляет 0,5–1%, из них основным явля-

ется даурицин (рис. 3.25). В травянистой части растения основным алкалоидом является синоменин (до 1%). Из сопутствующих алкалоидов идентифицирован акутумин (в надземной части и корневищах). Синоменин относится к группе морфиновых алкалоидов. Структура алкалоида акутумина до конца не изучена. Даурицин понижает артериальное давление, увеличивает амплитуду сердечных сокращений, уменьшает уровень холестерина в крови. На этом основании применяют настойку из корневищ для лечения гипертонии, улучшения общего состояния больного.

Синоменин близок по действию к даурицину. Кроме того, он обладает жаропонижающим действием и ускоряет лимфообращение. Этими свойствами объясняется популярность травы луносемянника в тибетской медицине. В Японии синоменин применяется для лечения ревматизма.

Под названием «кураре» известен стрельный яд, приготовляемый индейцами, живущими в тропических странах по притокам рек Амазонки и Ориноко. Ядовитый экстракт готовят из смеси разных алкалоидов растений вывариванием с водой, а для прилипания яда к стрелам и копьям к нему добавляют млечный сок каучука. Так как яд быстро всасывается в кровь, даже легкое ранение отравленной стрелой опасно. Животное теряет подвижность и падает, его добивают, или оно умирает от остановки дыхания вследствие паралича дыхательных мышц. Мясо отравленных животных употребляют в пищу, так как алкалоиды не всасываются через кишечник, даже экстракт не ядовит при приеме внутрь. В зависимости от разных целей охоты индейцы приготавливали кураре разной степени ядовитости и сохраняли их в разных упаковках.

1) Горшечный кураре, или пот-кураре. Экстракт помещают в глиняные горшечки и употребляют его при охоте на птицу. Из жилок листа пальмы вырезают мелкие легкие стрелы, заостренный наконечник которых смазывают ядом. Стрелу закладывают в полую бамбуковую трубку, служащую «ружьём» и выдувают, направляя на жертву, которая падает вниз, лишь задевая бесшумной стрелой. Для этой цели используют кору *Strychnos castelnoi Wedol*.

2) Трубочный кураре, или тубо-кураре. Экстракт помещают в бамбуковые трубки и используют для смазывания стрел для стрельбы из лука при охоте на мелкого зверя. Главными компонентами экстракта служат алкалоиды хондродендрона войлочного (*Chondrodendron tomentosum Ruiz et Pav.*).

3) Тыквенный кураре, или калebas-кураре. Хранят в плодах мелкой посудной тыквы. Этот экстракт наиболее ядовитый и применяется для стрел и наконечников копий при охоте на крупного зверя

и во время войны. Важнейшей составляющей экстракта являются алкалоиды сильно ядовитого растения *Strychnos toxifera Schomb*. Таким образом, в состав входят алкалоиды растений сем. *Loganiaceae*, в основном относящиеся к роду *Strychnos* и сем. *Menispermaceae*, преимущественно из рода *Chondrodendron*. Кураре-алкалоиды, получаемые из растений рода *Strychnos*, подобно стрихнину являются производными индола. Содержащиеся в тыквенном кураре алкалоиды, получаемые из растений рода *Chondrodendron*, являются производными бисбензилизохинолина. Таков, в частности, тубокурарин, содержащийся в трубочном кураре.

Европейцы ознакомились с отравленными стрелами еще в XVI веке при завоевании Америки. Но научное изучение кураре началось только в XIX век, когда в 1895 г. Р. Бем провел серьезные химические исследования кураре. Чистый d-тубокураринхлорид был выделен Г. Кингом в 1935 г; формула была установлена только в 1970 г. А. Эвереттом, Л. Лоу и С. Вилкинсоном (рис. 3.26). Большой интерес к d-тубокураринхлориду обусловлен его своеобразным

расслабляющим действием на скелетную мускулатуру, что используется в хирургической практике во время операций с целью длительного расслабления мускулатуры. Существует фазозависимая избирательность в действии на

различные группы мышц, причем дыхательные мышцы парализуются последними. Синтезировано большое количество аналогов d-тубокураринхлорида и выяснено, что для проявления курароподобной активности совершенно необходимо наличие двух катионных центров на расстоянии 1,4–1,5 нм. Из этих аналогов следует упомянуть самый короткодействующий препарат (5–10 мин) – диталин, полностью аналогичный d-тубокураринхлориду по продолжительности действия (20–40 мин) диплацин и павулон и препарат длительного действия (более 60 мин) анатруксоний.

3.7.2.8. В чистотеле найдены алкалоиды протопиновой группы (рис. 3.27). Препараты чистотела применяют для прижигания бородавок и кондилом, при папилломатозе гортани и начальной форме красной вол-

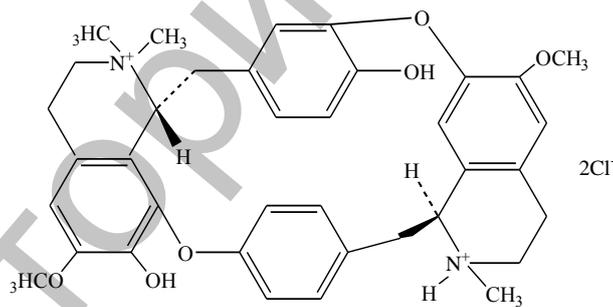


Рис. 3.26 - d-тубокураринхлорид

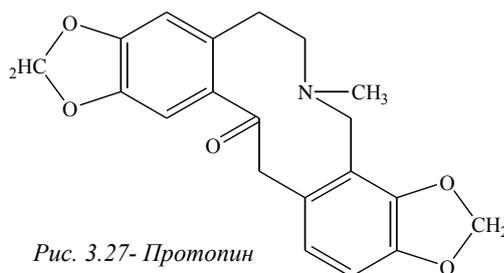


Рис. 3.27- Протопин

чанки. Настои травы пьют при заболеваниях печени и желчного пузыря. В экспериментах препараты чистотела задерживают рост злокачественных опухолей и подавляют микобактерии туберкулеза.

3.7.2.9. Лист и корень барбариса обыкновенного содержат алкалоиды протобербериновой природы. Основной из них берберин (рис. 3.28). Берберин теоретически может существовать в трех формах: аммонийная, карбонильная.

Обычно выделяют и альдегидную. Берберин обуславливает оранжевую окраску млечного сока. Из листьев барбариса готовят настойку, которая применяется при гипотонии матки в послеродовой период, понижает кровяное давление, увеличивает амплитуду сердечных сокращений, стимулирует желчеотделение. Из этой подгруппы коптизин (производное протоберберина) присутствует в траве чистотела.

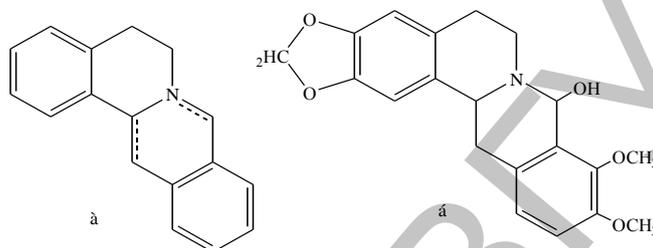
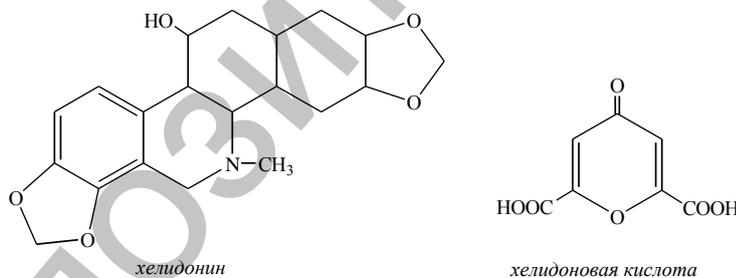


Рис. 3.28 Протоберберин (а), карбонильная форма берберина (б)

Обычно выделяют и альдегидную. Берберин обуславливает оранжевую окраску млечного сока. Из листьев барбариса готовят настойку, которая применяется при гипотонии матки в послеродовой период, понижает кровяное давление, увеличивает амплитуду сердечных сокращений, стимулирует желчеотделение. Из этой подгруппы коптизин (производное протоберберина) присутствует в траве чистотела.

3.7.2.10. Алкалоиды бензфенантридина (хелидонин, хелеритрин, сангвинарин и др.) содержатся в чистотеле и растениях рода маклея и боккония, где их может быть в большом количестве (рис. 3.29). Алкалоиды в чистотеле находятся как в свободном, так и связанном состоянии – с хелидоновой кислотой.



Дей. 3.29 - Аггәәтй әәй аәт сә әт әт ә дәәтй ә

3.7.2.11. Амараллисовые алкалоиды содержатся в подснежнике Воронова, унгернии Виктора, сем. Амараллисовые (*Amaryllidaceae*).

Луковицы и листья растений содержат алкалоиды галантаминового и ликоринового типов (рис. 3.30). Основными алкалоидами являются галантамин, ликорин

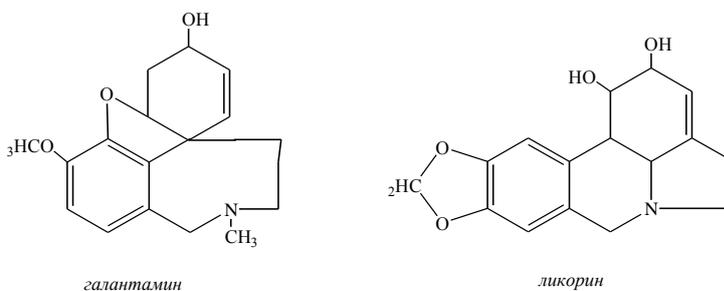
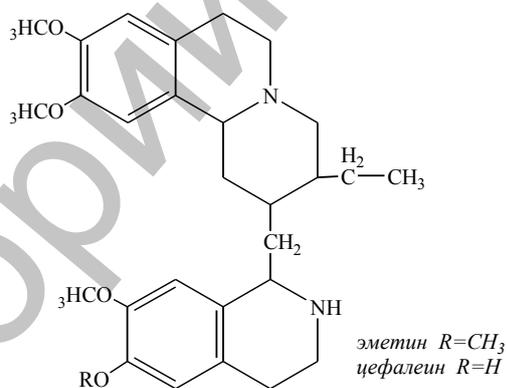


Рис. 3.30 Амараллисовые алкалоиды

галантин и ликорин. У подснежника Воронова используют луковицы, собираемые во время цветения (март). Содержание галантамина 0,07–0,15%. У унгернии Виктора заготавливают листья. Применяют бромгидрат галантамина для лечения миастений, миопатий, параличей после полиомиелита, а также при атонии кишечника и мочевого пузыря.

3.7.2.12. Эметиновые алкалоиды содержатся в корне ипекакуаны (*Sephaelis ipecacuanha*, сем. Маревые). Родина – Бразилия и Восточная Боливия, тропические сырые тенистые леса, где растения встречаются большими зарослями. У нас может расти в теплицах при температуре не ниже 20–25°C и при затенении и высокой влажности воздуха. В корнях растения накапливается до 35 алкалоидов. Основные алкалоиды – эметин (до 75% суммы алкалоидов) и цефалеин (рис. 3.31). Корень ипекакуаны в малых дозах применяется в качестве отхаркивающего средства (обычно в форме настоя 1:400), в больших дозах – в качестве рвотного средства. Одновременно из корня выделяют эметина гидрохлорид, специфически действующий на дизентерийную амёбу и других простейших. Разработан синтез эметина в 1950 г. Н.А. Преображенским. Корень успешно культивируется в Южной Америке, Индии, Индонезии и Малайзии.

Для биосинтеза всех изохинолиновых алкалоидов используется L-фенилаланин. Имеет место образование Шиффовых оснований и окислительное сочетание фенолов.



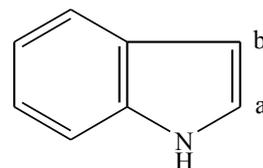
Дей. 3.31 - Ыì àò èí î àù à àèèàèì èàù

3.8. Индольные алкалоиды – производные индола

Молекула последнего состоит из бензольного кольца и конденсированного с ним пиррольного кольца (рис. 3.32).

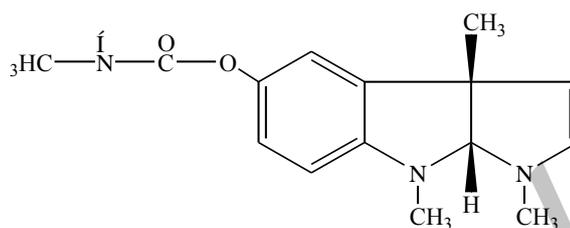
Сам индол встречается в некоторых эфирных маслах (жасминовое, апельсиновое). Индольная система входит в состав специфических алкалоидов чилибухи, спорыньи, калабарских бобов и т.д.

Большая часть индольных алкалоидов содержит два атома азота, один из которых является индольным азотом, другой почти всегда отделен от β-положения индольного кольца двухуглеродной цепью. Индольные алкалоиды образуются из L-триптофана.



Дей. 3.32 - Èí àù è

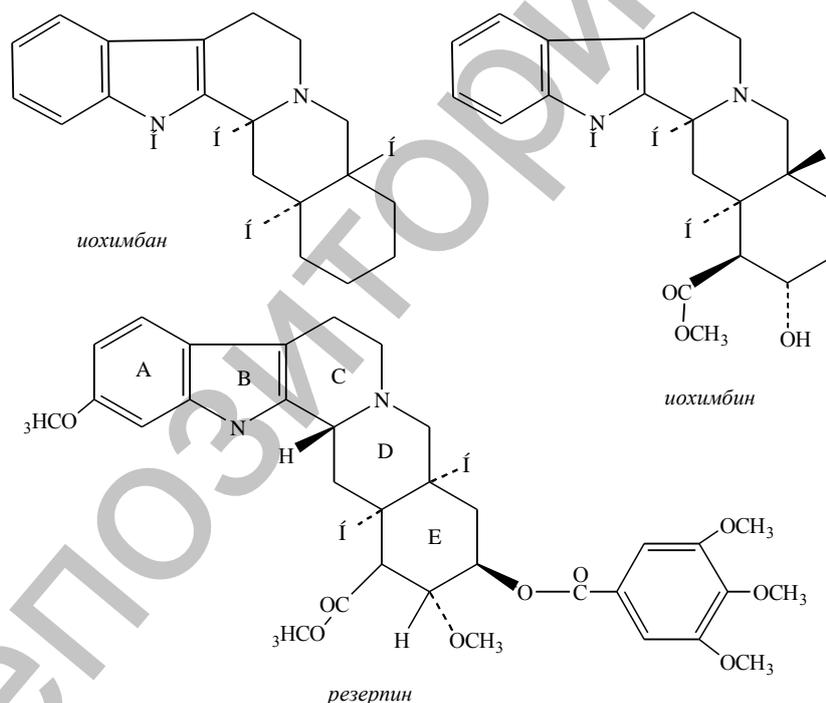
В калабарских бобах главным алкалоидом семян (до 0,5%) является физостигмин или эзерин (рис. 3.33). Строение установлено в 1935 г. Р. Робинсоном, а абсолютная конфигурация определена только в 1969 г.



Дей. 3.33 - Ўқаддè

Алкалоиды группы физостигмина являются своеобразной группой алкалоидов, близкой к индольным алкалоидам. Применяются для снижения внутриглазного давления при глаукоме.

В корне раувольфии змеиной синтезируется более 25 индольных алкалоидов общим содержанием около 1–2%. Наиболее ценный из них – резерпин, доля которого в сумме алкалоидов составляет около 10%. Далее по важности: айманин, ресциннамин, дезерпидин, серпентин и т.д. (рис. 3.34).



Дей.3.34 - Ёí ай ёйй û á ёёддèй ёйй

Все алкалоиды раувольфии являются дериватами иохимбана и его основного производного алкалоида иохимбина. Резерпин открыт в 1954 г. усилиями нескольких групп химиков, полный синтез осуществлен в 1956 г. Р.Б. Вудвордом.

В Индии с древних времен раувольфию применяли от укусов змей, у своих домов крестьяне выращивали 2–3-кустарника растения, используя его и как средство от головной боли, эпилеп-

сии, некоторых нервных заболеваний, дизентерии, холеры. Резерпин применяется при гипертонии. Он обладает низкой токсичностью, но, по последним данным, заметной канцерогенностью, а также успокаивающим влиянием на ЦНС. В медицине часто применяется раунатин, представляющий собой смесь алкалоидов раувольфии.

Из семян чилибухи *Strychnos nux vomica* L. (сем. Логаниевые), где общее содержание алкалоидов составляет 2–3%, выделяют стрихнин и бруцин (рис. 3.35). Он синтезируется из L-триптофана через β -конденсацию триптамина с 3,4-диоксифенилацетальдегидом. В медицине стрихнин используется в качестве средства, стимулирующего ЦНС. Настойки чилибухи используются для стимуляции обмена веществ, повышения аппетита. Стрихнин представляет собой судорожный яд, действие которого на животных впервые обнаружил Ф. Мажанди в 1809 г.:

он поражает в первую очередь спинной мозг, а затем ЦНС, зрение, слух и обоняние, вызывает судороги всех мышц и смерть от удушья. Бруцин менее ядовит, и для него характерна курареподобная активность.

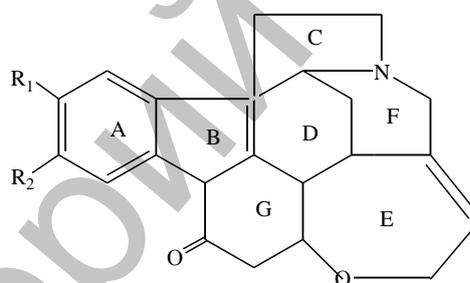


Рис. 3.35 - Стрихнин ($R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{H}$)
и бруцин ($R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{H}$)

Спорынья (*Secale cornutum*) паразитирует на злаках, преимущественно на ржи. О содержании в спорынье алкалоидов было известно еще во второй половине XIX века. В 1906 г. был выделен эрготоксин, в 1918 – эрготамин и эрготаминин. Все они не растворялись в воде. В 1935 г. Штоль (Германия) выделил из спорыньи первый водорастворимый алкалоид эргометрин. В настоящее время известно, что в спорынье содержится семь пар стереоизомерных индольных алкалоидов, которые относятся к четырем группам. Это производные лизергиновой кислоты (лево-вращающие), изолизергиновой кислоты (правовращающие), которые образуют группы эрготамина, эргостина, эрготоксина и эргометрина. В основе строения лизергиновой кислоты лежит система из четырех циклов, которые можно рассматривать как ядра индола, гидрированных хинолина и нафталина.

Эргоалкалоиды являются производными эрголина (рис. 3.36). В основе всех левовращающих изомеров, как отмечалось, лежит производное эрголина – лизергиновая кислота, и правовращающих – изолизергиновая кислота.

Спорынья применяется в акушерско-гинекологической практике для усиления сокращения матки и остановки маточных кровотечений. Алкалоиды спорыньи оказывают более сложное влияние на организм, чем только на мускулатуру матки. Они успокаивают нервную систему, понижают основной обмен, умень-

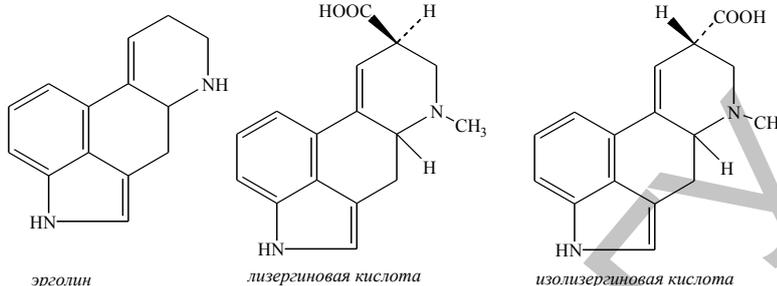


Рис. 3.36 Эргоалкалоиды

шают тахикардию, полезны при мигренях и т.д. Отравление спорыньей при попадании в мучные изделия, вызывает заболевания, известные под названиями «антонова огня» – гангренозный эрготизм вследствие необратимого угнетения капилляров (преимущественно в конечностях и ушных раковинах) и «злой порчи» – конвульсивная форма эрготизма.

Диэтиламид лизергиновой кислоты, печально известный ЛСД₂₅, является одним из самых мощных галлюциногенов (принадлежит к числу опаснейших наркотиков). В его отношении укоренилось название «молекулы мистики». Сильным галлюциногенным действием обладают содержащиеся в грибах теонакаль (Мексика) псилоцин и псилоцибин. В дозах 0,1–0,2 мг/кг они вызывают психолепметические эффекты в продолжение 2–4 ч и еще 1500 лет назад широко использовались жрецами ацтеков и майя при религиозных обрядах под названием «пища богов». К этому классу относится буфотенин, добываемый из кожи тропических видов жаб (*Bufo vulgaris*), применяемый и сейчас как примесь к нюхательному табаку (Гаити, Колумбия, Эквадор). Буфодиеноиды встречаются и в растениях из сем. Лютиковые и Лилейные. По всей вероятности, сильное биологическое действие этих соединений на нервную систему обусловлено их химическим сходством с известным медиатором передачи нервного импульса в центральную нервную систему – серотонином. По физиологическому действию психоцину близок мескалин, выделенный из мексиканских кактусов *Lophophora williamsii*.

Среди этих веществ особо опасны тетрагидроканнабинолы. Тетрагидроканнабиол является действующим началом гашиша и марихуанны, которые получают из конопли (*Cannabis sativa*) – растения того же семейства, что и хмель (рис. 3.37). Конопля выделяет смолу, которая покрывает цветы и ближайшие к ним листья. Эта смола и является основой ряда снадобий, с которыми человек потребляет тетрагидроканнабиол.

Под марихуаной обычно подразумевают высушенные и измельченные листья и цветы растения: гашиш – это собственно смола конопли. Механизм действия этих весьма сложных соединений пока еще не выяснен, за исключением предположения, которое высказано ранее.

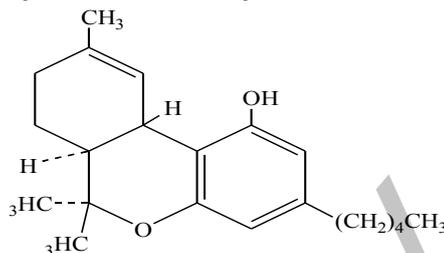


Рис. 3.37 - Δ^9 -ТГК

3.9. Пуриновые алкалоиды

Пуриновые основания широко распространены в растениях и животных (нуклеиновые кислоты, мочевая кислота и др.) Сам пурин в природе не найден, но он представлен такими соединениями, как ксантин, гуанин, кофеин, теобромин, теофиллин (рис. 3.38, 3.39).

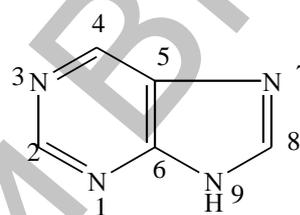
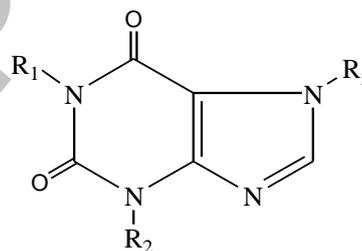


Рис. 3.38 - Пурин

Источниками пуриновых алкалоидов являются чай китайский и другие растения, семя кофе, колы, какао. Чай китайский (*Thea sinensis* L.) происходит из юго-западного Китая и прилегающих районов Бирмы и Вьетнама. Родина чайного напитка – китайская провинция Юньнань. Здесь чай известен с незапамятных времен. В китайских письменных источниках он упоминается за 2737 лет до н.э. в середине IV века китайцы ввели чайный куст в культуру.



ксантин (кетонная форма)

кофеин $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{CH}_3$
 аденин $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{CH}_3$
 гуанин $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{H}$

Рис. 3.39 - Пуриновое основание

Первыми в Европу привезли чай португальцы в 1517 г., затем голландцы (1610 г.), и прочнее всего он обосновался в Англии (с 1664 г.). Сейчас из зарубежных стран больше всего чая производит Индия, за ней следуют Шри-Ланка, Пакистан, Вьетнам, Ирак, Турция. В России история чая начинается с 1567 г., когда его в Китае пили гостившие там два казачьих атамана. Однако до Москвы, до царского двора, чай дошел в 1638 г.

В течение многих веков культура чая оставалась китайским секретом. И только на черноморском побережье Грузии чай нашел себе в Европе новую родину. Но на это потребовалось несколько десятилетий упорного труда чаеведов-энтузиастов. В конце XIX века на средства известной русской фирмы К.С. Попова была организована специальная экспедиция, которая посетила Китай, Японию, Индию, Цейлон, Яву. Одновременно бывшее

Удельное ведомство снарядило другую экспедицию для заготовки семян и саженцев, которые были высажены в Чакве, а в Батуми К.С. Попов в 1898 г. построил первую чайную фабрику. Всего к 1917 г. в Грузии были 1020 га чайных плантаций. Сейчас кроме Грузии чай выращивают в Краснодарском крае и Азербайджане.

Технология приготовления чая – весьма сложный процесс, который состоит из своевременного сбора молодых побегов (флеш) с первыми тремя листьями. Четвертый лист с пазушной почкой остается на ветке, и из почки развивается новый побег. В дальнейшем идет ферментация, которая обеспечивает формирование цвета, вкуса, аромата и других свойств чая. Затем идет сортировка, где для чая высших сортов отбираются верхушечные участки побегов. При производстве зеленого чая ферменты инактивируются нагреванием.

Из высевок и крошки после получения высшего сорта, получают черный плиточный чай. Листья черного куста содержат 1,5–3,5% кофеина, следы теофиллина, 20–40% дубильных веществ, флавоноиды, следы эфирного масла и витамины С, В, В₂, никотиновую и пантотеновую кислоты. Флавоноиды чая укрепляют капилляры, а кофеин тонизирует и возбуждает сердечную деятельность и дыхание. Чай может служить в качестве противоядия при отравлениях.

Зерна *кофе* содержат кофеин (0,65–2,7%), который связан с хлорогеновой кислотой. Кофе используют как стимулирующее средство при умственной усталости, от головной боли и как средство первичной доврачебной помощи при отравлениях. Следует учитывать, что 1–2 чайные ложки кофе содержат 100–300 мг кофеина. Механизм действия кофеина включает ингибирование фермента фосфодиэстеразы, который в свою очередь инактивирует специфическую форму поставщика энергии АТФ, так называемый циклический АМФ. Поэтому кофеин ведет себя подобно АТФ, т.е. придает силы.

Семя *колы* (*Semen colae*). Дерево кола и некоторые другие виды рода, высотой 10–20 м, произрастают в диком виде во влажных тропических лесах западной Африки. Семена колы содержат 1,2–2,4% кофеина, следы теобромина и 1,5–2% дубильных веществ, сырье – так называемые орехи кола – представляет собой две отделенные или нераспавшиеся семядоли неправильной формы длиной 2,5–4 см и шириной до 3 см, массой около 8 г. При жевании ощущается приятный сладковатый вкус.

Семя *какао* получают из «шоколадного» дерева *Theobroma*. Семена используют для получения масла и теобромина, а также для приготовления шоколада. Теобромин оказывает стимули-

рующее влияние на сердечную деятельность, расширяет венечные сосуды сердца и мускулатуру бронхов, успокаивает диурез. Какао напиток, возможно, предотвращает развитие инсульта, инфаркта, рака и диабета.

3.10. Терпеновые алкалоиды (псевдоалкалоиды)

а) Монотерпеноидный тип (*Actimidia polygama*). Для биосинтеза используется мевалоновая кислота и источник азота, точнее ИПРР и ГРР. В основе всех монотерпеновых алкалоидов лежит актинидин, хотя пиридиновый цикл может быть заменен пиперидиновым (рис. 3.40).

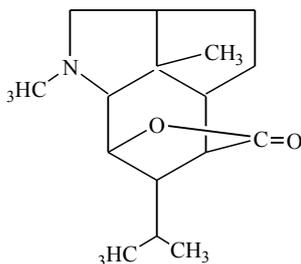


Рис. 3.41- Дендробин

б) Сесквитерпеноидный тип (*Dendrodium nobile*). Для биосинтеза используется мевалоновая кислота и источник азота. Описано 4 группы сесквитерпеновых алкалоидов. Эта классификация основана на роде растений, из которых они впервые выделены (рис. 3.41).

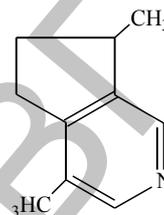


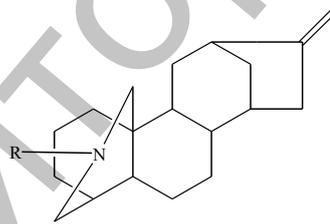
Рис. 3.40 - Актинидин

в) Дитерпеноидный тип (*Aconitum spp.*). Дитерпеновые делят на две группы (рис. 3.42):

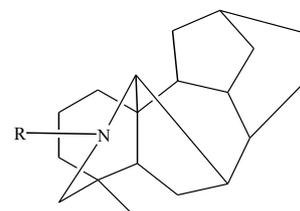
– Антизины;

– Аконитины.

Для биосинтеза используется мевалоновая кислота и источник азота.



антизин



аконитин

Рис. 3.42 Дитерпеновые алкалоиды

г) Тритерпеноидный тип (*Vixus spp.*).

Тритерпеновые алкалоиды не столь широко распространены, имеется 2 главных типа. Для биосинтеза используется мевалоновая кислота и источник азота. Представители этой группы алкалоидов структурно связаны с циклоартенолом – первым циклическим предшественником растительных стеролов. Типичным примером служит циклопротобуксин А (рис. 3.43). Другой характерной структурой является структура с расширенным кольцом В.

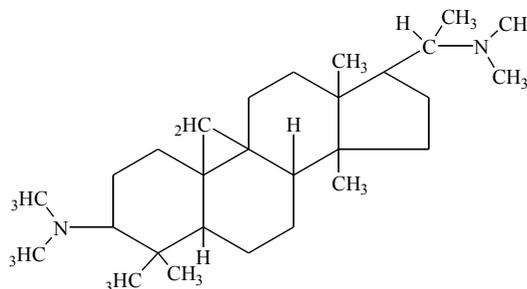


Рис. 3.43 - Циклопротобуксин А

3.11. Стероидные алкалоиды

Представляют собой природные соединения, в которых сочетаются свойства, как алкалоидов, так и стероидных сапонинов. Подобно сапонинам, они содержат те же типы сахаров, обладают поверхностно-активными и гемолитическими свойствами, образуют молекулярные соединения с холестерином и близкими стероидами. Наряду с этим они токсичны при приеме внутрь и благодаря наличию атома азота в агликоне обладают основными свойствами. Стероидные алкалоиды, как и другие группы стероидов, характеризуются наличием стереоизомерии в зависимости от цис- или транс-расположения колец относительно друг друга. Агликонами являются сапогенины с атомом азота при C_{27} (C_{27} -алкалоиды.). Они подразделяются на несколько групп.

К первой группе относятся азотсодержащие аналоги сапогенинов. Как и производные спиростана, алкалоиды спиросолана (род *Solanum*) образуют «нормальные» и «изо»-ряды соединений. Примером первого алкалоида может служить соласодин, примером второго – томатидин – алкалоид растений томата (рис. 3.44). В античные времена алкалоиды пасленовых называли «стрихны». Подобно диосгенину соласодин и томатидин образуют гликозиды: соласодин – α -соламаргин (впервые выделен из *Solanum marginatus*), и томатыдин- β -соламаргин (*S. dulcamara* L.), оба содержащие в качестве углеводной части хакотриозу (2 остатка рамнозы, 1 – глюкозы).

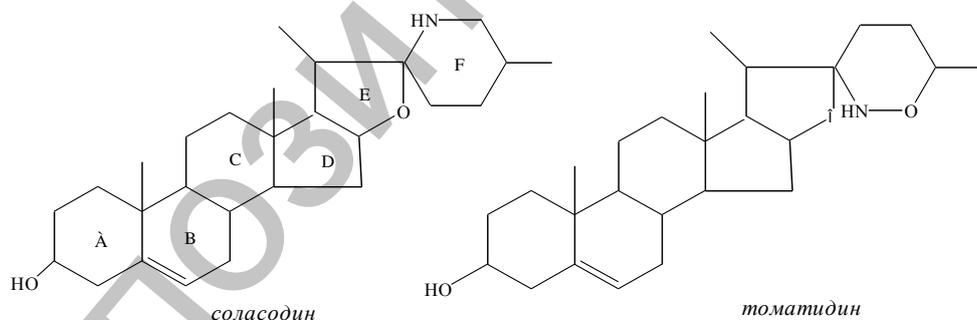


Рис. 3.44 - *Solasodin* и *Tomatidine*

Ко второй группе стероидных алкалоидов относятся азотсодержащие C_{27} -алкалоиды, в которых произошла конденсация колец E и F. Для растений рода *Solanum* характерны соланидин, соланокапсин, демиссин и некоторые другие агликаны (рис. 3.45). Соланидин присутствует в картофеле и других пасленовых в виде гликозидов. У картофеля 6 гликозидов (моно-, ди-, три-), которые различаются между собой углеводами.

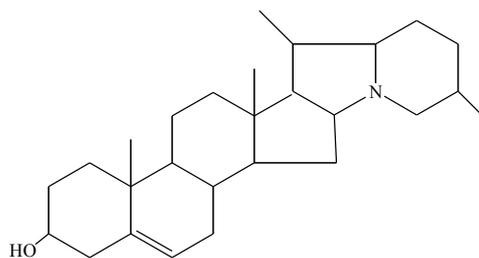


Рис. 3.45 - Соланидин

К этой же группе конденсированных C_{27} -алкалоидов относятся стероидные алкалоиды двух родов сем. Лилейные: *Veratrum* и *Fritillaria*. Среди них различают йервератровые и цевератровые группы, у которых содержится разное количество атомов кислорода. У первых только 1–3 атома кислорода, у вторых – более трех атомов. Типичными йервератовыми алкалоидами являются йервин, верамаритн, рубийервин и другие (рис. 3.46). Как и в случае сапогенинов, непосредственным предшественником C_{27} -алкалоидов является холестерин, интактное включение которого в томатидин и в соланидин наблюдали в растениях томатов и культурного картофеля. Из алифатической боковой цепи холестерина образуются гетероциклические кольца и F в молекуле C_{27} -алкалоидов. Донором азота является аминокислота L-аргинин.

В лаборатории Канеко установили, что природным предшественником вератровых и йервератровых алкалоидов является соланидин, также найденный в растениях рода *Veratrum*.

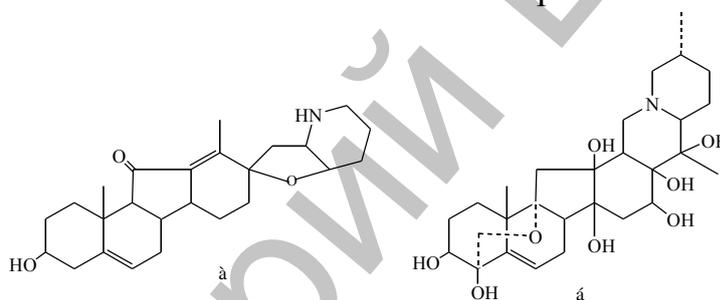


Рис. 3.46 - Йервин (а) и верацевин (б)

3.12. Химические свойства алкалоидов

Уже при первом знакомстве с химическими структурами алкалоидов можно отметить высокую степень полифункциональности большинства из них и, можно сказать, бессистемность набора функциональных групп. Но более детальный анализ показывает, что, в общем-то, определенный порядок здесь существует. Исходя из функционального состава молекул алкалоидов, можно выделить реакции общего характера для всех (или почти всех) алкалоидов и реакции частного характера, обусловленные «персональной» химической структурой.

К реакциям общего характера следует отнести те реакции, которые обусловлены присутствием основного атома азота во всех соединениях этого природного класса органических веществ. Исключением являются лишь некоторые представители индольных алкалоидов по причине делокализации и включения неподеленной пары электронов атома азота этого гетероцикла в ароматическую π -систему (аймалин), а также алкалоиды, атом азота которых находится в тетраалкиламмонийном состоянии (мускарин, берберин) и, следовательно, вообще не имеют избы-

точных электронных пар: ни делокализованных, ни типа НЭП (в спектроскопии и в квантовой химии их обычно обозначают как p-уровни). Понижена основность атомов азота и по соседству с карбонильной группой: фактически это уже амидная функция (пуриновые алкалоиды). Некоторые алкалоиды тыквенного кураре в своей молекулярной структуре сочетают оба типа неосновных атомов азота (мелинонин А).

При анализе химических возможностей алкалоидов также необходимо учитывать и степень замещенности атома азота: они могут быть первичными (изредка), вторичными (часто) и третичными (самый распространенный вариант). Суммируя все выше сказанное о валентном состоянии атома азота в молекулах алкалоидов, химические свойства последних, обусловленные азотистой функцией, могут быть определены набором следующих главных структурных фрагментов (рис. 3.47).

Какие же это реакции? Во-первых, это реакции солеобразования с различными кислотами, которые в зависимости от вида кислоты могут образовывать либо соли с хорошей

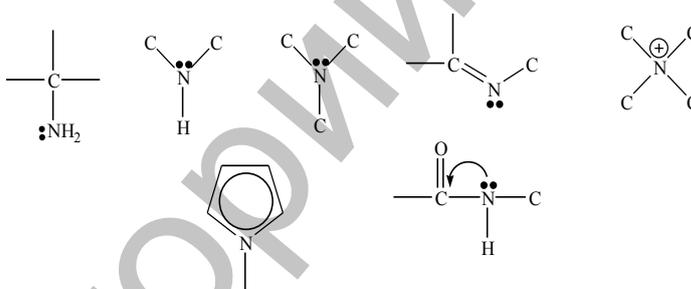


Рис. 3.47 - Основные структурные фрагменты азотистых соединений

растворимостью в воде (хлориды, ацетаты), что и используется для извлечения алкалоидов из растений, либо окрашенные соли различной степени растворимости с такими кислотами, как фосфор-молибденовая, фосфор-вольфрамовая, кремне-вольфрамовая. Последний тип солеобразования входит в группу так называемых обще-алкалоидных реакций, используемых для открытия алкалоидов в растениях, в препаратах, в растворах (рис. 3.48).

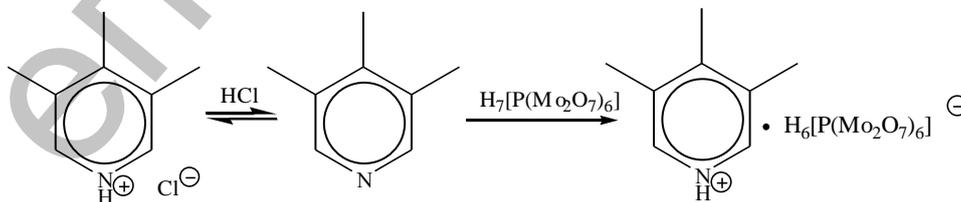


Рис. 3.48 - Реакция образования комплексных солей алкалоидов

К реакциям общего характера алкалоидов можно, очевидно, отнести все характерные свойства аминов вне зависимости от типа гетероцикла. Таковыми реакциями являются: взаимодействие их с кислотами Льюиса, комплексообразование с молекулярным йодом и серным ангидридом, N-алкилирование галогенпро-

изводными, образование N-окисей при действии перекисных агентов (рис. 3.49).

Для алкалоидов с первичной и вторичной аминной функцией следует не забывать их отношения к азотистой кислоте, для соединений с пиррольным фрагментом – N-H-кислотные свойства, способность всех азотистых функций (кроме тетралкиламмонийной) менять свое валентное состояние реакциями алкилирования-ацилирования. Если третичные амины с перекисью водорода образуют N-окиси, то вторичные амины (при наличии соответствующего катализа) – нитроксильные радикалы.

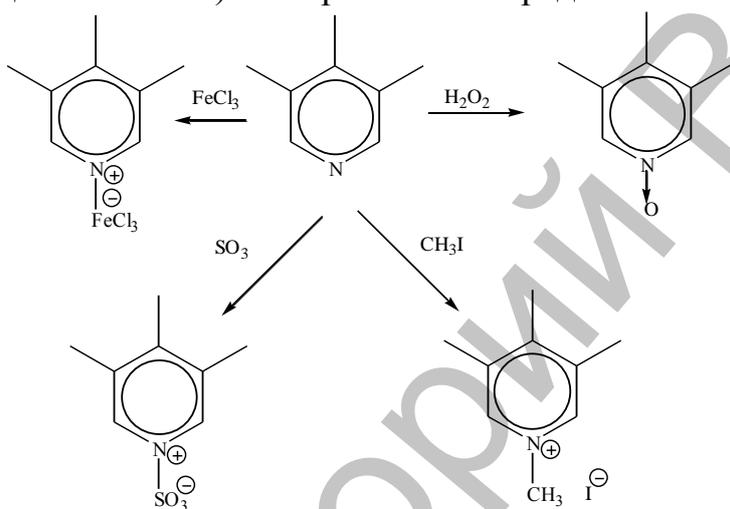


Рис. 3.49 - Реакции азотистых функций

Реакции частного типа могут быть определены теоретическим анализом и экспериментально для каждого конкретного алкалоида, при этом многие из них предоставляют богатую гамму химических возможностей. Например, если мы исследуем возможности хинина в реакции с хлороводородом, то обнаружим, что взаимодействие их возможно по четырем различным центрам молекулы алкалоида: солеобразование по хинолиновому азоту, солеобразование по хинуклидиновому азоту, присоединение по олефиновому фрагменту, замещение спиртового гидроксила. Теоретически ожидается образование 15-ти различных продуктов в этой реакции.

Следует заметить, что некоторые алкалоиды, при наличии уникального физиологического воздействия на организм человека, в то же время обладают побочным, очень нежелательным наркотическим эффектом, по-своему тоже уникальным. В связи с этим исследователи пошли по пути химической модификации этих веществ с надеждой получить такие их производные, которые оставались бы при своем основном физиологическом действии и лишались бы нежелательных побочных.

Так, было синтезировано немало достаточно эффективных производных морфина, в молекуле которого проведены доста-

точно простые преобразования: гидрирование двойной связи, окисление спиртовой фракции до кетонной, полное восстановление циклогексенольного фрагмента, этерификация спиртового и фенольного гидроксильных, переалкилирование атома азота.

Продукты, полученные в результате всех этих химических модификаций морфина, как правило, сохраняли свой и анальгетический, и наркотический эффекты, т.е. желаемое не было достигнуто. В то же время, введение ненасыщенных и псевдоненасыщенных функций к атому азота привело к достаточно кардинальному изменению активности морфиновых производных: полученные производные этого типа являлись уже антагонистами наркотиков, т.е. блокаторами опиоидных рецепторов.

3.13. Биосинтез алкалоидов

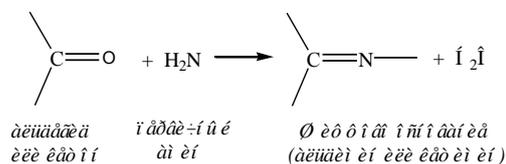
Среди всех классов природных соединений класс алкалоидов, по-видимому, один из наиболее многочисленных, а по структурному разнообразию они, бесспорно, являются лидерами в живом мире. Отсюда, наверное, и вытекает тот факт, что пути биосинтеза этих соединений весьма разнообразны, они не имеют единого предшественника, ключевого соединения, основного типа реакций. Но все-таки, кое-какой порядок здесь есть и можно выделить важнейшие реакции, характерные для биосинтеза алкалоидов и классы стартовых соединений, вовлекаемых в эти превращения. Следует сразу же отметить, что алкалоиды далее всех других природных классов отстоят на биосинтетическом пути от начальных биосинтетических реакций, от начальных биосинтетических продуктов – от продуктов фотосинтеза. Так вот, основными предшественниками всех алкалоидов являются аминокислоты – как правило, протеиногенные (исключением является антралиловая кислота), причем сравнительно небольшой набор их. Эта тесная связь аминокислот и алкалоидов позволила выделить и соответствующую классификацию последних – биохимическую классификацию.

К характерным реакциям, часто повторяющимся при биосинтезе самых различных алкалоидов, следует отнести: а) образование Шиффовых оснований, б) реакцию Манниха, в) окислительное сочетание фенолов. Характерными соединениями, вовлекаемыми в этот биосинтез, в первую очередь, являются аминокислоты; в качестве вспомогательных – первичные продукты фотосинтеза (фосфат глицероля), первичные продукты мевалонового пути (геранилпирофосфат, изопентинилпирофосфат) и другие.

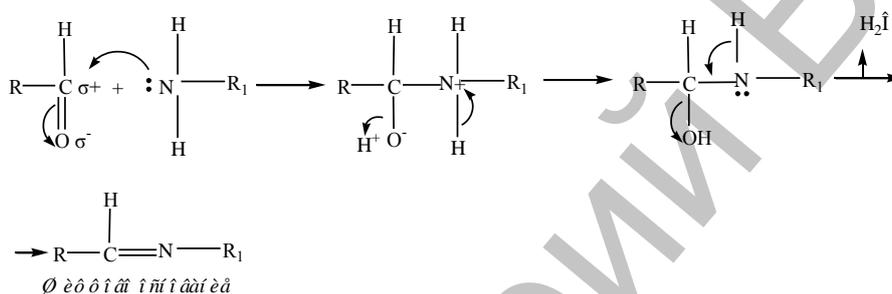
а) Образование Шиффовых оснований. Соединения с первичными аминогруппами могут реагировать с карбонильными соединениями, образуя Шиффовы основания (называемые также

азометинами). Если карбонильное соединение представляет собой альдегид, то в качестве Шиффова основания выступает альдимин, а если оно является кетоном, то образуется кетимин. Механизм этой реакции показан на рис. 3.50.

1. \hat{I} $\acute{a}\acute{u}$ $\grave{a}\acute{y}$ $\delta\acute{\alpha}\acute{\alpha}\acute{\epsilon}\acute{\omicron}\acute{\epsilon}\acute{\upsilon}$:



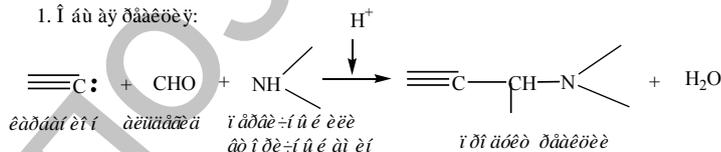
2. \hat{I} $\acute{\alpha}\acute{\omicron}\acute{\alpha}\acute{\iota}$ $\acute{\epsilon}\acute{\varsigma}\acute{\iota}$ $\delta\acute{\alpha}\acute{\alpha}\acute{\epsilon}\acute{\omicron}\acute{\epsilon}\acute{\epsilon}$:



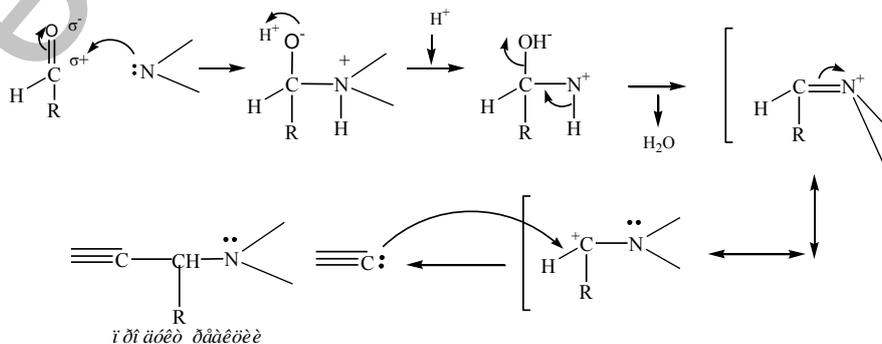
Δειν. 3.50 - \hat{I} $\acute{\alpha}\acute{\delta}\acute{\alpha}\acute{\varsigma}\acute{\iota}$ $\acute{\alpha}\acute{\alpha}\acute{\iota}$ $\acute{\epsilon}\acute{\alpha}$ \emptyset $\acute{\epsilon}\acute{\delta}$ $\acute{\omicron}$ $\acute{\iota}$ $\acute{\alpha}\acute{\iota}$ $\acute{\iota}$ $\acute{\mu}\acute{\iota}$ $\acute{\iota}$ $\acute{\alpha}\acute{\alpha}\acute{\iota}$ $\acute{\epsilon}\acute{\epsilon}$

б) Реакция Манниха. Общая схема реакции Манниха включает карбонильное соединение (обычно альдегид), амин и соединение, способное образовывать карбанион (часто путем отщепления кислородного водорода). Механизм, с помощью которого осуществляется конденсация этих трех реагирующих начал, представлен на рисунке 3.51. Во многих биосинтетических реакциях Манниха заместитель R представляет собой -SKoA, тогда карбонильный компонент оказывается частью тиоэфирной связи.

1. \hat{I} $\acute{a}\acute{u}$ $\acute{a}\acute{y}$ $\delta\acute{\alpha}\acute{\alpha}\acute{\epsilon}\acute{\omicron}\acute{\epsilon}\acute{\upsilon}$:



2. \hat{I} $\acute{\alpha}\acute{\omicron}\acute{\alpha}\acute{\iota}$ $\acute{\epsilon}\acute{\varsigma}\acute{\iota}$ $\delta\acute{\alpha}\acute{\alpha}\acute{\epsilon}\acute{\omicron}\acute{\epsilon}\acute{\epsilon}$:



Δειν. 3.51 - $\delta\acute{\alpha}\acute{\alpha}\acute{\epsilon}\acute{\omicron}\acute{\epsilon}\acute{\upsilon}$ \hat{I} $\acute{\alpha}\acute{\iota}$ $\acute{\epsilon}\acute{\delta}\acute{\alpha}$

в) Окислительное сочетание фенолов (рис. 3.52). Водород гидроксильной группы фенолов легко отщепляется за счет переноса одного из электронов на окисляющий агент, например, FeCl_3 , с образованием реакционноспособного свободного радикала мезомерного фенолята, который быстро исчезает, главным образом, в результате сочетания (димеризации). Сочетание этих фенолятных радикалов может осуществляться путем орто-орто (1), орто-пара (2) или пара-пара (3). В живых тканях фенолятные радикалы образуются в результате каталитической деятельности ферментов (лакказы, фенолазы).

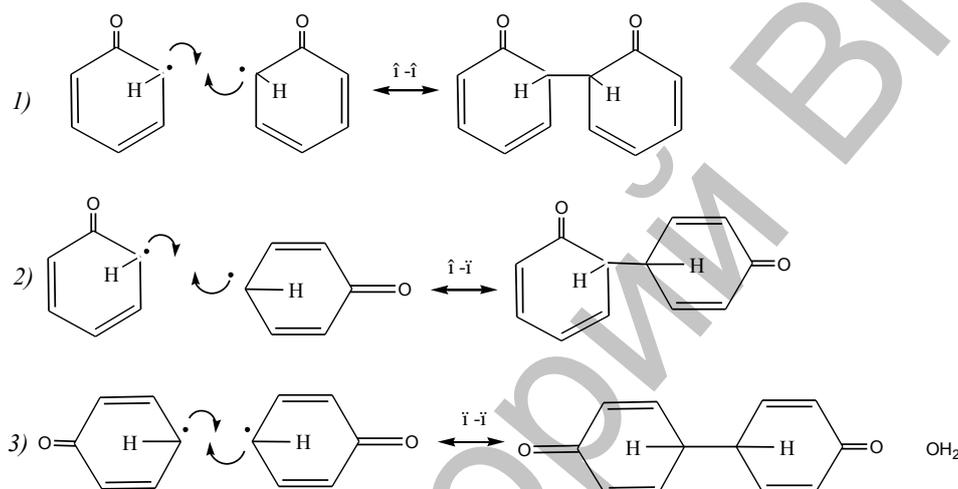


Рис. 3.52 - Окислительное сочетание фенолов

3.14. Роль алкалоидов в жизни растений

Существует много предположений о роли алкалоидов в жизни растительных организмов, но отмечают следующие:

1. Они играют роль азотсодержащих секреторных соединений аналогично мочеvine и мочевой кислоте у животных.

2. Они служат резервом азота, однако данные, свидетельствующие о том, что алкалоиды могут утилизироваться в условиях недостатка азота, малочисленны.

3. Они действуют как регуляторы роста, в частности как ингибиторы прорастания. Эвэнари к ингибиторам прорастания семян причисляет кокаин, физостигмин, хинин, стрихнин, берберин, кодеин, цинхонин, цинконидин и тропоновую кислоту. К слабым ингибиторам произрастания семян эвэнари относит наркотин, скополамин, эметин, папаверин, эфедрин, пиперин и атропин.

4. Они помогают поддерживать ионный баланс благодаря своей хелатирующей способности, т.е. это своеобразные внутренние буферы клетки.

5. Они являются сенсibiliзаторами, т.е. веществами, усиливающими чувствительность клетки и тканей растений к отдель-

ным лучам спектра. Содействуя поглощению растениями солнечных лучей, они ускоряют протекание фазы образования и развития органов плодоношения.

По-видимому, современную точку зрения на роль алкалоидов в растениях предлагает В.С. Соколов, который считает, что алкалоиды могут быть и «излишками» и запасными, и защитными, и активизирующими рост и развитие растений веществами, и, наконец, веществами совсем другого назначения. Каждое из этих объяснений может быть справедливым в конкретных случаях, однако 85–90% растений вовсе не содержат алкалоидов.

3.15. Экологическая роль алкалоидов

Алкалоиды выступают в качестве защитных веществ растений против фитофагов, при этом используется своеобразная микориза, которая была обнаружена в 1982–1983 г. при изучении райграса пастбищного. Оказалось, что устойчивость ряда сортов райграса пастбищного и овсяницы луговой к вредящим фитофагам обусловлена присутствием в организме растений микоризного гриба-эндофита. Благодаря нему в растениях продуцируются вторичные метаболиты – пирролизидиновые алкалоиды (N-ацетиллоин и N-формуллоин) у овсяницы или нейротоксины у райграса. Эти вещества придают злакам-хозяевам эндофита устойчивость к некоторым фитофагам (луговому мотыльку).

Содержание алкалоидов в грибах, образующих крупные плодовые тела, служит защитой от животных-консументов, предохраняя от преждевременного поедания (до периода рассеивания спор).

Более тонкую экологическую функцию несут, по-видимому, токсины грибов, не образующих крупных плодовых тел (например, спорыньи, аспергилла, фузариума, пеницилла и др.). Сами эти грибы не представляют большой ценности как кормовой ресурс для животных и обилие у них мощных ядов не сразу находит свое объяснение. Можно предполагать, что эти грибы в какой-то мере защищают не только непосредственно себя, но также и ту кормовую базу, на которой они существуют, поскольку она (плоды, ткани растений) может привлекать других потребителей. Таким образом, эти токсины опять выступают в качестве экологических хеморегуляторов (или хемозффекторов), которые в некоторой мере регулируют, какая доля энергии, усвоенной автотрофами, будет передана по пастбищной пищевой цепи, а какая – по детритной.

Алкалоиды, в частности кофеин, могут выступать в качестве аллелопатических агентов, а никотин и анабазин, конеин,

атропин, соланин картофеля, накапливаясь в растениях, обеспечивают им устойчивость против ряда фитофагов. Многие фитофаги (более чем 40 видов насекомых) могут накапливать, например, пирролизидиновые алкалоиды из кормовых растений и использовать для защиты от хищников. Некоторые бабочки, среди которых не менее 24 видов *Danainae*, используют пирролизидиновые алкалоиды для синтеза ферромонов. Например, самцы бабочек данайд посещают растения из семейства Бурачниковых и Сложноцветных для получения этих алкалоидов, из которых в организме насекомых вырабатываются ароматические вещества, привлекающие самок, например, пиррол-2 и пиррол-3 (рис. 3.53). Эти соединения накапливаются в особом парном органе, расположенном латерально на брюшке самца.

α -Томатин (стероидный алкалоид) накапливает совка *Heliothis zea*, поэтому становится устойчивой против перепончатокрылого насекомого *Hypospiter exiguae* (Viereck), являющегося паразитоидом и важным биологическим средством борьбы против совки. Недавно было показано, что томатин обладает моллюскицидным действием.

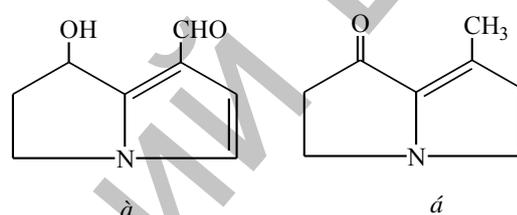


Рис. 3.53 - Пиррол-2 (а) и пиррол-3 (б)

Найден устойчивый вид *Solanum demissum* к колорадскому жуку, благодаря присутствию в этом растении алкалоида демисиина, который близок по структуре к соланину культурного картофеля. Томатин также ингибирует питание жуков картофелем на 50%. Эти особенности стероидных алкалоидов имеют перспективы в селекции картофеля на устойчивость к колорадскому жуку.

Среди алкалоидов обнаружены также пищевые аттрактанты. Например, ядовитый алкалоид спартеин действует как стимулятор в питании *Acyrtosiphon spartii* на растении *Sarothamum scoparis*. Этих тлей можно заставить перейти на непривычные для них растения *Vicia faba*, если инфильтровать листья раствором спартеина.

Некоторые вторичные метаболиты растений в определенных концентрациях не вызывают гибели фитофагов, но резко снижают их плодовитость. Такие вещества называют хемотриплянтами, или просто стерильянтами. В повышенной концентрации они могут увеличивать смертность насекомых. Пример стерильянтов – алкалоиды из листьев растения *Catharantus roseus* по отношению воздействия на красноклопа *Dysdercus cingulatus*, который может вредить хлопку.

Отдельные алкалоиды способны вызывать аборт у животных и дефекты у потомства. В растениях пастбищ запада США – астрагале и остролодочнике (сем. Бобовые) – найдены два индолозидиновых алкалоида (сайнсонин, слафрамин), которые вызывают у пасущихся животных хроническое заболевание нервной системы, называемое локоизм. Возникает депрессия, ухудшение координации движений и другие повреждения нервной системы.

У алкалоидов выявлены алломоны – вещества, участвующие во взаимодействии между животными разных видов. Алломоны приносят пользу или преимущество тем организмам, которые их вырабатывают. Например, муравьи, божьи коровки синтезируют пиперидин, пиразин, а бабочки накапливают пирролизидиновые алкалоиды из растений.

3.16. Роль алкалоидов в жизни человека

Фармакологическая активность алкалоидов изменяется в широких пределах в зависимости от структуры. Американские биологи недавно обнаружили, что соланин способен снижать психическую и физическую активность человека. Люди, питающиеся в основном картофелем, часто страдают от головной боли, расстройства желудка, жалуются на «пассивность» и «заторможенность». Наибольшее содержание соланина наблюдается в старых клубнях.

Морфин относится к болеутоляющим веществам – наркотическим анальгетикам. Кокаин обладает локальным обезболивающим действием.

Группа атропина обладает меньшим локальным обезболивающим действием, чем кокаин, являясь типичными блокаторами м-холинорецепторов.

Эфедрин применяется при бронхиальной астме и других аллергических заболеваниях. Хининовые алкалоиды с фармакологической точки зрения – антибиотики, находят применение для лечения некоторых сердечных заболеваний и в акушерской практике. Кофеин является типичным психостимулятором, но он возбуждает также сердечную деятельность, расширяет коронарные сосуды, усиливает двигательную активность и диурез. Резерпин используется в медицине при гипертонии, а также для лечения психических и неврологических заболеваний. Резерпин малотоксичен, но обладает канцерогенностью.

ропейских народов при лечении некоторых заболеваний, выделил так называемый «матрикариевый эфир» и доказал, что он имеет строение метилового эфира декадиен-2,8-диин-4,6-овой кислоты (рис. 4.2).

Матрикариевый эфир $\text{CH}_2-\underset{\text{цис}}{\text{C}=\text{C}}-\text{(C}\equiv\text{C)}_2-\underset{\text{цис}}{\text{C}=\text{C}}-\text{COOH}$ оказался соединением, довольно широко распространенным в растениях, и был

Дейн. 4.2 - Ì àð ðèèàððèââù é ýð èð

обнаружен в 34 видах растений сем. Сложноцветные. Дальнейшие исследования показали, что в природе встречаются и другие соединения C_{10} , родственные матрикариевому эфиру, имеющие большую или меньшую степень ненасыщенности и содержащие на конце цепи гидроксильную или альдегидную группу. К 1950 г. было известно лишь семь соединений полиацетиленового ряда, выделенных из растений.

Опубликованная Серенсенем с сотрудниками в период 50-60-х годов XX века серия работ о новых природных веществах полиацетиленового ряда привлекла внимание многих исследователей и способствовала дальнейшему более систематическому изучению этого своеобразного класса соединений.

4.1.1. Распространение в растительном мире

В настоящее время известно более 2000 природных полиинов, к углеродной цепочке которых часто присоединены различные радикалы, сообщающие им дополнительные химические свойства. Однако общие свойства для этого класса соединений обусловлены наличием двойных и тройных связей.

Главным источником полиацетиленовых соединений являются растения семейств Сложноцветные и Зонтичные, хотя несколько соединений этого типа выделены и из бобовых и аралиевых растений. Можно отметить, что из примерно 85 родов растений, в которых были найдены ацетиленовые соединения, 68 относятся к первым двум семействам. Другие семейства растений как возможные источники полииновых соединений изучены значительно меньше.

Полиацетиленовые соединения, встречающиеся в растениях, представляют собой относительно неполярные вещества (углеводороды, окиси, спирты, ацетаты, альдегиды, кетоны, эфиры кислот и др.). Все без исключения они имеют неразветвленную углеродную структуру с различной степенью ненасыщенности – от ен-дииновой до ен-пентаиновой. Длина цепи колеблется от 9 до 18 углеродных атомов, хотя преобладающими являются соединения C_{10} и C_{13} . Соединения, содержащие свыше трех тройных связей, отличаются крайней неустойчивостью.

Полиацетиленовые соединения растительного происхождения часто содержат в своей структуре ароматическую и некоторые гетероциклические (фуран, тиофен) группы, а также лактонный цикл и реже азот. Внутри каждого из рядов можно проследить определенную структурную близость между отдельными типами соединений, что весьма важно для объяснения закономерностей их биогенетического происхождения и изучения вопросов таксономии высших растений.

Полины локализируются в различных органах растений. Во всей надземной части их содержит василек лазуревый *Centaurea cyanus L.*, василек шероховатый *C. scabiosa L.*, шерстистолистник хлопковидный *Lachnophyllumgossipium L.*, ромашка непахучая *Matricaria inodora L.*, полынь эстрагон *Artemisia dracuncululus L.* и другие.

В подземных органах полиины локализируются в таких растениях как пырей ползучий *Elytrigia repens*, колокольчик бесстебельный *Carlina acaulis* и др. К сожалению, сегодня трудно четко разделить все описанные в литературе растения по локализации полиинов в связи с тем, что большинство из них изучалось в период отсутствия точных и необходимых методов анализа. А учитывая крайнюю неустойчивость и незначительное количество ацетиленовых соединений, можно предположить, что в процессе исследования они могли остаться незамеченными.

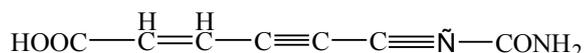
В последние годы, благодаря применению новых методов анализа и идентификации полииновых структур, усовершенствованию техники их изолирования, удалось интенсифицировать исследования в этой области химии природных соединений, о чем свидетельствует количество выделенных полиацетиленовых веществ. Однако пока изучена только незначительная часть растений и не выяснено значение этих соединений для самого растительного организма. В настоящее время уже не вызывает сомнения факт, что полиины, как правило, сопутствуют эфирным и жирным маслам в местах их локализации.

4.1.2. Полиацетиленовые соединения – метаболиты грибов

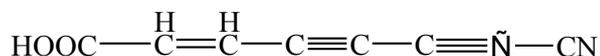
Исследование грибов базидиомицетов в качестве источников антибиотиков еще в конце 40-ых годов и, особенно в конце 50-ых годов прошлого века, показало, что ряд биологически активных метаболитов их имеет полиацетиленовый характер.

В 1952 г. А. Энчел (США) обнаружила в культуре гриба *Clytocybe diatrete* присутствие двух антибиотиков C_8 , получивших название диатретин-1 и диатретин-2.

Диатретин-1 является моноамидом дикарбоновой кислоты, содержащей одну транс-двойную и две сопряженные тройные связи:

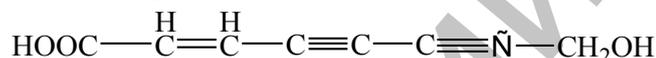


Диатретин-2 представляет собой мононитрил этой же кислоты:



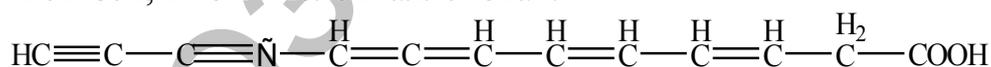
Диатретин-2 обладает сильной антибиотической активностью, в то время как диатретин-1 ее утратил.

В 1957 г. Хентли и Стефенсон показали, что диатретин-2 идентичен нудиновой кислоте, выделенной еще в 1946 г. из фильтрата культуры *Tricholoma nudum*. Продолжая изучение этих соединений, Флон и Энчел из культуры *Clytocybe diatrete* выделили родственный описанный выше антибиотикам диатретин-3, который отвечает формуле:



Диатретин-3 представляет определенный интерес в биогенетическом отношении, тем более что соединения ряда диатретина были найдены не только в грибах этого вида, но встречаются и у других базидиомицетов. Диатретин-3 вместе с другими полиацетиленами C₈ был выделен Гарднером и сотрудниками при систематическом обследовании более чем 300 базидиомицетов.

Интересным полиацетиленовым антибиотиком, обладающим высокой противотуберкулезной активностью, оказался микомицин, в структуре которого содержатся все типы непредельных связей, в том числе и алленовая:



Следует отметить, что этот антибиотик продуцирует актиномицет (*Nocardia acidophylos*).

Ален-ацетиленовые соединения продуцируются и различными базидиомицетами. Полиацетиленовые метаболиты грибковых микроорганизмов отличаются высокой ненасыщенностью и обычно являются высокополярными веществами (моно- и полиолы, кислоты и их производные и др.). Большинство полиацетиленовых соединений грибкового происхождения относятся к соединениям C₉-C₁₀, лишь некоторые из них имеют цепочку C₈ или C₁₂: пока найден лишь один метаболит-антибиотик грибов C₁₄.

Как следует из приведенных выше данных, подавляющая часть природных полиацетиленовых соединений образуется высшими растениями или микроорганизмами (главным образом

грибами базидиомицетами). Лишь 2 алленовых представителя – парацетрон и норсесквитерпеноид (рис. 4.3) – являются продуктами жизнедеятельности некоторых видов морских ежей и кузнечиков. Полиины содержатся также в жирах и жирных кислотах.

Характерной особенностью указанных соединений является то, что при определенной температуре они разлагаются со взрывом. Обнаружены полиины у некоторых бактерий.

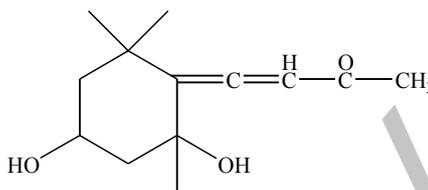


Рис. 4.3 - Структура норсесквитерпеноида

4.1.3. Физико-химические свойства

Полиины по физическим свойствам представляют собой кристаллические вещества с температурой плавления от 32 до 190°C, окрашенные от темно-коричневого до желтого цвета. Реже маслообразные соединения (агропирен и др.). Они легко растворяются в органических неполярных растворителях (петролейный эфир (40–70°C), диэтиловый эфир) и имеют специфический запах. Все полиацетилены сильно поглощают в УФ-свете, причем каждый из них обладает характерным спектром, содержащим несколько максимумов. Поэтому спектроскопия является важным методом для разделения, очистки и идентификации полиацетиленов. Стабильность этих соединений различна. Одни полиацетилены можно перегонять с водяным паром и перекристаллизовывать без особых предосторожностей, тогда как другие можно обрабатывать только при отрицательных температурах. Некоторые полиины в концентрированных растворах или в твердом состоянии полимеризуются, в особенности на свету.

По своим химическим свойствам полиины во многом повторяют ацетилен, весьма реакционно способны и вступают во все реакции, характерные для непредельных соединений.

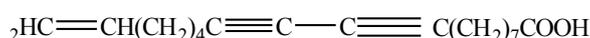
4.1.4. Классификация и характеристика полиинов

Все природные полиины растительного, грибного или микробиального происхождения подразделяются на четыре основные группы:

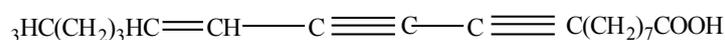
1. Ациклические ацетиленовые соединения C₁₈-C₁₄.
2. Ациклические ацетиленовые соединения C₁₃-C₈.
3. Соединения алленовой структуры;
4. Ароматические и гетероциклические ацетиленовые соединения.

Внутри каждой из этих групп выделены еще отдельные подгруппы в зависимости от количества углеродных атомов или других признаков химической структуры.

1. Так, например, ацетиленовые соединения с 18 углеродными атомами представлены в основном ацетиленовыми карбоновыми кислотами:



èçàí î ààÿ èèñëí ò à



èçî èàðî î î î ààÿ èèñëí ò à

К подгруппе полиинов с 18 углеродными атомами относятся многоатомные спиртокислоты, которые метилированы по –COOH. Эти соединения выделены из незрелого плода авокадо и обладают фунгицидными свойствами:



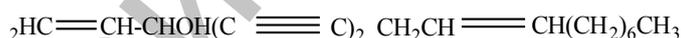
В подгруппу с 17 атомами углерода входят соединения с токсическими свойствами, как цикутотоксин, энантотоксин фалькаринол и другие. Они содержатся в растениях сем. Зонтичные – цикута (*Cicuta virosa*), лобзник (*Oenanthe crocata*). Они вызывают понижение давления, конвульсии, опухание тела и смерть от удушья.



ýí àí ò ò î î èñèí



öèèðð î ò î èñèí

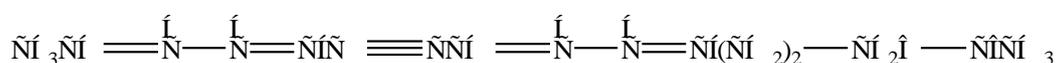


ô àëüèàðèí î ë

Два соединения из незрелых плодов авокадо с фунгицидными свойствами (1992 г.):

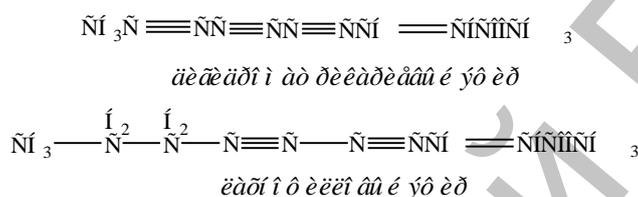


Особенностью подгруппы природных полииновых соединений с 16 углеродными атомами является то, что они отличаются высокой ненасыщенностью (от 4 до 6 непредельных групп) и содержат на конце углеродной цепи кислородную функцию (спиртовую, сложноэфирную, альдегидную). Примером может служить полиацетиленовое соединение, выделенное из сосюреи альпийской *Saussurea alpina* L.:



Ацетиленовые соединения подгруппы C₁₅ и C₁₄ не отличаются существенно по своему строению от описанных выше полиинов и имеют те же структурные фрагменты.

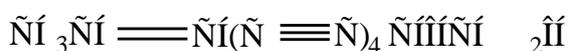
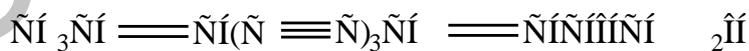
2. Из второй группы полиинов (C₁₃-C₈) наиболее представительной является подгруппа с числом углеродных атомов 13. Синтезируются они главным образом высшими растениями, отличаются, как правило, степенью ненасыщенности, большинство из них имеет неразветвленный скелет. Среди природных ациклических полиинов этого ряда обнаружены моно-, ди-, три-, тетра- и пентаацетиленовые соединения с разными комбинациями двойных связей.



В отличие от предыдущей подгруппы ацетиленовые соединения с 12 и 11 углеродными атомами представлены очень небольшим количеством и содержатся в основном в низших растениях. К таким соединениям относятся, например, дигидроматрикариевый, лахнофилловый эфиры и другие. В этой же группе ацетиленовые соединения с C₁₀ встречаются как в высших растениях, так и в грибах. Наибольшее число этих веществ представлено карбоновыми кислотами и их производными, имеющими разную степень неопределенности, например, дегидроматрикарианол:



Весьма невелика по объему подгруппа природных ацетиленовых соединений C₉ и C₈. Впервые они выделены были из разных видов грибов. В 1992 г. они обнаружены и в растениях, в частности в незрелых плодах авокадо.



3. Третья группа природных соединений алленовой структуры включает подгруппу аллен-диацетилена и другие полинепредельные аллены. Соединения первой подгруппы достаточно широко представлены в растительном мире, но продуцируются, главным образом, различными грибами и обладают широким спектром антимикробного и фунгицидного действия. Первым представителем этих веществ был микомицин, выделенный в 1947 г. Е.А. Джонсом и К.Л. Бордоном:



4. Заметное место среди природных полиинов занимает группа ароматических и гетероциклических ацетиленовых соединений, содержащих в качестве гетероатомов O, S, N. Особая роль этих веществ состоит в том, что они являются связующим звеном между ароматическими полиацетиленами и более сложными в химическом и биосинтетическом смысле карбоциклическими и гетероциклическими соединениями (рис. 4.4).

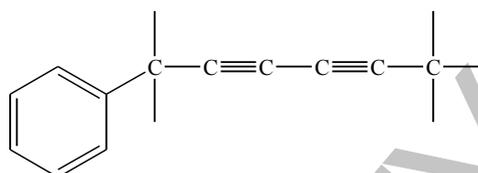


Рис. 4.4 - Структура ароматического полиацетилена

В общем случае их структура сочетает ароматическое или гетероциклическое кольцо и сопряженные тройные связи. Эти соединения обладают высокой биологической активностью, так как являются защитными агентами, помогающими растениям в борьбе за выживание. Эта борьба протекает на разных уровнях при взаимодействии с различными повреждающими факторами (насекомыми, микроорганизмами и др.).

4.1.5. Биогенез полиацетиленовых соединений

Проблема биогенеза полиацетиленовых соединений представляет собой весьма сложную научную задачу. Большой вклад в разрешение этой проблемы был сделан интересными работами Дж. Д. Бу-Локка и Ф. Больмана.

4.1.5.1. Биосинтез углеродной цепи полиацетиленовых соединений

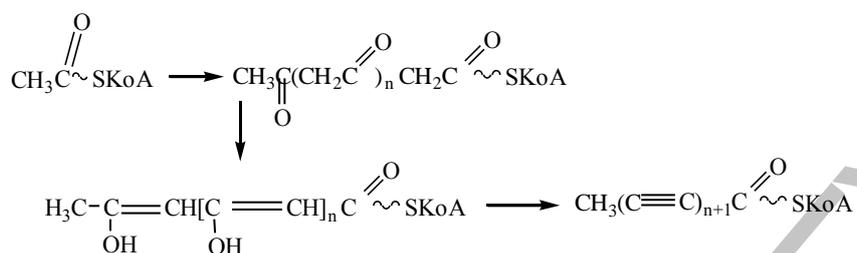
подавляющая часть природных ацетиленовых соединений растительного и грибного происхождения содержит неразветвленную структуру (цепь углеродных атомов) с кислородсодержащими функциональными группами (карбоксовая, спиртовая, альдегидная) и формально может быть отнесена к классу природных ненасыщенных жирных кислот.

Исследования Бу-Локка с сотрудниками в 1956 г. биосинтеза немотиновой и одисеиновой кислот (и их лактонов) показали, что ацетатные единицы участвуют в качестве фрагментов построения углеродной цепи природных полиацетиленов и это осуществляется через малонил-КоА (промежуточный продукт), т.е. является общим как для жирных кислот.

Ацетатная единица является биогенетическим фрагментом и в биосинтезе различных полииновых соединений, содержащих фенильный и тиофеновый радикалы. Это было показано на примере ряда растений.

Образование тройных связей с биохимической точки зрения пока не изучено и обсуждаются две гипотезы. Одна из них, так называемая дегидратационная, предполагает, что тройные

связи могут возникать в природе из общего поликетометиленового предшественника, либо такой же реакцией из предварительно образовавшегося енольного эфира:



Образование непредельных группировок может протекать по следующей общей схеме: ен → ин → енин → диенин → ендиин → и т.д.

Сравнительно недавно установлена возможность биохимического превращения олеиновой кислоты в линоленовую. В связи с этим непредельная кислота жирного ряда может дать начало целому семейству полиацетиленовых кислот и их производных. Данные, полученные в последнее время, показывают, что олеиновая кислота является предшественником в биосинтезе различных типов полиацетиленовых соединений C₁₇, C₁₆ и C₁₅, а также C₁₄ и C₁₀. Полиацетиленовые соединения C₁₃ могут образовываться различными путями из более ненасыщенных предшественников этого же ряда.

4.1.5.2. Биогенез ароматических ацетиленовых соединений

Одинаковый углеродный состав и близость структурных фрагментов у ароматических полиацетиленовых соединений и соответствующих ациклических соединений уже давно позволяли предполагать, что последние являются биосинтетическими предшественниками выделенных из растений разнообразных ароматических ацетиленовых соединений. Это было доказано в растениях хризантемы и др. видах при использовании меченых предшественников, которые синтезируют в качестве главных метаболитов фенилгептатриин, капиллин и ряд других соединений данного класса.

У высших растений обнаружены 2 пути укорочения углеродной цепи. Первый из них включает создание C₁₄ – предшественника для фенилгептатриина и родственных ему соединений путем двукратного акта биохимического β-окисления.

Второй путь, применимый для биосинтеза капиллина и других, исходит из тех же предшественников с тем лишь различием, что вначале происходит укорочение цепи на один углеродный атом путем α-окисления, а затем уже протекают два акта β-окисления. Образование фенильного кольца может происходить за счет циклизации по типу кротоновой конденсации хвоста по-

лиина – предшественника, а не за счет работы шикиматного цикла (пути) образования ароматического кольца.

J. Stene-Sorensen и N. Sorensen высказали предположение, что ароматические полиацетилены могут синтезироваться в растениях из соответствующих представителей диенонового ряда (рис. 4.5).

4.1.5.3. Биогенез гетероциклических ацетиленовых соединений (S, O –гетероатомы)

Тиофеновые природные полиацетиленовые соединения в основном относятся к ряду C₁₃. Для их биосинтеза принята формальная схема, которая предусматривает следующие аргументы. Поскольку серусодержащие полиины в природных объектах встречаются совместно с соответствующими ациклическими полиинами, то вполне естественно считать, что их образование является результатом присоединения молекулы сероводорода к системе двух сопряженных тройных связей с последующей реакцией внутримолекулярной циклизации (рис. 4.6).

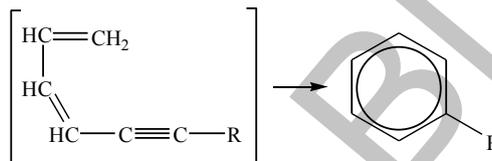


Рис. 4.5 - Схема биосинтеза тиофеновых полиацетиленов

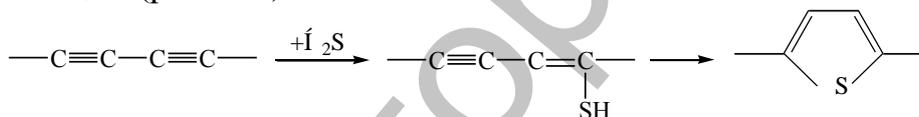


Рис. 4.6 - Реакция присоединения сероводорода к системе двух сопряженных тройных связей

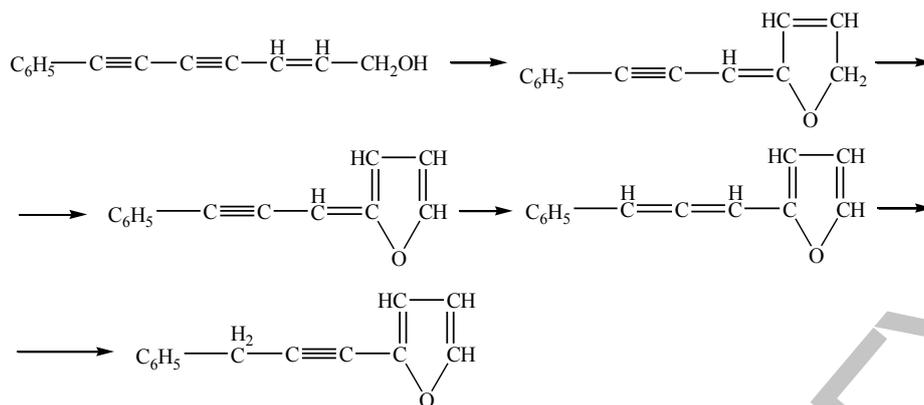
В химическом отношении такая схема превращений вполне обоснована. Было показано, что при таких синтезах производных тиофена в качестве доноров HS-группы могут служить различные серусодержащие аминокислоты (цистеин, гомоцистеин), а также соответствующие олигопептиды (глутатион и др.). В растениях ответственными за образование сульфгидрильных групп являются, по-видимому, ферменты типа десульфогидразы.

Справедливость рассмотренной выше схемы биосинтеза была подтверждена Ф. Больманом и И. Хинцем (1981 г.) при изучении путей превращения некоторых гетероциклических ацетиленовых соединений с S-гетероциклом. Ключевым веществом является пентаацетилен:



Аналогичные закономерности образования тиофенсодержащих полиацетиленовых соединений C₁₀ были доказаны и в растениях трибы *Arthemideae* (обыкновенная хризантема и др.).

Возможный путь биосинтеза фенилфурилацетиленов у некоторых представителей *Asteraceae* (рис. 4.7).



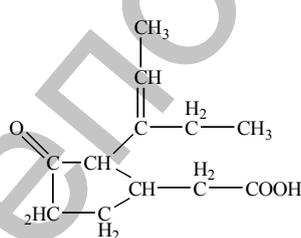
Ðèñ. 4.7 - Áðí ñèí ò áç ò áí èð òððèààðò èèáí î á

Многие соединения полиинового происхождения обладают высокой биологической активностью, являясь защитными агентами, помогающими растениям в борьбе за выживание. Эта борьба протекает на разных уровнях при взаимодействии с различными повреждающими факторами (насекомыми, микроорганизмами и др.).

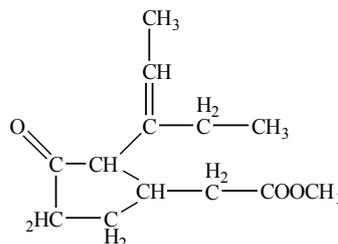
4.2. Жасмонаты

Жасмонаты представлены в природе жасмоновой кислотой и метилжасмонатом, а также другими производными циклопентанонов. Жасмоновая кислота была обнаружена в 1962 г. в составе эфирного масла жасмина. В 1980 г. у метилового эфира жасмоновой кислоты и свободной кислоты была выявлена фитогормональная активность – они ингибировали рост проростков бобов *Vicia faba* и вызывали старение листьев.

Химическое строение жасмоновой кислоты и ее метилового эфира установлено (рис. 4.8, 4.9). Жасмон – душистое вещество жасминового масла (*Jasminum grandiflorum*), представляет циклический непредельный кетон.



Ðèñ. 4.8 - Æðàí î í î áàÿ èèñèí ò à
(3-í èñí -2-(2'-í áí ò áí èè)-òèèèí î áí ò áí
-òèñòáí àÿ èèñèí ò à)



Ðèñ. 4.9 - Ì àð èèí áù é ÿð èð æ àñí î í î áí é èèñèí ò ù
(ì àð èè-(1S'2R)-3 èàð î -2'-(2'-òèñ-í áí ò áí èè)-
òèèèí î áí ò áí -1 àððò àð)

В 1980 г. группа японских химиков осуществила синтез гомологов (±)-жасмоновой кислоты и показали их активность в пробе на рост проростков риса. В настоящее время жасмонаты обнаружены во многих растениях, насекомых и других животных. Считается, что эти вещества являются фитогормонами и

выполняют функцию сигнальных веществ во взаимоотношениях животных и растений. Эти вещества вызывают каскад биохимических реакций, приводящих к существенным изменениям статуса организма. Например, при повреждении насекомыми фитофагами растений, у последних начинают выделяться жасмонаты, в частности жасмоновая кислота, которая турбулентными потоками воздуха распространяется к соседним растениям, которые уже через один час реагируют обильным биосинтезом ингибиторов-протеиназ и метаболитов вторичного происхождения (фенолов, алкалоидов, гликозинилатов). Поэтому насекомые, приступая к поеданию таких растений, захватывают ряд веществ, нежелательных для пищеварения, что в конечном счете снижает их воспроизводство. Таким образом, регулируется численность насекомых и целостность видов растений.

В настоящее время изучен биогенез жасмонатов. Установлено, что они образуются из линоленовой кислоты при участии монооксигеназы. Ключевой реакцией является превращение 13 (S)-гидрокси-9(Z), 11 (E), 15 (Z)-октадекатриеновой кислоты в нестабильную 12,13 (S)-эпокси-9(Z), 11 (E), 15 (Z)-октадекатриеновую кислоту. Впоследствии происходит ферментативная циклизация этого соединения с его превращением в 9 (S), 13 (S)-12-оксофитодиеновую кислоту, после преобразования которой образуется 7-изо-жасмоновая кислота.

В процессе изомеризации создается равновесное соотношение 7-изожасмоновая / жасмоновая кислота (6:94). Обе эти кислоты дают начало целому ряду производных, среди которых найдены эфиры, лактоны, аминокислотные конъюгаты, глюкозиды, продукты преобразования кетонов.

В настоящее время привлекает исследователей 11-гидроксижасмоновая кислота и ее глюкозид (тубероновая кислота) в связи с участием ее в регуляции клубнеобразования у ряда растений. Эта кислота способствует стимуляции формирования клубневидных корней у батата, клубней у картофеля, ямса, топинамбура.

4.3. Иридоиды

4.3.1. Общая характеристика

К иридоидам относятся органические соединения, производные циклопентаноидных монотерпенов и бициклических МТ, насчитывающих более двух сотен этого типа. Название «иридоиды» предложено Бриггсом, так как основа строения агликона соответствует полуацеталю иридодиала. Иридодиаль был выделен впервые из защитного секрета муравьев *Iridomirmex sp.*, и Бриггс это узаконил, как принято для всех природных соединений.

Особенно широко иридоидные соединения распространены среди высших растений (известно свыше 100 представителей этой группы МТ), где они чаще всего присутствуют в виде β -глюкозидов.

Изучение иридоидных соединений началось в середине прошлого столетия. Так, корнин (вербеналин) был выделен в 1835 г. из *Cornus flouida*. Асперулозид и аукубин были найдены и выделены соответственно в 1848 и 1868 гг. из марены красильной *Rubia finerotrum* (асперулозид) и погремка *Rhinanthus alectorolophos* (аукубин). Однако интенсивные успешные исследования растительных иридоидов начались после 1946 г. с классических работ П. Каррера и Н. Шмидта по аукубину.

Давно уже было замечено, что у растений, содержащих иридоидные гликозиды, в высушенном и увлажненном состоянии наблюдается появление черной пигментации. Значительно позднее было высказано предположение, что при этом происходит ферментативное расщепление гликозидов до агликонов, которые легко полимеризуются в темно-коричневые пигменты с образованием различных промежуточных продуктов.

4.3.2. Распространение в растительном мире

Иридоиды довольно широко распространены в растениях таких семейств, как *Scrophulariaceae*, *Plantaginaceae*, *Rubiaceae*, *Nobulariaceae*, *Gentianaceae*, а также в отдельных видах сем. *Lamiaceae*.

Иридоиды являются важным хемосистематическим признаком, помогающим решить вопросы таксономии растений. При этом существенное значение имеет степень окисленности иридоидных соединений; предполагают, что имеет место ее увеличение в процессе эволюции видов.

Богатым источником иридоидных соединений считаются виды сем. *Lamiaceae*. Распределение иридоидов в этом семействе также имеет хемосистематическое значение. Например, ламиол и ламиозид обнаружены в яснотке *Lamium* и зеленчуке *Galeobdolon*, а гарпагид – только в дубровнике *Melampyrum*. Иридоидные гликозиды не найдены только в подсемействе *Satureoideae*, но оно, в отличие от других, богато эфирными маслами, в состав которых входят цитраль (один из предшественников иридоидов) и непетолактон (первый представитель иридоидов в семействе, выделенный из эфирного масла котовника обыкновенного).

Иридоиды обнаружены в видах 22 родов, относящихся к подсемействам *Ajugoidae*, *Scutellarioidae*, *Stachyoidae*. Эти соединения представлены в основном гарпагидом, гарпагид-8-ацетатом и гарпагозидом в надземных частях 11 видов живучки и 18 видов дубровника.

4.3.3. Локализация в растениях

В растениях иридоиды локализуются в различных органах: в соцветиях (корвяк мучнистый *Verbascum lychinitis*), цветах (корвяк скипетровидный *V. thapsiforme* Sohrad.), листьях (к. выемчатый *V. sinuatum*), во всей надземной части (норичник бокоцветковый *Scrophularia lateriflora* Traut.), в корнях и основаниях стебля (педикулярис болотный *Pedicularis palustris* L.), во всем растении (подорожник азиатский *Plantago asiatica*) и т.д.

Пристальное внимание к этой группе соединений в последнее время в различных странах Европы, Америки, Азии (особенно Японии) обусловлено их биологической активностью. Аукубин и его производные оказались эффективными антибиотическими веществами, проявляющими противовоспалительное, ранозаживляющее, желчегонное, диуретическое и другие виды действия. Гарпагид обладает ранозаживляющим действием, а ламиол и ламиозид усиливают сокращения матки. В китайской медицине для лечения некоторых видов опухолей применяется надземная часть гейдойтиса диффузного *Hedeiotis diffusa* Willd (сем. *Rubiaceae*), содержащая помимо других биологически активных соединений и асперулозид.

4.3.4. Классификация иридоидов

По содержанию атомов углерода в агликоне иридоиды делят на 3 основные группы:

1. Группа вербеналина, содержащая 10 углеродных атомов (рис. 4.10).

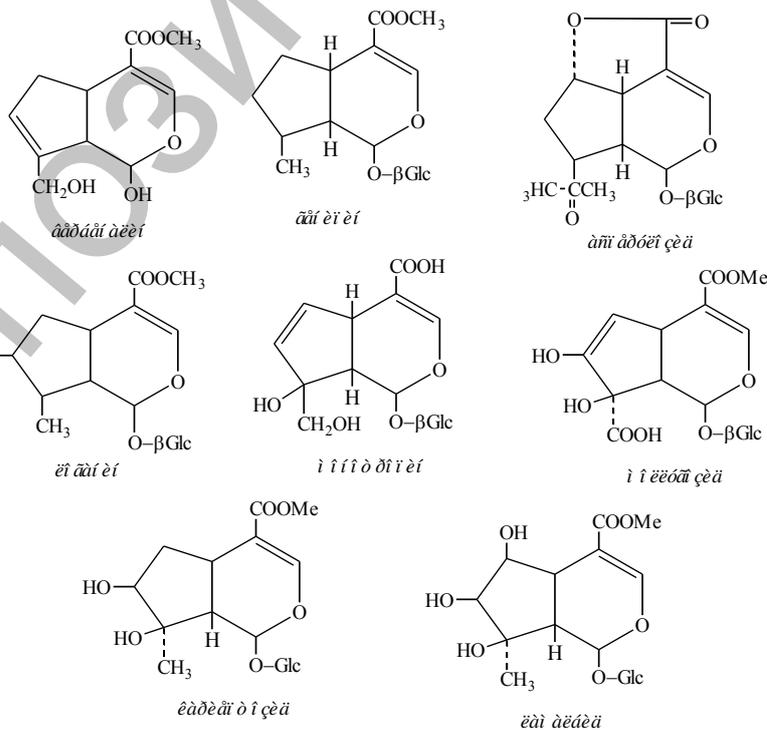
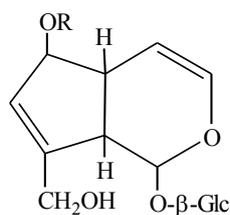
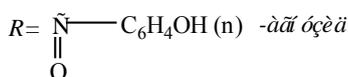


Рис. 4.10 Группа вербеналина

2. Группа аукубина, содержащая 9 углеродных атомов (рис. 4.11).

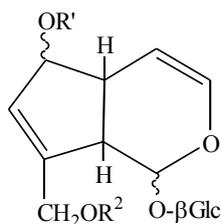


$R=I$ - α -оксибензил



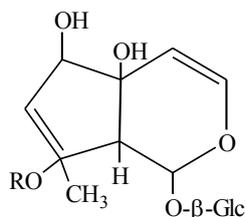
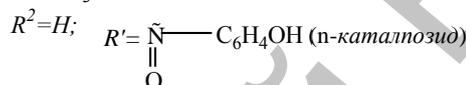
$R = \beta\text{-Glc}$ - β -глюкозил

$R = \text{Cinnamoyl}$ - β -глюкозил



$R^1 = R^2 = H$ - каталпол

$R^1 = \text{CH}_3$; $R^2 = H$ - метилкаталпол



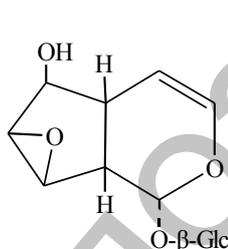
$R=I$ - α -оксибензил

$R=I$ $\text{N} \begin{array}{l} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4\text{OH} \text{ (n)} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ - α -оксибензил

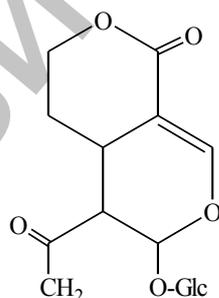
$R=I$ $\text{N} \begin{array}{l} \text{---} \text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ - α -оксибензил

Рис. 4.11 - Аукубины

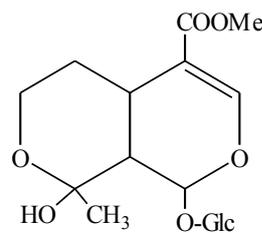
3. Группа унедозидов, не имеющих заместителей в бициклической системе.



β -глюкозил



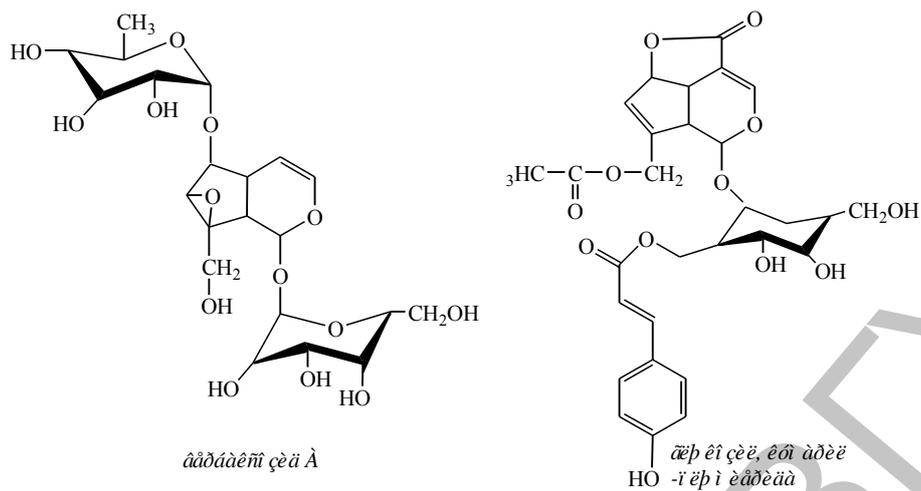
β -глюкозил



β -глюкозил

Рис. 4.12 - Унедозиды

В настоящее время выделено и установлено строение более сложных природных гликозидов, например, ацилированное производное асперулозида, содержащее *n*-оксигидрокоричную кислоту по второму положению остатка глюкозы, 13-10-глюкозил-*n*-кумарил-плюмерида, обладающих алгицидальными свойствами, и диглюкозид (вербаксозид (A) унедозидов) (рис. 4.13).



Дейн. 4.13 - Ё δèüí èäí ù à äèèêî çèüü

Иридоиды – бесцветные кристаллические или аморфные вещества с температурой плавления от 50 до 300 °С, легко растворимы в воде и низших спиртах. Некоторые иридоиды хорошо растворимы в этилацетате.

Иридоиды в большинстве случаев играют роль ингибиторов роста, репеллентов и антифидантов. Обычно они обладают горьким вкусом, и богатые ими растения несъедобны для травоядных млекопитающих. Спектр биологической активности иридоидов очень широк. Они проявляют антимикробное, противогрибковое и противоопухолевое действие, обладают диуретическим, обезболивающим и тонизирующим действием.

4.4. Азулены

4.4.1. Общая характеристика

Еще в XV в. было известно, что существуют растения, эфирные масла которых имеют интенсивно синюю или фиолетовую окраску. Эта окраска обусловлена веществами, перегоняющимися с водяным паром. Однако только в 1863 г. был впервые выделен окрашенный компонент из эфирного масла ромашки, который французским ученым Д. Писсе был назван азуленом (от немецкого «azurblau» – лазоревый). Одновременно азулен был изолирован из эфирных масел полыни горькой и тысячелистника обыкновенного. Позднее О. Валлах и Е. Туттель получили «синее масло» из гвайанола с помощью дегидрирования серой. Однако при экстракции смолы органическими растворителями окрашенных в синий цвет продуктов получено не было, в связи с чем возникло предположение об образовании азуленов из своих предшественников в процессе обработки растения водяным паром.

Структура азуленов долго оставалась невыясненной, хотя их формула (C₁₅H₁₈) свидетельствовала о генетической связи с

сесквитерпенами (C₁₅H₂₄). Действительно, азулены, как и сесквитерпены, подобно монотерпенам состоят из звеньев изопрена, расположенных в молекуле по правилу Ружички. Каталитическое дегидрирование сесквитерпеновых фракций эфирных масел приводит к образованию азуленов.

Подробное химическое изучение азуленов началось позднее, с момента обнаружения их ценных терапевтических свойств.

А. Пфау и А. Плоттнер установили, что в основе структуры азуленов лежит циклопентаноциклогептан, дегидрированием которого образуется «ядро» азулена с суммарной формулой C₁₀H₈ (рис. 4.14).

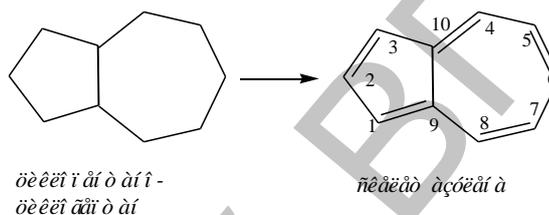


Рис. 4.14 - "β-ад" азобен

Указанная структура была подтверждена синтезом ряда азуленов. Образование различных групп замещенных азуленов происходит за счет алкилирования конденсированной системы.

Установление структуры азуленов дало возможность объяснить главное свойство этих соединений – их интенсивную окраску при низкой молекулярной массе. В результате исследования спектров различных замещенных азуленов в УФ- и видимых областях была выявлена закономерность, связывающая смещение их максимумов поглощения с положением в ядре. При этом установлено, что доминирующее влияние оказывает не характер заместителя, а его местоположение в кольце азулена. Именно этот фактор лежит в основе классификации известных в настоящее время природных азуленов и сесквитерпеновых соединений азуленового ряда.

Азулены обладают гипотензивным, спазмолитическим, противовоспалительным действием и в связи с этим находят широкое применение для лечения ожогов, лучевых язв, трахомы. Способность хамазулена снимать воспаление и восстанавливать тканевую поверхность нашла применение при лечении лучевых и рентгеновских дерматитов. Эти вещества оказались эффективными при местном лечении язвенных циститов. При этом в отличие от антибиотиков азулены не вызывают раздражение мочевого пузыря; весьма благоприятно влияют на регенерацию и эпителизацию тканей. Хамазулен применяется при различных заболеваниях аллергического характера. По данным Блазо, хамазуленотерапия вылечивает острую хроническую астму в детском возрасте. Таким препаратом является диметулен, представляющий хамазулен из эфирного масла полыни Сиверса. В практику здравоохранения внедрен ряд азуленосодержащих препаратов: дермазулен,

фасцинат и азулен, ромазулен. В Германии азулены широко используются в парфюмерно-косметическом производстве для изготовления лечебных кремов, лосьонов и паст. Установлено противовоспалительное и ранозаживляющее действие хамазуленсодержащих эфирных масел полыней, тысячелистника азиатского.

4.4.2. Распространение в растительном мире

Случаи нахождения азуленов в природе крайне редки. Как правило, они образуются из своих предшественников проазуленов (природных сескитерпеновых соединений, находящихся в выделительных тканях растений) в результате процессов дегидрирования, которым часто предшествует дегидратация и декарбоксилирование. Проазулены встречаются в различных семействах независимо от их систематического положения, например, в плодовых телах грибов (рыжики), которые, как известно, на изломе синеют вследствие превращения проазуленов под действием кислорода воздуха в азулены.

По данным Н.П. Кирьянова существует около 270 проазуленсодержащих видов растений, относящихся к сем. *Piperaceae*, *Lauraceae*, *Asteraceae*, *Aristolochiaceae*, *Geraniaceae*, *Apiaceae*, *Araliaceae*, *Lygophyllaceae*, *Lamiaceae* и др. естественно, что в первую очередь были выделены азулены из эфирных масел, у которых отмечалось появление синей окраски после гидродистилляции, а также обработки кислотами или окислителями. Однако большая часть известных в настоящее время азуленовых соединений получена путем более сложного дегидрирования сесквитерпеновых фракций эфирных масел растений, относящихся к вышеупомянутым семействам.

Несмотря на сравнительно широкое распространение в природе проазуленсодержащих растений, промышленными источниками азуленов до настоящего времени служат лишь ромашка аптечная, тысячелистник обыкновенный и полынь горькая. Томские ученые (1987 г.) показали возможность расширения ассортимента промышленно ценных источников хамазулена за счет других видов полыни и тысячелистника, содержащих значительное количество хамазулена в эфирном масле: полынь Сиверса (7–15%), полынь понтийская (7%), полынь крупноплодная (13%), полынь якутская (до 30%), тысячелистник азиатский (до 20%).

4.4.3. Физико-химические свойства

Азулены являются жидкими маслянистыми веществами, сильно окрашенными в синий, фиолетовый, иногда в зеленый цвет, редко могут существовать в виде сине-фиолетовых ромбических пластинок (S-гвайазулен). Азулены легко растворяются в этаноле и других органических растворителях, в воде практиче-

ски нерастворимы, но перегоняются с водяным паром, обладают способностью связываться концентрированными кислотами за счет образования комплексов: фосфорной – на 85–95% (продукт нерастворим в петролейном эфире), серной – на 63%. К щелочам азулены относятся индифферентно.

Природные азулены образуют кристаллические производные с пикриновой и стифниновой (продукт нитрования резорцина) кислотами, тринитробензолом, тринитротолуолом, которые идентифицируют по температуре плавления. При доступе воздуха азулены (хотя и очень медленно) разлагаются вследствие окисления, при этом свет катализирует этот процесс. Действие окислителей приводит к разрыву двойных связей, что сопровождается изменением синего или фиолетового цвета в зеленый, желтый и коричневый. Температура кипения азуленов значительно выше, чем других сесквитерпеновых соединений, поэтому при вакуумной разгонке они собираются вместе с сесквитерпеновыми фракциями, окрашивая их.

4.4.4. Классификация азуленов

Большинство сесквитерпеновых соединений азуленового ряда имеют углеродный скелет гвайазулена, но известны и некоторые другие типы скелета, такие как ветивазулен и циразулен (рис. 4.15).

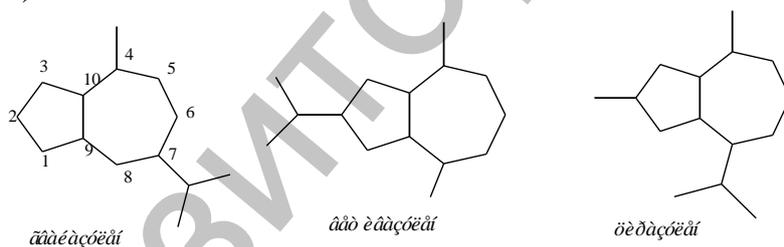


Рис. 4.15 - Структуры гвайазулена, ветивазулена и циразулена

Азуленовые сесквитерпеноиды можно разделить на две основные группы в зависимости от наличия лактонного кольца:

1. Азуленовые сесквитерпеноиды, не содержащие лактонного кольца (рис. 4.16).

Гвайол – спирт, впервые выделенный из гвайаколового древесного масла в 1892 г.

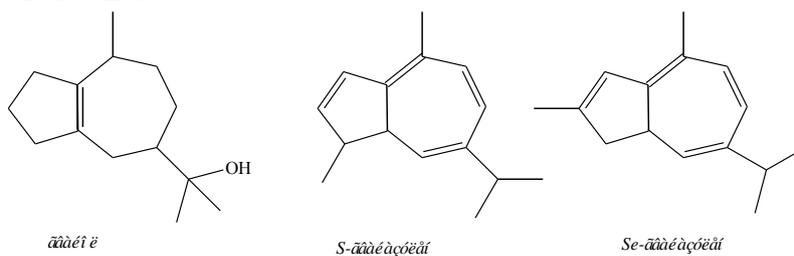


Рис. 4.16 Азулены, не содержащие лактонного кольца

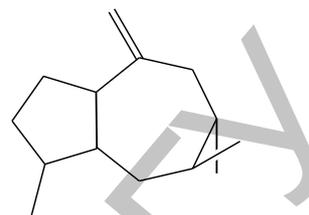
Дегидрирование гвайола серой при температуре около 200°C приводит к образованию S-гвайазулена, а селеном, при температуре 250–330°C – изомера гвайазулена Se-гвайазулена.

S-гвайазулен (1,4-диметил-7-изопропилазулен) – синевioletовые пластинки, плавясь при 30°C, превращаются в голубое масло. Se-гвайазулен (2,4-диметил, 7-изопропилазулен) – масло фиолетового цвета.

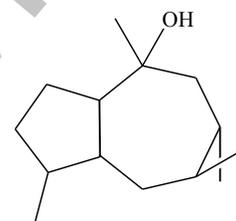
Аромадендрен – основной сесквитерпеновый углеводород эвкалиптового масла (рис. 4.17). Глобулол – третичный спирт, выделенный из эфирного масла эвкалипта шарикового (*Eucalyptus globulus*) (рис. 4.18). При дегидрировании его с серой образуется гвайазулен.

Ледол – сесквитерпеновый спирт, выделенный из эфирного масла багульника болотного (рис. 4.19).

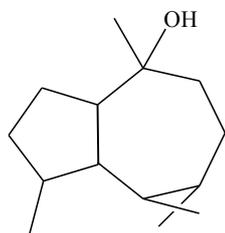
Два азулена – лактаразулен (краситель из гриба) и лактарвиолин – выделены Вильштедтом из спор гриба *Lactarius deliciosus* L. в виде синей жидкости, являются неопределёнными изомерами S-гвайазулена (рис. 4.20).



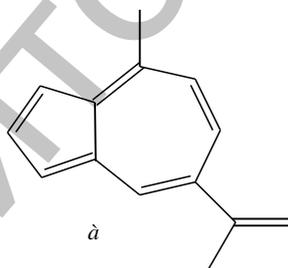
Дей. 4.17 - Àðì ì ààáì àðáì



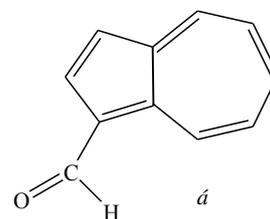
Дей. 4.18 - Æëì áóëì ë



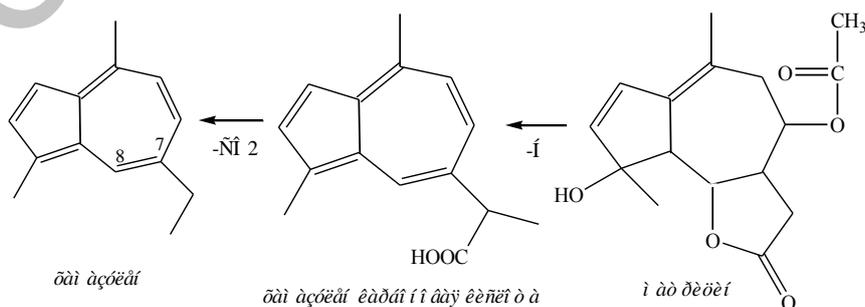
Дей. 4.19 - Ëááì ë



Дей. 4.20 - Ëàèð àðàçóëáì (à) è ëàèð àðàëì ëëì (á)



Хамазулен – азулен синего цвета, впервые выделен из эфирного масла полыни (*A. absinthium* L.), а позднее – из эфирных масел ромашки аптечной, тысячелистника обыкновенного и некоторых других видов полыни (рис. 4.21).



Дей. 4.21 - Ê áðàçì ààì è à ðàì àçóëáì à

2. Азуленовые сесквитерпеноиды, содержащие лактонное кольцо. Эти соединения включают в себя две группы веществ:

- 1) легко превращающиеся в хамазулен «природные азулены»;
- 2) не способные легко превращаться в хамазулен.

Природные азулены – предшественники хамазулена. Под данным термином подразумеваются азулены, которые, как правило, получают из природных сескитерпеновых соединений в результате дегидрирования, которому часто предшествуют дегидратация и декарбоксилирование.

Хамазуленоген – сесквитерпеновый углеводород хамазуленового ряда. Выделен из эфирного масла полыни (*A. absinthium L.*) (рис. 4.22). При его хроматографировании дает первоначально зону оранжевого цвета, предшествующую темно-синей зоне хамазулена. Углеводород весьма неустойчив, при выделении окисляется и становится сине-зеленого цвета.

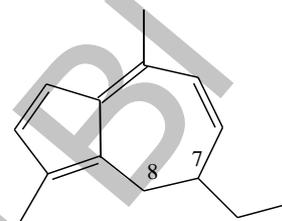


Рис. 4.22 - *Òàì àçóèàí í àáí*

Другие вещества, образующие хамазулен, относятся к группе гвайанолидов, сесквитерпеновых лактонов S-гвайазуленовой структуры: матрицин и артабсин (рис. 4.21, 4.23). Матрицин является источником образования хамазулена в эфирном масле ромашки аптечной (*Matricaria chamomilla L.*) при перегонке его из растения с водяным паром. Матрицин впервые выделен из экстракта ромашки в кристаллическом виде и изучен чешскими учеными.

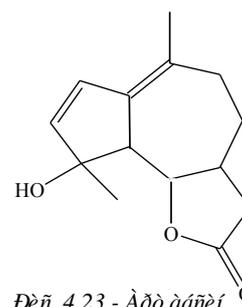


Рис. 4.23 - *Àðð àáñèí*

Артабсин выделен из полыни горькой (*A. absinthium L.*), по своей химической структуре очень близок матрицину.

Близкие по структуре матрицин и артабсин имеют общий путь превращения в хамазулен при обычной перегонке сырья с водяным паром из нейтральной или слабокислой среды.

Кроме артабсина в полыни горькой дополнительными источниками хамазулена являются гвайанолидные горькие лактоны абсинтин и анабсинтин. В настоящее время выделен и ряд других гвайанолидов у разных видов полыней и тысячелистника. Более десятка из них получено из полыней. В тысячелистнике обыкновенном обнаружено три проазуленовых лактона, близких по структуре матрицину и превращающихся при гидродистилляции в хамазулен.

Один из лактонов идентифицирован как дезацетилматрикарин, два других – дезацетоксиматрикарин (леуколин) и ахиллин – являются стереоизомерами (рис. 4.24).

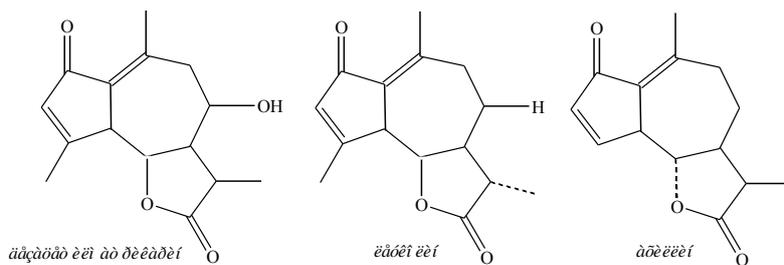


Рис. 4.24 Лактоны тысячелистника

4.5. Фталаты

Фталаты являются производными фталевой кислоты. Фталевой кислотой называют одну из трех бензолдикарбоновых кислот, т.е. орто-бензолдикарбоновую кислоту.

Фталевая кислота была открыта Лораном (1836 г.), получившим ее при окислении нафталин-1,2,3,4-тетрахлорида азотной кислотой (рис. 4.25).

Фталевая кислота найдена в зелени семенной коробочки мака (*Papaver somniferum L.*), листьях пшеницы и других растениях. Фталевая кислота образует кислые и нейтральные соли, слабо растворимые в воде. Образует полные эфиры, которые и называют фталатами.

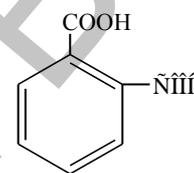


Рис. 4.25 - Орто-фталевая кислота

В растениях могут одновременно присутствовать фталаты (сложные эфиры) с метиловым, этиловым и бутиловым спиртами (рис. 4.26).

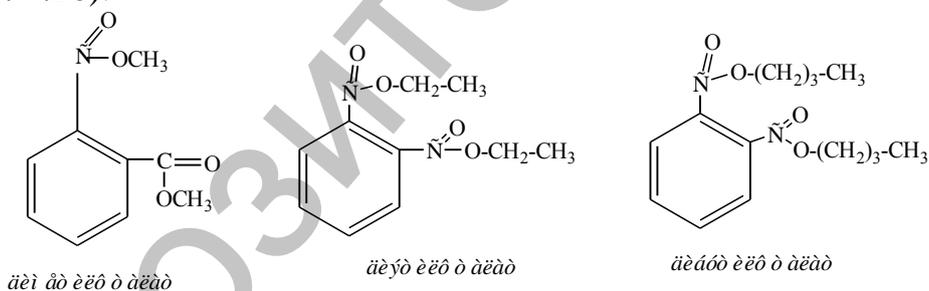


Рис. 4.26 - Орто-фталаты

Эфиры являются полными и относятся к несмешанному типу. Называют их диметилфталат, диэтилфталат и дибутилфталат. Из более распространенных применяемых в производстве синтетических эфиров фталевой кислоты в липидных фракциях некоторых патогенных грибов и бактерий, семян растений обнаружили ди-2-этилгексил-фталат (рис. 4.27). Этот фталат широко применяется в производстве синтетических пластмасс в качестве растворителя и пластификатора. В таком же качестве используются и другие синтетические фталаты, поэтому представляют экологическую угрозу

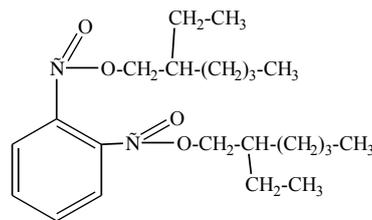


Рис. 4.27 ди-2-этилгексил-фталат

не только в биосфере (вода, воздух). Они обнаружены на разной глубине морской воды в опасных для человека концентрациях.

Исследование путей биосинтеза фталатов показало, что из испытанных предшественников, введенных в листья дуба, наилучшим был ацетат (в 20–25 раз) по сравнению с шикимовой, бензойной кислотами и глюкозой. Роль фталатов в метаболизме растений привлекает внимание исследователей. Фталаты имеют значение и используются для отпугивания кровососущих насекомых. Нами установлено, что некоторые производные фталатов являются типичными регуляторами метаболизма углеводов не только у растений, но и некоторых насекомых (дубового шелкопряда). Испытанные фталаты, а это модифицированные природные соединения, в частности, 3-хлорфталевого ангидрида, оказались весьма активными соединениями не только в биотестах (рост coleoptel, прорастание семян, активность некоторых гидролитических ферментов), но и в отношении накопления свободных аминокислот, флавоноидов, углеводов (простых и сложных, в частности, крахмала и гликогена у насекомых). Это, в конечном счете, сказывается на накоплении сухой биомассы растений и насекомых. Исследованное вещество является регулятором, не опасным для окружающей среды.

Исследования И.В. Егорова и В.Н. Граминницкой, проведенные с обнаруженными в растениях пшеницы фталатами (фталева кислота, диэтил- и дибутилфталаты) показали их физиологическую активность. Они обнаружили, что фталаты могут выступать в качестве регуляторов пола у растений огурца: стимулируют женскую сферу (гиббереллины стимулируют мужскую сферу). Способность фталатов к усилению феминизации в онтогенезе наряду с ослабляющим действием на мужскую тенденцию растений особенно четко проявилась на растениях салата, у которых дикалиевая соль фталевой кислоты вызывает химическую кастрацию, что может быть использовано в гибридном семеноводстве, а также селекционно-генетической практике.

4.6. Фталиды

Фталевая кислота при нагревании или при действии водотнимающих средств очень легко превращается во фталевый ангидрид. Это кристаллы ослепительно белого цвета в виде длинных игл, т.пл. 128 °С. Фталевый ангидрид имеет большое значение и используется в качестве исходного материала для синтеза антрахинона, многочисленных родиминных и флуоресцеиновых красителей, других химических продуктов.

Фталевый ангидрид образуется в качестве метаболита при катаболизме фталатов в тканях и почве. Он легко восстанавливается до фталида – лактона 2-окси-метилбензойной кислоты (рис. 4.28).

соли. Обнаружено, что в концентрациях 50 или 100 мг/л они оказывают достоверный стимулирующий эффект на корнеобразование у черенков этого растения.

4.7. Иридоидные индольные алкалоиды

Основная часть природных оснований, относящихся к индольным алкалоидам, представляет собой ансамбли сложных полициклических молекул. Их химическое строение чрезвычайно разнообразно. Тем не менее, биогенетически они происходят из одного предшественника, образовавшегося при реакции триптамина (продукт декарбоксилирования аминокислоты триптофана) с иридоидом секологанином, который имеет разомкнутый пентацикл в отличие от логанина (рис. 4.10). По этой причине весь этот «ансамбль», состоящий более чем из тысячи участников, называют иридоидными алкалоидами. Их общий биогенетический предшественник – атриктозидин. В растениях родов *Aspidosperma*, *Catharanthus*, *Rauwolfia*, *Vinca*, *Alstonia*, *Jboga* и некоторых других стриктозид вовлекается в сложные последовательности реакций циклизаций и перегруппировок. В результате образуется причудливый орнамент из индольноиридоидных алкалоидов. В зависимости от строения основного азотно-углеродного скелета их подразделяют на многие типы:

1. Тип иохимбана. Представители: резерпин, семпервин, оуโรปарин.

2. Типы сарпагина, аймалина и пикрамина. Представители: стриктамин, акуаммидин, перицикливин, полинейридин, аймалин.

3. Типы аспидоспермина и кверахамина. Представители: таберсонин, винкадифформин, винолидин, кверахамин, виндолин, виналстонин, ибифиллидин.

4. Тип эбурнана. Представители: шизозигин, куанзин, секо-шизозиганы, валлезамидин, такамин.

5. Тип ибогана. Представители: катарнтин, ибогаин, коронаридин, воакантин, клеавамин, вельбанамин.

6. Типы курана и стрихнана. Представители: стаммаденин, туботайвин, прекуаммицин, аккумуляцин, флуорокурарин, стрихнин, бруцин.

Многие индольные иридоидные алкалоиды находят применение в медицинской практике, например, аймалин – противоритмический сердечный препарат – считается одним из лучших препаратов такого действия. У ибогаина не так давно обнаружено свойство снимать синдром наркотического пристрастия. У человека одноразовая доза алкалоида, равная 6–19 мг/кг, на шесть месяцев устраняет тягу к героину.

Методические рекомендации к лабораторным работам

Лабораторная работа № 1. Обнаружение флавоноидов (катехинов) и их количественное определение

Вопросы для контроля знаний:

1. Классификация флавоноидных агликонов в соответствии со степенью окисленности С₃-остатка фенилпропаноидной единицы с указанием класса строения и примеров картины гидроксирования дифенилпропаноидного скелета.
2. Привести примеры флавоноидов с различными сахарными остатками с указанием их классов, названия флавоноида, его агликона, сахара и порядка связи (сахар—агликон—гидроксил).

Физико-химические свойства флавоноидов

Флавоноиды являются кристаллическими веществами с определенной температурой плавления, без запаха, имеющие желтый (флавоны, флавонолы, халконы и др.) цвет, бесцветные (изофлавоны, флаваноны, флаванонолы, катехины), а также окрашенные в красный или синий цвет в зависимости от pH среды (антоцианы).

Агликоны флавоноидов, как правило, растворимы в ацетоне, спиртах и нерастворимы в воде. Гликозиды плохо растворимы в воде, за исключением гликозидов, имеющих в своей молекуле более трех остатков сахара, нерастворимы в органических растворителях (эфире и хлороформе).

Флавоноидные гликозиды обладают оптической активностью, для них характерна способность к кислотному и ферментативному гидролизу. Скорость гидролиза и условия его проведения различны для различных групп флавоноидов.

Методы выделения и идентификации

Для выделения флавоноидов из растительного материала чаще используют метиловый или этиловый спирты или их смеси с водой.

При препаративном выделении полученный спиртовой экстракт упаривают, разбавляют горячей водой и удаляют липофильные вещества (жирные масла, смолы, хлорофилл) из водной фазы в делительной воронке дихлорэтаном или четыреххлористым углеродом. После этой очистки агликоны извлекают диэтиловым эфиром, монозиды (в основном) этилацетатом и биозиды, триозиды – н-бутанолом, насыщенным водой.

Компоненты каждой фракции разделяют, используя колонную хроматографию, с применением в качестве адсорбента полиамида, силикагеля или целлюлозы. Элюирование веществ с колонки (агликоны) проводят смесью хлороформа с метанолом

или этанолом с возрастающей концентрацией спиртов или спирто-водными смесями (гликозиды), начиная с воды и увеличивая концентрацию спирта.

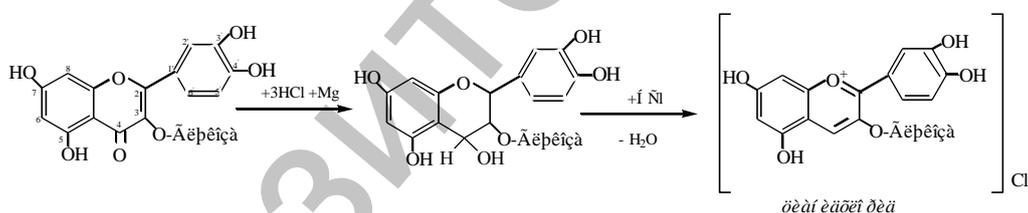
Для идентификации флавоноидов используют их физико-химические свойства: определение температуры плавления, определение удельного вращения гликозидов и сравнение их УФ-, ИК-, ПМР-спектров со спектрами известных образцов.

Качественное определение

1. Цианидиновая проба.

Предварительную информацию об основных структурных элементах флавоноидных соединений можно получить, используя химические методы исследования.

Флавоноиды обнаруживаются по качественным реакциям, которые позволяют отнести исследуемые соединения к определенному классу. Характерной качественной реакцией на флавоноиды является цианидиновая проба, проводимая с помощью концентрированной соляной кислоты и металлического магния (проба Синода). Действие водорода в момент выделения приводит к восстановлению карбонильной группы и образованию насыщенного пиранового цикла, который под действием концентрированной соляной кислоты превращается в оксониевое соединение, имеющее окраску от оранжевой до красно-фиолетовой.



Изменение условий восстановления путем замены магния на цинк приводит к изменениям в окраске. При использовании цинка положительную реакцию дают флавонолы и флавонол-3-гликозиды, а флаваноны не обнаруживают ее.

При модификации цианидиновой пробы по Брианту предварительно можно определить гликозидную или агликоновую природу исследуемого соединения. Это достигается путем разбавления реакционной смеси водой и извлечения октиловым спиртом. При этом пигменты, образующиеся из агликонов, переходят в органическую фазу, а окрашенный гидрофильный продукт реакции гликозидов остается в воде. В зависимости от количества и положения оксигрупп флаваноны, флаванолы и флавонолы могут давать красную, розовую, фиолетовую и синюю окраску. Цианидиновую реакцию не обнаруживают халконы, ауроны и изофлавоны.

2. Отношение флавоноидов к солям тяжелых металлов.

Флавоноиды со средним и основным ацетатом свинца образуют окрашенные соли или комплексы. Этой реакцией обнаруживаются соединения, содержащие о-диоксигруппировку или сочетающие ортооксикарбонил с о-диоксигруппировкой. Флавоны, халконы, ауруны, содержащие свободную ортогидроксильную группу в кольце В, при обработке ацетатом свинца окрашиваются в ярко-желтый цвет.

Данная реакция иногда используется для отделения фенольных соединений от углеводов, аминокислот и ряда других соединений, а также при фракционировании фенолов из водных или водно-спиртовых экстрактов.

3. Отношение флавоноидов к щелочам.

Характерной реакцией на флавоноиды является их взаимодействие со щелочами. Она проводится для определения основного структурного типа флавоноидов, которые очень чувствительны к действию щелочей и ориентации гидроксильных групп. Флавоны и флавонолы растворяются в щелочах с образованием желтой окраски, последние в разбавленных щелочах бесцветные или слабо-желтые, но, легко изомеризуясь в халконы, приобретают ярко-желтую или красную окраску. Изменение цвета в щелочных буферных растворах дает указание на число и положение гидроксильных групп флавонов.

Флавоноиды могут взаимодействовать с минеральными и некоторыми органическими кислотами, с солями железа, алюминия, бериллия, сурьмы, циркония, тория и серебра, вступают в реакцию диазотирования и ряд других специфических реакций, характерных картине замещения дифенилпропаноидного скелета и степени его восстановленности.

Для индивидуального получения флавоноидов широкое распространение получили хроматографические методы (адсорбционная, ионообменная, распределительная хроматография на бумаге и тонкослойная и др.).

4. Капельный метод определения катехинов в яблоках и грушах (по Л.И. Вигорову).

Катехины, реагируя с кислым раствором ванилина, образуют соединения, окрашенные в розовый или красный цвет. Используя указанную реакцию, можно очень быстро определить приблизительное содержание катехинов в яблоках или грушах.

Реактивы: а) раствор ванилина: 10 мг ванилина растворяют в 10 мл концентрированной соляной или серной кислоты. Раствор должен быть бесцветным. Хранят в склянке из оранжевого стекла. Реактив, который приобрел розовую окраску, непригоден

к употреблению; б) сернистый натрий (сульфит натрия Na_2SO_3) 1%-ный водный раствор.

Ход анализа

Полоски хроматографической бумаги (10x10см) пропитывают точечно (8–10 точек) 1%-ным раствором сернистого натрия и высушивают. Через всю толщу мякоти плодов вырезают полулунные ломтики, достигающие до семенных камер. Из ломтиков отжимают сок (между двумя алюминиевыми пластинками или же на прессе от полевого рефрактометра). Каплю сока наносят на хроматографическую бумагу, место нанесения нумеруют графитовым карандашом (на один кусок бумаги наносят 8–10 капель образцов сока). Бумагу высушивают на воздухе. Высушивание можно ускорить комнатным вентилятором или феном. Высушенную бумагу опрыскивают кислым раствором ванилина. В зависимости от содержания катехинов в плодах места нанесения капель на бумагу принимают розовое, светло-красное или красное окрашивание.

Количественное определение

1. Определение витаминов Р в черном и зеленом чае по рутину.

Рутин является О-гликозидом флавонола кверцетина и входит в состав чая в качестве минорного компонента наряду с другими 13 флавоноидами разного строения (флаванон-1, флаванол-1, флаванол-2 – все в виде агликонов; флавоновые С-гликозиды-2, флавоновые О-гликозиды-6). Он обладает Р-витаминными свойствами также как основные компоненты чайного листа (флешей), представленные производными флаван-3-ола (катехинами). Рутин также как и катехины способен окисляться перманганатом калия.

В качестве индикатора применяется индигокармин, который вступает в реакцию с перманганатом калия после того, как окислится весь рутин. Экспериментально установлено, что 1 мл 0,05 н раствора перманганата калия окисляет 3,2 мкг (0,00506 мкмоль) рутина. В черном чае содержится 300–500 мг/кг (474–790 мкмоль) витаминов Р, в зеленом – несколько больше.

Реактивы и материалы: а) раствор перманганата калия, 0,05 н; б) индикатор индигокармин; в) чай черный и зеленый.

Ход анализа

К 0,1 г черного и зеленого чая приливают по 50 мл горячей дистиллированной воды и проводят экстракцию в течение 5 мин. Отмеривают в конические колбочки по 10 мл экстракта, добавляют по 10 мл дистиллированной воды и 10 капель индигокармина. Титруют раствором перманганата калия до появления устойчивой желтой окраски. Расчеты проводят по формуле:

$$\bar{d} = \frac{3,2 \cdot 0,00506 \cdot a \cdot 50 \cdot 1000}{0,1 \cdot 10} \text{ (мкг, мкмоль/кг), где}$$

(3,2 · 0,00506) – количество рутина (мкг, мкмоль), соответствующее 1 мл 0,05 н раствора перманганата калия;

a – количество 0,05 н раствора перманганата калия, израсходованное на титрование, мл;

10 – объем вытяжки, взятый для титрования, мл;

50 – общий объем экстракта;

0,1 – масса сухого вещества;

1000 – коэффициент пересчета на 1 кг сухого вещества.

Для углубленного изучения Р-витаминных свойств чая используют метод, в котором в качестве стандартного субстрата для окисления перманганатом калия применяют чайный танин, являющийся производным катехинов. Основными компонентами катехинового комплекса чайного листа (флешей) являются (-)эпикатехин-3-галлат, (-)эпигаллокатехин-3-галлат и (+)галлокатехин-3-галлат, которые подвергаются окислительным превращениям в процессе ферментации и обеспечивают вкус, окраску настоя и в значительной степени аромат чайного напитка.

Катехины содержатся во многих плодах (яблоки, груши, вишня, айва, персики, абрикосы, ежевика, земляника, брусника, смородина, малина, виноград и др.). В молодых побегах чая грузинской разновидности содержание катехинов достигает до 25% (на сухую массу).

2. Определение суммарного количества Р-витаминных веществ в чае.

В основу метода количественного определения витамина Р в чае положена способность бесцветных катехинов окисляться марганцевоокислым калием с образованием окрашенных соединений.

Реактивы и материалы: а) перманганат калия, 0,1 н раствор: 3,16 г (навеска на аналитических весах) растворяют в прокипяченной и охлажденной дистиллированной воде в мерной колбе емкостью 1 л, раствор доводят до метки той же водой. Поправку на титр раствора KMnO_4 устанавливают по химически чистому щавелевокислороду натрию или аммонии; б) раствор индигокармина: 1 г индигокармина растирают в форфоровой ступке и растворяют в 50 мл концентрированной серной кислоты. Раствор переносят в мерную колбу емкостью 1 л и доводят до метки, после чего фильтруют через бумажный складчатый фильтр. Хранят в холодном месте в склянке из темного стекла; срок годности раствора не более 10 дней; в) чай черный и зеленый.

Ход анализа

Навеску чая (0,5–0,6 г) переносят в коническую колбу, заливают 200 мл кипящей дистиллированной воды, колбу закрывают пробкой с воздушным холодильником и продолжают кипячение в течение 5 мин, после чего охлаждают. Измеряют общий объем водного экстракта.

В большую фарфоровую чашку наливают 500 мл дистиллированной воды, 25 мл раствора индигокармина и 10 мл водного экстракта чая (пипеткой). Раствор в чашке, окрашенный в синий цвет, титруют 0,1 н раствором марганцовокислого калия до появления желтого окрашивания. Раствор марганцовокислого калия прибавляют небольшими порциями, все время перемешивая жидкость в чашке стеклянной палочкой.

Например:

Одновременно проводят контрольный опыт: в чашку наливают 500 мл дистиллированной воды, 25 мл раствора индигокармина и титруют 0,1 н раствором перманганата.

Суммарное содержание веществ Р-витаминного действия в чае (в %) вычисляют по формуле:
$$\bar{O} = \frac{(a - b) \cdot E \cdot 0,0064 \cdot V_1 \cdot 100}{d \cdot V_2}$$
, где

a – количество 0,1н раствора KMnO_4 (мл), израсходованное на титрование опытного раствора;

b – то же для контрольного опыта;

K – поправка на титр 0,1н раствора KMnO_4 ;

0,0064 – количество чайного танина (г), окисляемое 1 мл 0,1 н раствора KMnO_4 ;

V_1 – объем водного экстракта из листьев чая (мл);

V_2 – количество водного экстракта (мл), взятое для титрования;

d – навеска чая (г).

Катехины обладают высокой биологической активностью для человека и млекопитающих, благодаря их свойству поддерживать в нормальном состоянии или восстанавливать нарушенную проницаемость капилляров (так называемая Р-витаминная активность). По своей эффективности в этом отношении катехины превосходят другие флавоноидные соединения (например, флавонолы и флаваноны), также обладающие этим свойством.

Флавоноиды применяют в медицинской практике благодаря их разнообразной активности: противовоспалительной, противоязвенной, антисклеротической, спазмолитической, желчегонной, гипоазотемической (понижающей уровень азотитых веществ в крови), сердечно-сосудистой, сосудорасширяющей. Для флавоноидов характерно противомикробное и противовирусное действие.

Фенолы флавоноидной природы синтезируются в растениях, выполняя в них ряд функций:

- 1) защита от УФ-излучения фотосинтетического и генетического аппарата;
- 2) участие в фотофосфорилировании и окислительном фосфорилировании в качестве кофакторов (стимуляторов и ингибиторов) этих процессов;
- 3) специфические защитные агенты в патогенезе растений (фитоалексины) и основные защитные вещества злаков при проявлении как пассивного, так и активного типов фитоиммунитета;
- 4) участие в генеративных процессах (регуляторы прорастания пыльцы и роста пыльцевых трубок);
- 5) сигнальные вещества (индукторы) в системах взаимоотношений: растения – микроорганизмы, растения – растения, растения – животные;
- 6) участие в ростовых процессах посредством взаимодействия с ауксином;
- 7) запасные или резервные вещества в метаболизме растений.

Лабораторная работа № 2. **Обнаружение тритерпеновых сапонинов и стероидных алкалоидов**

Вопросы для контроля знаний:

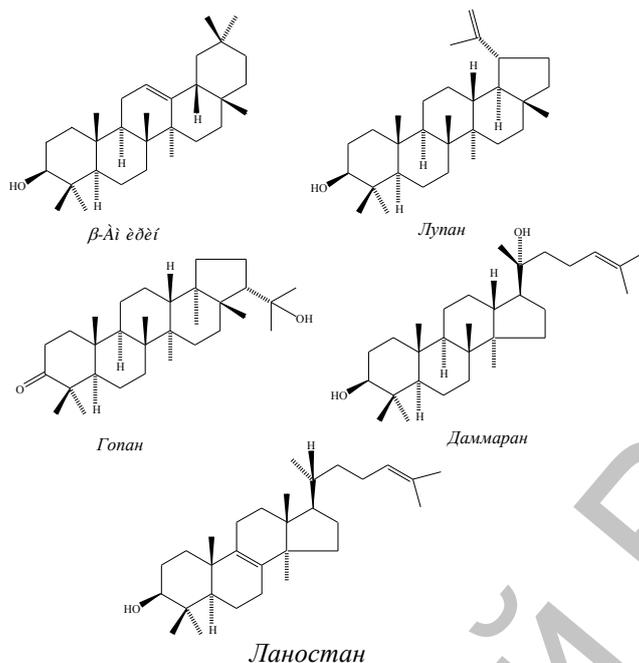
1. Классификация изопреноидов с указанием типа, числа атомов углерода, строение и название изопреноида.
2. Характеристика стероидов (стеролы, сапогенины, сердечные гликозиды, стероидные гормоны, эндостероиды, стероидные алкалоиды).

Физико-химические свойства сапонинов

Сапонины представляют собой сложные органические соединения гликозидного характера у которых агликон (генин) имеет тритерпеновую (изопреноидную) природу и углеводную часть, представленную разными моносахаридами (от 1 до 10 остатков), связанными между собой, образуя одну или две цепи линейной или разветвленной структуры.

В состав некоторых гликозидов входят остатки органических кислот, этерифицирующих преимущественно их агликконы.

Сапогенины – это C_{27} -стеролы, у которых боковая цепь подверглась метаболическим изменениям с образованием спирокетальной системы, тем самым образуя семь рядов: α - (I) или β -амирин (II), лупан (III), гопан (IV), даммаран (V), ланостан (VI) и голостан (VII).



Для α -амирина характерно наличие двух метильных групп у 19 и 20 атомов углерода кольца «Е» в отличие от β -амирина, у которого оба метильных радикала находятся у 20 атома углерода кольца «Е». В связи с этими особенностями агликона и разнообразием углеводов физико-химические свойства сапонинов изменяются в широких пределах.

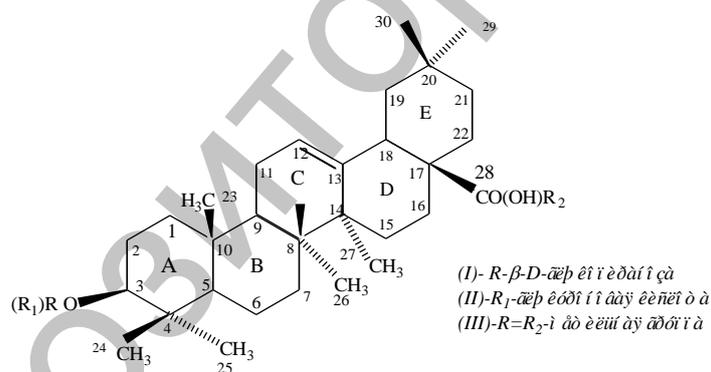
Сапонины – вещества обладающие сильной поверхностной (что связано с наличием в одной молекуле гидрофильного и гидрофобного остатков) и оптической активностью. Тритерпеновые гликозиды нерастворимы в хлороформе, ацетоне, петролейном эфире, растворимы в этиловом и метиловом спиртах. Растворимость сапонинов в воде определяется в первую очередь количеством моносахаридов и увеличивается с возрастанием числа последних. Гликозиды с 1–4 моносахаридными остатками обычно плохо растворимы в воде. Прибавление этилового эфира или ацетона к спиртовым растворам сапонинов вызывает их осаждение, что используется в качестве метода очистки. Из водных растворов различные группы, тритерпеновых гликозидов могут осаждаться различными солями свинца и гидроксидом бария.

Важным химическим свойством сапонинов является способность образовывать комплексы с фенолами, высшими спиртами и стеринами. При этом комплекс гликозидов со стеринами распадается при нагревании в ксилоле или пиридине. Указанное свойство иногда используют для выделения суммы сапонинов из экстрактов растений. Тритерпеновые гликозиды бывают нейтральными и кислыми, что обусловлено карбоксильной группой в агликоне или присутствием уроновых кислот в углеводной цепи.

Все сапонины неустойчивы по отношению к кислым агентам, под действием которых расщепляются гликозидные связи, а те, для которых характерно наличие О-ацилгликозидных связей, неустойчивы к действию щелочей. Тритерпеновые гликозиды, этерефицированные карбоновыми кислотами, легко омыляются щелочами. Сапонины обладают детергентными свойствами и разрушают мембраны, что обуславливает их способность вызывать гемолиз эритроцитов.

Ход анализа

Выделение и изучение тритерпеновых сапонинов свеклы. Содержание сапонинов в сырой массе корней столовой и сахарной свеклы составляет 0,2–0,4% в ботве 0,13–0,25%. По мере роста растений концентрация сапонинов в сырой массе ботвы и корня увеличивается. При хранении корнеплодов сахарной и столовой свеклы новообразование сапонинов не происходит, наблюдается их распад, наиболее быстрый у столовой и медленный – у сахарной. Сапонины свеклы представлены тремя гликозидами олеаноловой кислоты (бетазины I, II, III). Преобладающая часть сапонинов находится в клеточных структурах в связанном состоянии, достигая максимума в хлоропластах; обнаружены сапонины и во фракциях ядер и митохондрий.



Реакции осаждения сапонинов. 5–10 г сырой (0,5 г воздушно-сухой) корнеплода сахарной, кормовой или столовой свеклы тщательно измельчают, помещают в коническую плоскодонную колбу на 150 мл и заливают 50 мл кипящей дистиллированной водой для сырой навески или (пробирку на 20 мл с 6 мл воды воздушно-сухой навески), закрывают пробкой с воздушных холодильником и экстрагируют сапонины в течение 10–15 мин на кипящей водяной бане. Экстракт после охлаждения фильтруют и проводят с ним необходимые реакции, используя по 1–2 мл фильтрата для каждого анализа и 3–5 капель реагента, приготовленного на воде.

- | | |
|-------------------------------|---------------------------|
| а) 10% средний ацетат свинца, | г) 10% сернокислая медь, |
| б) 5% гидроксид бария, | д) 10% гидроокись свинца. |
| в) 5% гидроксид магния, | |

Результаты опытов оформляются в виде таблицы.

Используемый реагент	Время появления помутнения	Время образования осадка и его цвет
а) б) и т.д.		

Выводы о наличии сапонинов.

Реакция пенообразования. Это не только чувствительная, но и довольно характерная проба на сапонины и некоторые другие природные соединения, содержащие в молекуле гидрофильные и гидрофобные группы.

Берут в пробирку 1–5 мл фильтрата, встряхивают или продувают воздухом до образования пены (используют пипетку). Приняты следующие условные обозначения интенсивности и устойчивости пенообразования:

- + пена сохраняется 15 мин;
- ++ пена сохраняется 30 мин;
- +++ пена сохраняется более 60 мин.

Для определения ориентировочно природы сапонинов берут две пробирки. В одну пробирку наливают 5 мл – 0,1 н HCl (pH 1), в другую 5 мл 0,1 н NaOH (pH 13). В обе пробирки добавляют по 2–3 капли фильтрата и энергично их встряхивают в течение 1 мин.

Если в обеих пробирках образуется примерно равной величины и стойкости пена, то материал содержит тритерпеновые сапонины. Если при pH 13 пена в несколько раз больше по величине и стойкости, то исследуемый образец содержит стероидные сапонины (см. стероидные алкалоиды).

Наиболее достоверные результаты дают хроматографические методы (бумажная и тонкослойная), которыми в основном пользуются в последнее время для обнаружения и идентификации тритерпеновых сапонинов.

Тонкослойная хроматография сапонинов. 5 г сырой (0,5 г воздушно-сухой) корнеплода сахарной, кормовой или столовой свеклы тщательно измельчают, помещают в коническую плоскодонную колбу на 150 мл и заливают 20 мл 70° метанола (этанола) для сырой навески или (пробирку на 20 мл с 3 мл метанола (этанола) воздушно-сухой навески), закрывают пробкой с воздушным холодильником и экстрагируют сапонины в течение 10–15 мин на кипящей водяной бане дважды, каждый раз собирая фильтрат в выпарительную чашку. Выпаривание проводят на водяной бане

сразу после получения первого фильтрата, доводя конечный объем до 10–15 мл для сырого корнеплода или (1 мл сухого), который используют для хроматографирования.

Берут капилляром 0,01 мл извлечения и наносят на пластинку *Silufol* или на закрепленный слой силикагеля и хроматографируют в восходящем токе в системе бутанол-1-метанол (1:1) насыщенный 2 н раствор аммиака или хлороформ-метанол-вода (61:32:7) или бутанол-1-этанол-15% раствор аммиака (18:35:18). За развитием хроматограммы наблюдают, чтобы растворитель не вынес его фронт за пределы полоски. После развития хроматограмму подсушивают и сразу отмечают фронт (сколько прошел растворитель) под тягой до исчезновения запаха и проявляют 25% спиртовым раствором фосфорно-вольфрамовой кислоты, используя лабораторный стеклянный пульверизатор или протягивая хроматограмму через проявитель, предварительно налитый в фарфоровую чашку. Хроматограммы высушивают над горячей плиткой, выдерживая их до появления красных пятен, представляющих тритерпеновые сапонины разного строения. Дают им хроматографическую характеристику: находят R_f (подвижность) каждого вещества, отмечая окраску пятен.

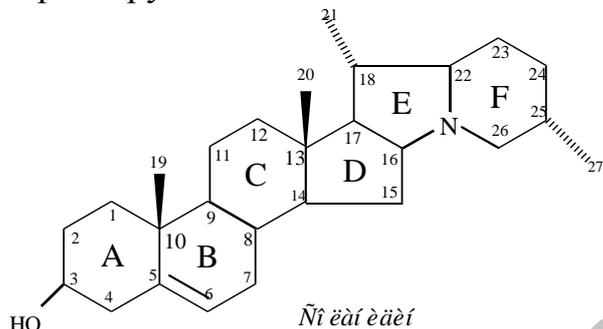
Для учета R_f необходимо измерить расстояние, которое прошел растворитель, т.е. фронт растворителя (a) и расстояние, на которое прошло вещество, которое обнаруживается в виде окрашенного пятна (b). Измерение проводится линейкой и выражается в мм: $R_f = \frac{b}{a} \cdot 100$. Представить схему хроматограммы и исходные данные для определения R_f (не менее, чем в двукратной повторности).

Стероидные алкалоиды (псевдоалкалоиды)

Стероидные алкалоиды представляют собой природные соединения, сочетающие свойства алкалоидов и стероидных сапонинов. Подобно сапонинам, они содержат те же типы сахаров, обладают поверхностно активными и гемолитическими свойствами, образуют молекулярные соединения с холестерином и близкими стероидами. Наряду с этим они токсичны при приеме внутрь и благодаря наличию атома азота в агликоне обладают основными свойствами. Стероидные алкалоиды как и другие группы стероидов характеризуются наличием стереоизомерии в зависимости от *цис*- или *транс*-расположения колец относительно друг друга.

Агликонами являются сапогенины с атомом азота C_{27} (C_{27} - алкалоиды). Они подразделяются на несколько групп. Например, к группе алкалоидных агликонов относятся азотсодержащие C_{27} -

стероиды, в которых произошла конденсация колец E и F. Для растений рода *Solanum* характерны соланидин, соланокапсин, демиссин и некоторые другие агликоны.



Соланидин присутствует в картофеле и других представителях пасленовых в виде шести гликозидов:

α - соланин: соланидин + галактоза + глюкоза + рамноза;

β - соланин: соланидин + галактоза + глюкоза;

γ - соланин: соланидин + галактоза;

α - чаконин: соланидин + глюкоза + рамноза + рамноза;

β - чаконин: соланидин + глюкоза + рамноза;

γ - чаконин: соланидин + глюкоза.

Содержание гликоалкалоидов в зрелых клубнях картофеля составляет от 2 до 10 мг %. Однако в незрелом, а также в старом проросшем картофеле содержание их достигает значительно больших количеств – до 500 мг %.

Качественные реакции

Значительное содержание гликоалкалоидов в картофеле может быть обнаружено по неприятному царапающему вкусу (органолептическая проба).

Цветная реакция Ниловой. Используют покоящиеся и проросшие (яровизированный картофель) клубни. С клубня картофеля делают несколько срезов толщиной в 1 мм:

- от верхушки до основания по плоскости, делящей клубень на равноценные половины;
- поперечные – у основания и у верхушки клубня;
- с боков клубня;
- с участков около глазков.

Срезы помещают в фарфоровую чашку. На срезы наносят по каплям вначале крепкую уксусную кислоту (80–90%), затем концентрированную серную кислоту (уд. веса 1,64) и, наконец, несколько капель 5% перекиси водорода. Почти немедленно в местах среза, содержащих гликоалкалоиды, появляется интенсивное темно-малиновое или красное окрашивание.

Вывод о распределении стероидных алкалоидов у покоящихся и проросших (яровизированных) клубней картофеля. Биологическое значение особенностей локализации и содержания стероидных алкалоидов в клубнях картофеля разного состояния покоя.

Полученные данные по характеристике обнаруженных тритерпеновых сапонинов и стероидных алкалоидов представить в виде таблицы.

Таблица

Характеристика тритерпеновых сапонинов *Beta vulgaris* и стероидных алкалоидов *Solanum tuberosum*

Объект исследования	Качественные реакции				ТСХ	
	Отношение сапонинов к солям металлов	Особенности пенообразования	Обнаружение стероидных алкалоидов		Окраска сапонинов	
			покоящиеся	проросшие	Rf	до проявления
Корнеплод <i>Beta vulgaris</i> (стволовая)						
корневая						
Клубень <i>Solanum tuberosum</i>						

Лабораторная работа № 3. Выделение и обнаружение кумаринов

Вопросы для контроля знаний:

1. Последовательность реакций биосинтеза кумарина цихорина из п-кумаровой кислоты.
2. Привести примеры других кумаринов ведущих начало от кофейной, феруловой и синаповой кислот.

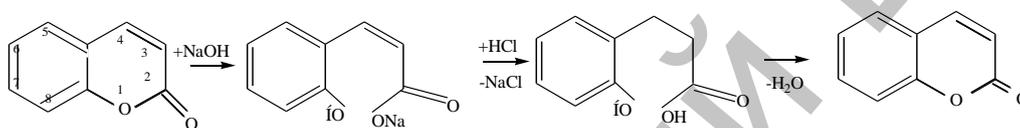
Физико-химические свойства кумаринов

Кумарины в кристаллическом состоянии хорошо растворимы в органических растворителях (хлороформе, метиловом, этиловом спиртах, диэтиловом эфире, жирах) и жирных маслах. В воде кумарины малорастворимы или нерастворимы, а гликозиды кумаринов хорошо растворяются в воде, но не растворяются в

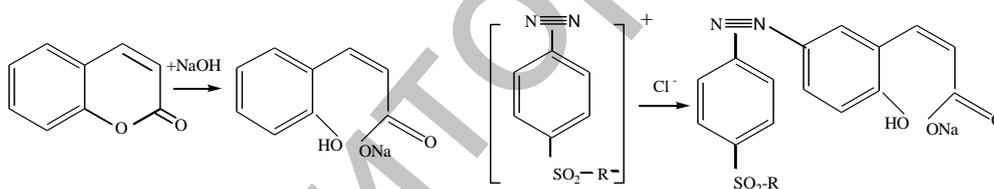
органических растворителях. При нагревании до 100°C кумарины возгоняются.

Особенностью кумаринов является легкая растворимость в водных растворах щелочей (особенно при нагревании) за счет образования солей оксикоричной кислоты. Кумарины, являясь лактонами, специфически относятся к щелочи (с кислотами и аммиаком они не взаимодействуют). При действии горячей разбавленной щелочи они медленно гидролизуются, при этом происходит разрыв лактонного кольца с образованием растворов желтого цвета, представляющих соль кумаровой кислоты (цис-, орто-оксикоричной).

При подкислении щелочных растворов или при насыщении CO₂ кумарины регенерируются в исходное состояние.



Эта особенность помогает понять взаимодействие кумаринов, лишенных фенольных гидроксиллов, с солями диазония в слабощелочной среде и используется для их качественного (лактонная проба) и количественного (метод нейтрализации) определения:



Качественное определение кумаринов

Для обнаружения кумаринов в растительном сырье используют их лактонные свойства, способность флуоресцировать при УФ-освещении и давать окрашенные растворы с диазосоединениями, а также хроматографический анализ спиртовых или хлороформных экстрактов, полученных из растения.

В УФ свете кумарины флуоресцируют желтым, зеленоватым, голубым, фиолетовым светом. В щелочной среде флуоресценция усиливается.

Кумарины имеют характерные максимумы поглощения в УФ-области выше 200 нм, а также характерные спектры поглощения в инфракрасной области.

Выделение кумаринов

1,0–2,0 г измельченного сырья донника желтого заливают 10–20 мл этанола и кипятят в течение 10–15 мин с обратным холодильником. После охлаждения фильтруют и проводят качественные реакции.

Взаимодействие со щелочами и образование азокрасителя. К 3–5 мл спиртового извлечения прибавляют 10 капель 10% метанольного раствора КОН и нагревают в течение 5 мин на водяной бане. При наличии кумаринов раствор желтеет, а после прибавления 5 капель свежеприготовленного диазореактива приобретает окраску от коричневой до вишневой.

Лактонная проба. К 3–5 мл спиртового извлечения прибавляют 10 капель 10% раствора КОН (в метиловом спирте), раствор нагревают в течение 5 мин на водяной бане. Затем прибавляют 5–10 мл дистиллированной воды и хорошо перемешивают, после чего нейтрализуют 10% HCl до кислой реакции. При этом помутнение или выпадение осадка указывает на присутствие кумаринов в растворе.

Выводы о наличии кумаринов в пробе.

Хроматографическое определение

0,01 мл спиртового извлечения наносят на пластинку *Silufol* или на закрепленный слой силикагеля и хроматографируют в камере в восходящем токе в системе н-гексан-бензол-метиловый спирт (5:4:1), или петролейный эфир-бензол-метиловый спирт (5:4:1). Когда подвижная фаза достигнет расстояния 10 см от линии старта, хроматограмму вынимают из камеры и высушивают на воздухе (под тягой!) в течение 10 минут. Хроматограмму после высушивания просматривают в УФ-свете. Флуоресцирующие пятна кумаринов отмечают простым карандашом, указывая их окраску и местоположение. Затем хроматограмму опрыскивают 10% КОН (в метаноле), высушивают в сушильном шкафу при 110–120°C (2–3 мин) и вновь просматривают в УФ-свете. И, наконец, хроматограмму опрыскивают свежеприготовленным одним из диазореактивов*. При наличии кумаринов в образце на хроматограмме проявляются яркие пятна от оранжевого, кирпично-красного до сине-фиолетового цвета (в зависимости от структуры кумаринов).

*а) *Диазотированная сульфаниловая кислота.* Вначале готовят два реактива. *Раствор А:* 0,5 г NaNO₂ в 250 мл H₂O. *Раствор Б:* 0,8 г сульфанилата натрия в 245 мл H₂O, затем сюда добавляют 5 мл крепкой HCl. Растворы сохраняются на холоде. Перед проведением цветной реакции оба раствора смешивают в равных объемах, причем р-р А медленно добавляют к р-ру Б. При проявлении хроматограммы ее опрыскивают 1% спиртовым р-ром КОН и высушивают при 100°C. Затем опрыскивают диазореактивом, кумарины проявляются в виде желто-красных до резко-красных пятен.

*б) *Диазотированный п-нитроанилин.* 5 мл 0,5% раствора

п-нитроанилина в 8% HCl смешивают перед употреблением с 0,5 мл 5%-го раствора NaNO₂. При испытании экстрактов среда делается щелочной. При проявлении хроматограммы последнюю вначале опрыскивают диазореактивом, затем 20%-ным раствором Na₂CO₃ или CH₃COONa. Кумарины, содержащие оксигруппы проявляются в виде сине-зеленых или фиолетовых пятен. Если хроматограмму предварительно обработать 2 н раствором щелочи и высушить при 100°C, а затем опрыскать диазореактивом, то проявляются все кумарины в виде фиолетовых или коричневых пятен.

Представить схему хроматограммы и исходные данные для определения R_f (не менее двукратной повторности). Выводы о присутствии и количестве кумаринов в исследуемом образце (название растения). Полученные данные представить в виде таблицы:

Таблица

Характеристика кумаринов *Melilotus officinalis*

Объект исследования	Качественное определение в растворе		Хроматография (ТСХ)			
	КОН, диазореактив	Лактонная проба	R _f	Окраска в УФ-свете		Окраска пятен с диазореактивом
				без КОН	после обработки КОН	

Лабораторная работа № 4. Обнаружение истинных алкалоидов и получение кофеина из чая

Вопросы для контроля знаний:

1. Классификация алкалоидов по их биосинтетическим предшественникам с указанием типа алкалоида основанного на структуре N-гетеро цикла.

Физико-химические свойства алкалоидов

Подавляющее большинство истинных алкалоидов в виде оснований при обыкновенной температуре представляют собой твердые, чаще кристаллические, реже аморфные вещества. Некоторые из алкалоидов, такие как кониин, ареколин, никотин, анабазин, пахикарпин, являются жидкостями и отличаются летучестью.

Большинство оснований алкалоидов трудно растворимы или нерастворимы в воде и растворимы в органических раствори-

телях: этаноле, этиловом эфире, хлороформе, амиловом спирте и др. Жидкие алкалоиды хорошо растворяются в воде.

Взаимодействуя с кислотами, алкалоиды образуют соли по типу солей аммиака или аминов. Соли алкалоидов, особенно кислые, с минеральными (серная, соляная, фосфорная) или органическими (виннокаменная, щавелевая, лимонная) кислотами, за редким исключением, легко растворяются в воде, а иногда и в спиртах (этиловом, метиловом), но в большинстве случаев нерастворимы в этиловом эфире, углеводородах, некоторых галогенпроизводных углеводородах.

Хлористоводородные соли кокаина, нарцеина, наркотина, папаверина, табаина растворяются в хлороформе, так же как и бромистоводородные соли скополамина и хинина. Алкалоиды, содержащие в своем составе фенольный гидроксил (морфин, сальсолин), со щелочами образуют феноляты, растворимые в воде, но не растворимые в органических растворителях. Алкалоиды, являющиеся по своей природе сложными эфирами (атропин, кокаин, ареколин и др.) от действия щелочей могут омыляться, поэтому в процессе выделения требуют создания определенных условий, обеспечивающих их целостность.

Ход анализа

Реакции осаждения алкалоидов. 0,5 г чая взбалтывают при нагревании с 10 мл 10% раствора уксусной кислоты или разбавленной серной кислоты и фильтруют; фильтрат разделяют поровну на пять пробирок, в которых проводят по одной качественной реакции осаждения путем добавления по 3–5 капель, приготовленных на воде:

- а) 1% раствора кремневольфрамовой кислоты,
- б) 3% йода в йодистом калии,
- в) 1% хлорной ртути,
- г) 1% пикриновой кислоты,
- д) 10% таннина.

После образования помутнения и осадков, отмечают их цвет в каждой пробирке от действия отдельного реагента. Результаты опытов оформляются в виде таблицы.

Используемый реагент	Время появления помутнения	Время образования осадка и его цвет
а) б) и т. д.		

Выводы о наличии истинных алкалоидов.

Получение кофеина из чая. Кофеин (теин) – 1,3,7-триметил-2,6-диоксипурин. Содержание его в листьях чая достигает – 3%, в зернах кофе – 1,5%. Кофеин возбуждает сердечную деятельность. Он может вызывать отравление, иногда даже со смертельным исходом.

Материалы и реактивы: чай или чайная пыль – 50* г, окись магния – 25 г, хлороформ 150 мл. Соляная и серная кислоты, перекись водорода, кодеин и аммиак.

* - навеску можно уменьшить до 5 г, соответственно снизив объемы других реактивов, а также сократив экстракцию хлороформом объемом 5 мл до однократной.

К тонко измельченному чаю или к чайной пыли приливают взвесь окиси магния (25 г MgO в 150 мл воды), 250 мл воды и кипятят 10–15 мин. Водный раствор декантируют через тампончик ваты. Кипячение повторяют еще два раза с новыми порциями воды по 150 мл. Объединенную водную вытяжку подкисляют 25 мл разбавленной серной кислоты (проверяют по конго или лакмусу кислотность среды) и концентрируют в выпарительной чашке на водяной бане до 1/3 объема. Горячий раствор фильтруют через складчатый фильтр и пять раз извлекают хлороформом. На каждую экстракцию затрачивают 30 мл растворителя. Хлороформную вытяжку промывают сначала несколькими миллилитрами разбавленной щелочи, а затем таким же количеством воды. Растворитель отгоняют на водяной бане. В остатке получают сырой кофеин, который перекристаллизовывают из 8–10 мл горячей воды. Выход 0,6–1 тг. Кофеин кристаллизуется в виде тонких белых шелковистых игл: т. пл. 235–237°C. Слабо горький вкус.

Возгонка кофеина из сухого чая. Небольшое количество растертого чая помещают на часовое стекло, накрывают его вторым часовым стеклом или на последнюю крышку от водяной бани и накрывают стеклянной воронкой. Осторожно нагревая, наблюдают возгонку кофеина. Он возгоняется при температуре 180°C, оседая на верхнем стекле или дне воронки в виде длинных, слегка окрашенных игл.

Качественные реакции. К 10 мг кофеина приливают 10 капель 5%-ной перекиси водорода, 1 каплю 25%-ной соляной кислоты и выпаривают на водяной бане. Остаток делят на две части. Первую часть тотчас увлажняют небольшим количеством водного раствора аммиака. Появляется пурпурно-красная окраска, объясняемая образованием аммонийной соли тетраметилаллоксантина.

Ко второй части добавляют три капли воды и 5 мг кодеина. Появляется васильково-синяя окраска.

ВОПРОСЫ ИТОГОВОГО КОНТРОЛЯ (КОНТРОЛЬНАЯ РАБОТА)

1. Важность знаний о природных соединениях для специалиста в области биологии и химии.
2. Понятие о природных соединениях первичного и вторичного происхождения.
3. Историческая роль вторичных метаболитов в развитии органической химии и становлении здравоохранения.
4. Роль вторичных метаболитов в биохимической коэволюции растений и животных.
5. Вторичные метаболиты в питании и пищевой промышленности.
6. Вторичные метаболиты в парфюмерии, текстильной промышленности, технологиях производства чая, вина, кофе и др. напитков.
7. Сформулируйте основные принципы классификации эндогенных фенольных соединений.
8. Перечислите основные функции фенольных соединений в клетке.
9. Покажите классификацию фенольных соединений с одним ароматическим кольцом (C_6).
10. Простые фенолы (C_6 -ряд) и оксибензойные кислоты (C_6-C_1 ряд).
11. Фенилпропаноиды (C_6-C_3 ряд). Представители в виде структурных формул и их производных.
12. Классификация групп кумаринов с представлением их структурных формул.
13. Покажите классификацию фенольных соединений с двумя ароматическими кольцами ($C_6-C_3-C_6$).
14. Покажите классификацию полимерных и дубильных фенольных соединений.
15. Характеристика галловых дубильных веществ.
16. Характеристика эллаговых дубильных веществ.
17. Общие представления о лигнинах, лигнинах растительного и животного происхождения.
18. Покажите классификацию флавоноидов с учетом степени восстановленности пропаноидного фрагмента их молекулы.
19. Значение гидроксирования и метилирования в метаболизме фенолов. Приведите примеры.
20. Окисление фенолов. Антиоксидантные свойства фенолов в функционировании клетки. Объяснения иллюстрируйте схемами реакций.
21. Реакция ацилирования фенолов. Сложно-эфирная и депсидная связи.

22. Распространение реакций гликозилирования среди фенолов: типы гликозилирования (О- и С-). Показать на примере 5, 7, 4'-триоксифлавона.
23. Значение комплексообразования фенолов (флавоноидов) с металлами.
24. Понятие о таутомерии. Прототропная таутомерия фенолов и ее разновидности.
25. Схема механизма фенол-диеноновой таутомерии фенолов. Характеристика промежуточных продуктов реакции.
26. Факторы фенол-диеноновой таутомерии синтетических фенолов.
27. Особенности фенол-диеноновой таутомерии эндогенных флавоноидов.
28. Биологическая роль, распространение и сущность шикиматного пути.
29. Биогенез фенилпропаноидов на примере феруловой кислоты.
30. Роль шикимовой кислоты в образовании ароматических соединений. Покажите схему реакций ее биосинтеза.
31. Покажите схему реакций биосинтеза L-фенилаланина из шикимовой кислоты.
32. Биогенез кумаринов на примере кумарина.
33. Объясните роль халконов в биосинтезе флавоноидов.
34. Биогенез флавоноидов (биосинтез флавоноидных структур).
35. Биогенез бензойных кислот.
36. Биогенез флавоноидов (биосинтез халкона).
37. Покажите классификацию терпеноидов.
38. Охарактеризуйте гемитерпены.
39. Охарактеризуйте ациклические монотерпены.
40. Приведите классификацию сесквитерпенов, указав принадлежность абсцизовой кислоты, фитоалексинов (решитин, любимин).
41. Охарактеризуйте сестертерпены.
42. Опишите виды и типы циклических монотерпенов.
43. Приведите классификацию тритерпенов.
44. Приведите классификацию дитерпенов, указав принадлежность гиббереллинов.
45. Приведите классификацию стероидов.
46. Охарактеризуйте полипреноловые спирты.
47. Объясните гемолитическое действие на эритроциты терпенов-сапонинов и стероидных алкалоидов и причину их пенообразования с водой.
48. Охарактеризуйте тетратерпены.
49. Охарактеризуйте роль геранилдифосфата и изопентенолдифосфата в биосинтезе терпеноидов.

50. Охарактеризуйте политерпены.
51. Покажите схему реакции образования мевалоновой кислоты из ацетил-КоА.
52. Покажите схему реакций образования изопентенолдифосфата и диметилаллилдифосфата из ацетил-КоА.
53. Глицеральдегидфосфат-пируватный путь биосинтеза изопентенолдифосфата.
54. Покажите схему реакций образования геранилдифосфата. Роль данной реакции в биосинтезе терпеноидов.
55. Роль ОМГ-КоА редуктазы в регуляции изопреноидного биосинтеза.
56. Рассмотрите принципы современной классификации алкалоидов.
57. Приведите классификацию алкалоидов без гетероциклов с азотом в молекуле.
58. Укажите отличия пиперидиновых и пиридиновых гетероциклов алкалоидов.
59. Охарактеризуйте конденсированные циклы пирролидиновых и пиперидиновых алкалоидов. Характерные представители алкалоидов.
60. Укажите отличия гетероциклов пирролидиновых и пирролизидиновых алкалоидов. Примеры алкалоидов.
61. Охарактеризуйте хинолизидиновый цикл алкалоидов. Покажите представителей.
62. Охарактеризуйте хинолиновый цикл алкалоидов. Укажите основные группы.
63. Приведите классификацию изохинолиновых алкалоидов.
64. Охарактеризуйте структурную основу пуриновых алкалоидов. Принципы выделения алкалоидов на примере кофеина.
65. Охарактеризуйте стероидные алкалоиды. Принципы выделения стероидных алкалоидов на примере соланина.
66. Охарактеризуйте структурную основу индольных алкалоидов. Понятие о галлюцинагенах.
67. Перечислите основные химические свойства алкалоидов.
68. Укажите схематично продукты реакции Манниха при биосинтезе алкалоидов.
69. Укажите схематично продукты окислительного сочетания фенолов при биосинтезе алкалоидов.
70. Укажите схематично образование шиффовых оснований при биосинтезе алкалоидов.
71. Структурные отличия истинных алкалоидов от псевдоалкалоидов. Приведите классификацию терпеновых алкалоидов.
72. Покажите в виде структурных формул аминокислоты, используемые для биосинтеза алкалоидов.

73. Наркомания и борьба с ней. Структурные отличия морфина от героина.
74. Классификация полиинов.
75. Особенности биогенеза ациклических полиинов.
76. Особенности формирования ароматического кольца при биосинтезе ароматических полиинов.
77. Особенности биогенеза гетероциклических полиинов.
78. Охарактеризуйте жасмонаты.
79. Понятие о иридоидах и их классификация.
80. Классификация азуленов.
81. Биологическая роль азуленов и характеристика проазуленов.
82. Характеристика фталатов.
83. Физиологическая активность фталатов и использование их в практике.
84. Распространение и характеристика фталидов.
85. Значение вторичных метаболитов для жизнеобеспечения человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биохимия растения / под общ. ред. В.Л. Кретовича. – М., 1968.
2. Вольнец А.П., Шуканов В.П., Полянская С.Н. Стероидные гликозиды – новые фиторегуляторы гормонального типа. – Мн., 2003.
3. Гудвин Т., Мерсер Э. Введение в биохимию растений. – Т. 2. – М., 1986.
4. Запрометов М.Н. Основы биохимии фенольных соединений. – М., 1974.
5. Запрометов М.Н. Фенольные соединения. – М., 1993.
6. Каррер П. Курс органической химии – М., 1962.
7. Ковганко Н.В., Ахрем А.А. Стероиды. Экологические функции. – Мн., 1990.
8. Краснов Е.А. и др. Выделение и анализ природных биологически активных веществ. – Томск, 1987.
9. Кретович В.Л. Биохимия растений. – М., 1980.
10. Кучеров В.Ф., Мавров М.В., Держинский А.Р. Природные полиацетиленовые соединения. – М., 1972.
11. Лазурьевский Г.В., Терентьева И.В., Шамшуринов А.А. Практические работы по химии природных соединений. – М., 1996.
12. Ловкова М.Я. Биосинтез и метаболизм алкалоидов в растениях. – М., 1987.
13. Лукнер М. Вторичный метаболизм у микроорганизмов, растений и животных. – М., 1979.
14. Овчинников Ю.А. Биоорганическая химия. – М., 1987.
15. Пасешниченко В.А. Биосинтез и биологическая активность растительных терпеноидов и стероидов. – М., 1987.
16. Племенков В.В. Введение в химию природных соединений. – Казань, 2001.
17. Семенов А.А. Очерк природных химических соединений. – Новосибирск, 2000.
18. Чиркин А.А. Практикум по биохимии. – Мн., 2002.
19. Шапиро Д.К. Практикум по биологической химии. – Мн., 1976.

Учебное издание

КУДРЯВЦЕВ Геннадий Платонович

МУСАТОВА Оксана Витальевна

ХИМИЯ ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Учебно-методический комплекс
для студентов биологических специальностей

Технический редактор

А.И. Матеюн

Корректор

В.В. Жойдик

Компьютерный дизайн

Т.Е. Сафранкова

Подписано в печать

Формат 60x84¹/₁₆. Бумага офсетная. Гарнитура Таймс. Ризография.

Усл. печ. л. 13,48. Уч.-изд. л. 15,14. Тираж экз. Заказ .

Издатель и полиграфическое исполнение – учреждение образования

«Витебский государственный университет им. П.М. Машерова».

ЛИ № 02330 / 0494385 от 16.03.2009.

Отпечатано на ризографе учреждения образования

«Витебский государственный университет им. П.М. Машерова».

210038, г. Витебск, Московский проспект, 33.