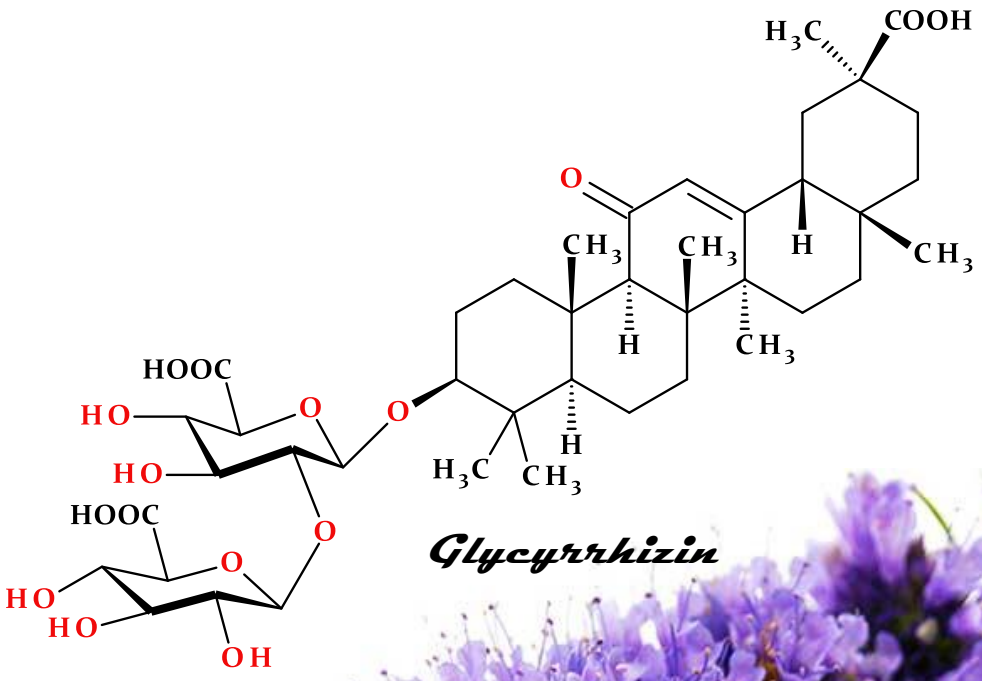
В.О. Янченко
Ю.В. Вороніна-Тузовських
В.М. Полетай

Хімія природних сполук

(Ізопреноїди та стероїди)



Glycyrrhizin

Glycyrrhiza glabra

Національний університет «Чернігівський колегіум»
імені Т.Г.Шевченка

В.О. Янченко, Ю.В. Вороніна-Тузовських, В.М. Полетай

Хімія природних сполук
(Ізопреноїди та стероїди)

Навчальний посібник
для студентів закладів вищої освіти

Чернігів - 2023

УДК 547.9
Я66

Рекомендовановченою радою Національного університету «Чернігівський колегіум» імені Т.Г. Шевченка (протокол № 2 від 4 жовтня 2023 р.)

Рецензенти:
Швед О.М. – професор кафедри неорганічної, органічної та аналітичної хімії Донецького національного університету імені Василя Стуса, доктор хімічних наук;
Кузнецова Т.Ю. – доцент кафедри хімії та методики викладання хімії Полтавського національного педагогічного університету імені В.Г. Короленка, кандидат хімічних наук;
Смольський О.С. – доцент кафедри хімії, технологій та фармації Національного університету «Чернігівський колегіум» імені Т.Г. Шевченка, кандидат біолгічних наук

Янченко В.О.
Я66 Хімія природних сполук (Ізопреноїди та стероїди). Навчальний посібник / **В.О. Янченко, Ю.В. Вороніна-Тузовських, В.М. Полетай** Чернігів: НУЧК імені Т.Г. Шевченка, 2023. 191 с.

У посібнику висвітлено основні аспекти хімії таких природних сполук як терпеноїди, включаючи каротитноїди, ксантофіли і стерини. Розглянуто біогенез окремих груп ізопреноїдів, каротиноїдів та стеринів. Описано синтетичні підходи щодо створення певних важливих ізопреноїдів та наведено методики отримання деяких синтетичних похідних ізопреноїдів.

УДК 547.9

Для бакалаврів, магістрантів, аспірантів та викладачів хімічних, фармацевтичних та біологічних спеціальностей закладів вищої освіти та вчителів хімії і біології закладів середньої освіти.

© В.О. Янченко, 2023
©Ю.В. Вороніна-Тузовських, 2023
© В.М. Полетай, 2023

Передмова

Ізопреноїди широко зустрічаються в природі, і є походними п'ятикарбонових ізопренових одиниць, зібраних і модифікованих тисячами способів. Більшість цих сполук мають мультициклічні структури, які відрізняються одна від одної не тільки функціональними групами, але й основною структурою своїх карбонових скелетів. Ці ліпіди можна знайти в усіх класах живих істот, які складають найбільшу групу природних сполук.

Рослинні ізопреноїди широко використовуються завдяки своїм ароматичним якостям. Вони відіграють важливу роль у народній медицині при лікуванні традиційними травами і є предметом досліджень для виявлення антибактеріальних, протипухлинних або інших фармацевтичних ефектів.

Терпеноїди сприяють аромату евкаліпта, смаку кориці, гвоздики, імбиру, тощо.

Стероїди та стерини у тваринних організмах біосинтезуються з терпеноїдних попередників (наприклад із сквалену).

Однак слід відмітити, що увага, яка приділяється хімії терпеноїдів та стероїдів у навчальних посібниках та підручниках з органічної і біологічної хімії, не достатня і може викликати хибне судження щодо значущості цих сполук в природі та для розвитку науки і практики.

Цей посібник є втіленням багаторічного досвіду викладання хімічних дисциплін, зокрема хімії природних сполук, викладачами кафедри хімії, технологій і фармації Національного університету «Чернігівський колегіум» імені Т.Г. Шевченка.

Перша глава посібника присв'ячена безпосередньо терпенам та терпеноїдам. На початку глави наведено класифікацію цих сполук, а далі кожна група їх характеризується у окремому підрозділі. В самих

підрозділах терпени та терпеноїди розглядаються за ускладненням структури (від ациклічних до сполук з максимальним вмістом циклів).

Друга глава присв'ячена стероїдам, включаючи жовчні кислоти, кортикостероїди, статеві гормони, серцеві глікозиди, екдістероїди, стероїдні сапоніни та алкалоїди.

Третя глава посібника присвячена біогенезу ізопреноїдів та стероїдів.

В четвертій главі описано синтетичні методи добування деяких важливих терпеноїдів та стероїдів.

У пятій главі наведено методики синтезу певних важливих похідних терпеноїдів.

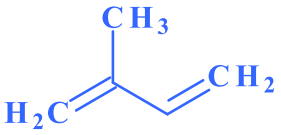
Глави в кінці містять питання та завдання для самостійної роботи.

Запропонований посібник перш за все орієнтований на самостійну роботу студентів спеціальностей 226 Фармація, промислова фармація, 102 Хімія та 014 Середня освіта (Хімія) при вивченні курсів «Органічна хімія», «Хімія природних сполук», «Хімія природних та гетероциклічних сполук", «Фармакогнозія», тощо.

На думку авторів, матеріал зазначеного посібника може бути корисним також аспірантам та викладачам хімічних, фармацевтичних та біологічних спеціальностей закладів вищої освіти та вчителям хімії і біології закладів середньої освіти, а також для здобувачів вищої освіти за спеціальністю 181 «Харчові технології» для розширення кругозору.

Глава 1. Терпеноїди

Загалом ізопреноїди є великою групою сполук природного походження, які зустрічаються як в тваринних, так і рослинних організмах. Це продукти вторинного біосинтезу з невеликим вмістом в певних частинах чи органах живих організмів (від 10^{-6} % до декількох %). Всі вони містять у своєму складі фрагмент ізопрену (2-метилбут-1,3-дієну), який може багаторазово повторюватись у структурі молекули. Саме це вплинуло на виникнення назви класу цих сполук.



Ізопрен

Ізопреноїди умовно можна розділити на 3 класи:

- терпени та терпеноїди;
- стероїди;
- каротиноїди.

Розглядаючи структуру будь-якого ізопреноїда, її можна умовно розділити на ізопренові залишки, які зазвичай з'єднані між собою за принципом «голова – хвіст» (схема 1.1). Такий порядок побудови карбонового скелету отримав назву *ізопренового правила*, яке вперше було сформульовано ще О. Валлахом (1887) та уточнено Л. Ружічкою (1921), звідки і походить інша назва – *правило Ружічкі*.

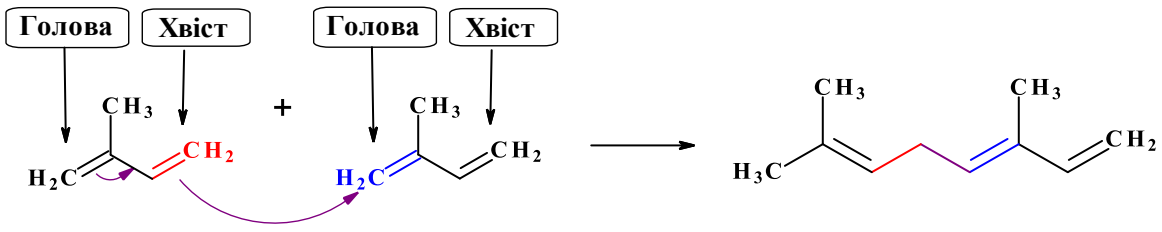


Схема 1.1. Утворення умовного ациклічного монотерпену

Природньо, виходячи з вищенаведеного правила, загальна кількість атомів Карбону в ізопреноїдах повинна бути кратна п'яти. Однак у ряді сполук відмічається порушення цього правила, що

викликано з наступним перетворенням первинної «правильної» структури ізопреноїда за рахунок функціоналізації–дефункціоналізації та перегрупування карбонового скелету.

В якості прикладів їзопреноїдів можна навести такі сполуки: каротини, фітол, ретинол (вітамін А), токоферол (вітамін Е), сквален, тощо. Гем А має ізопреноїдний хвіст, а ланостерин, попередник стеролів у тварин, утворюється із сквалену, а отже, ізопрену.

Терпени – це клас ненасичених природних біологічно активних речовин, з загальною формулою $(C_5H_8)_n$, який містять понад 30 000 сполук. Переважно утворюються рослинами, особливо хвойними. У їхній структурі разом з Карбоном і Гідрогеном можуть зустрічатись і атоми інших елементів, найчастіше це Оксиген.

Терпеноїди вже в своєму складі можуть містити різну кількість атомів Карбону, оскільки вони є вторинними метаболітами «правильних» терпенів.

В природі терпени та терпеноїди дуже поширені у рослинних організмах (ефірні олії та смоли, особливо хвойних дерев), у тваринних же організмах вони є мінорними компонентами, але виконують дуже важливі функції (вітаміни, гормони). У рослинних організмах вони забезпечують виживання виду у боротьбі з шкідниками, хворобами та негативним впливом навколишнього середовища, тобто сприяють в боротьбі за виживання організму. Завдяки запаху, терпеноїди приваблюють до рослин комах-запильників, а от за рахунок гіркого смаку, або навіть токсичності, деякі терпеноїди виконують роль антифідантів (сполук, які відлякують рослиноїдних тварин та комах).

Відомо, що терпени можуть виконувати роль ефективних пасток для радикалів, проявляючи таким чином антирадикальну активність (схема 1.2), але також відомі приклади взаємодії терпенів з молекулами атмосфери, що призводить до генерування ряду небажаних для організму радикалів (схема 1.3).

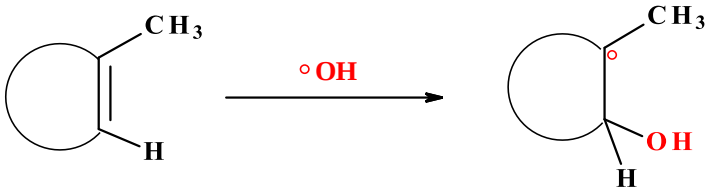


Схема 1.2. Уловлювання гідроксидного радикалу умовним терпеном

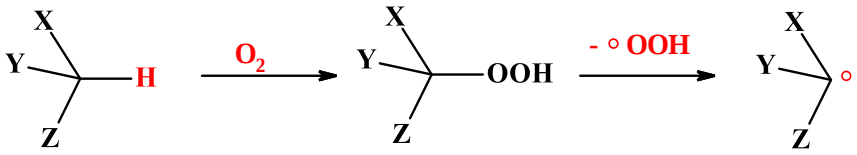


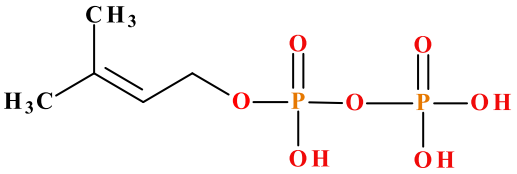
Схема 1.3. Генерування радикалів за участі умовного терпену

Таким чином, випаровування терпенів над великими масивами хвойних лісів приводить до динамічного процесу уловлювання одних і генерування інших радикалів.

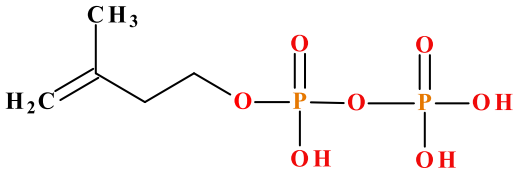
Історично так склалося, що терпени, які були відкриті на момент створення класифікації мали в своєму складі щонайменше 10 атомів Карбону, тому саме C_{10} стало базовим показником для генерування назв сполук. Однак останнім часом в ряді рослинних організмів було знайдено в невеликих кількостях ізопрен та його похідні, тому наразі класифікація даного класу сполук виглядає таким чином, як наведено в таб. 1.1.

1.1. Гемітерпени

Гемітерпени представлені найпростішим та фундаментальним представником цього ряду – ізопреном. **Ізопрен** виробляється та виділяється багатьма видами дерев (дуби, тополі, евкаліпти та деякі бобові) у чистому вигляді. Річний викид ізопрену рослинністю становить близько 600 мільйонів тон, половина з яких виділяється тропічними широколистяними лісами, а решта переважно чагарниками. Це майже еквівалентно викидам метану і становить приблизно одну третину всіх вуглеводнів, що викидаються в атмосферу. Для листяних лісів на ізопрен припадає приблизно 80 % викидів вуглеводнів. Достовірно відомо, що ряд водоростей також виробляють ізопрен, хоча і в достатньо менших об'ємах.



Диметилалілпірофосфат

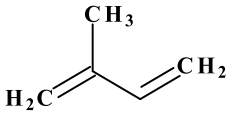
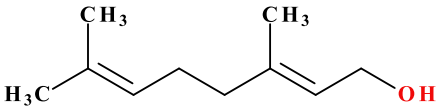
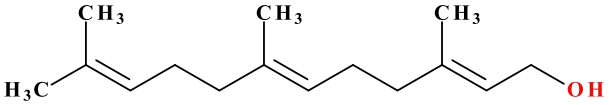
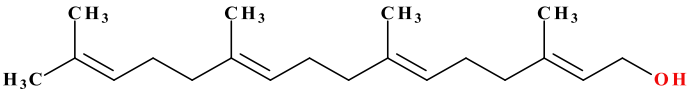
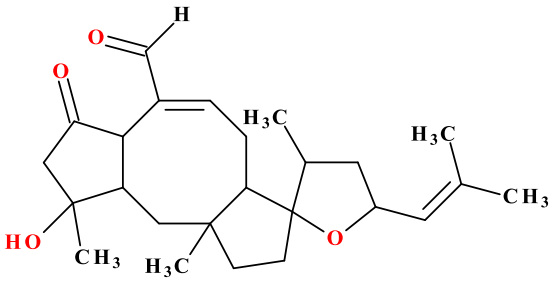
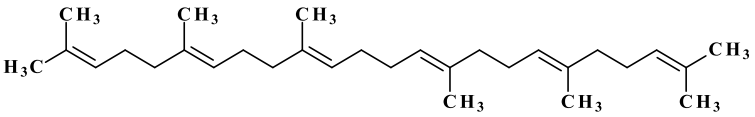
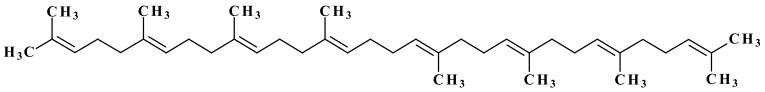
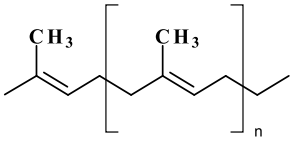


Ізопентенілпірофосфат

Функціональними одиницями ізопрену в біологічних системах є диметилалілпірофосфат (DMAPP) і його ізомер ізопентенілпіро-

Таблиця 1.1.

Класифікація терпенів

Тип	Число атомів Карбону	Приклад
Гемітерпени	5	 Ізопрен
Монотерпени	10	 Гераніол
Сексвітерпени	15	 Фарнезол
Дитерпени	20	 Геранілгераніол
Сестертерпени	25	 Офіоболін А
Тритерпени	30	 Сквален
Тетратерпени	40	 Фітоїн
Політерпени	від $7 \cdot 10^3$ до $3 \cdot 10^5$	 Гутаперча

фосфат (IPP), які використовуються в біосинтезі природних ізопреноїдів, таких як каротиноїди, похідні ланостеролу (наприклад, стероїди) і пренілові ланцюги певних сполук (наприклад, фітольний ланцюг хлорофілу). Ізопрен використовується в моношарі клітинної мембрани багатьох *Archaea*, заповнюючи простір між головними групами тетраестеру дигліцерину. Вважається, що це додає структурної стійкості до суворих умов, у яких зустрічається багато архей.

Ізопрен утворюється через метил-еритритол-4-фосфатний шлях у хлоропластах рослин. Один із двох кінцевих продуктів шляху, диметилалілпірофосфат (DMAPP), розщеплюється ферментом ізопренсинтазою з утворенням ізопрену та дифосфату.

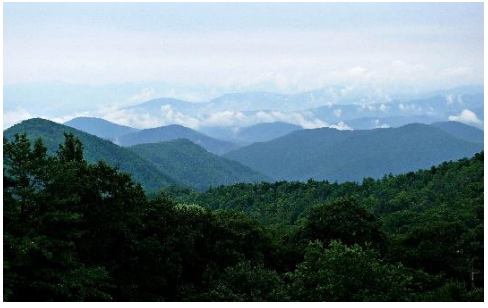
Ізопрен є найпоширенішим вуглеводнем, який виділяється з організму людини при диханні. Розрахункова швидкість утворення ізопрену в організмі людини становить приблизно 17 мг/добу для людини вагою 70 кг.

Ізопрен у низьких концентраціях присутній у багатьох харчових продуктах. Багато видів ґрунтових і морських бактерій, таких як *Actinomycetota*, здатні розкладати ізопрен і використовувати його як джерело енергії.

Виділення ізопрену дерева використовують для боротьби з абіотичним стресом. Зокрема, було показано, що він захищає від помірного теплового стресу (близько 40 °C) та, ймовірно, може захистити листя рослини від великих коливань температури.

Кількість ізопрену, що виділяється рослинами, залежить від маси листя, їх площі, світла і температури. Таким чином, вночі ізопрену виділяється з листя дерев мало, тоді як денні викиди будуть значними в спекотні та сонячні дні (до 25 мкг/г на годину у багатьох порід дуба).

Досліджено, що ізопрен також надає рослинам стійкість до активних форм кисню.



Гори Блакитний хребет

Після вивільнення ізопрен за допомогою короткоживучих вільних радикалів, які присутні в атмосфері, і меншою мірою при окисненні киснем повітря та озоном, перетворюється на різні органічні сполуки: альдегіди, гідропероксиди, органічні нітрати та

епоксиди. Останні можуть розчинятися в краплях води та сприяти утворенню аерозолю та туману. Гори Блакитний хребет мають блакитний колір, якщо дивитися на них здалеку, із-за ізопрену, який виділяється в атмосферу.

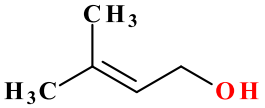
Пренол (3-метил-2-бутен-1-ол) є природним спиртом, який має фруктовий запах та іноді використовується в парфумерії. Він міститься в цитрусових, журавлині, чорниці, смородині, винограді, малині, ожині, помідорах, білому хлібі, олії хмелю, каві, арктичній ожині, морощі та маракуйї.

Виробляється пренол промислово ***BASF*** як проміжний продукт для синтезу ароматичних сполук та фармацевтичних препаратів. Світове виробництво пренолу становить від 6000 до 13000 тон на рік.

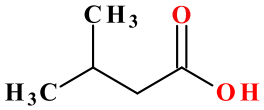
Ізовалеріанова кислота (3-метилбутанова кислота) входить до складу багаторічної рослини валеріани (*Valeriana officinalis*). Висушений корінь цієї рослини використовувався в медицині з давніх часів. Її хімічна будова була вперше досліджена в 19 столітті шляхом окислення компонентів сивушного спирту, який містить ізоаміловий спирт.

Крім валеріани, ізовалеріанова кислота зустрічається також в багатьох продуктах харчування, таких як сир, соєве молоко та яблучний сік.

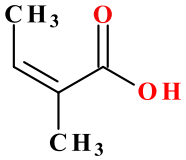
Умовно до гемітерпенів можна віднести ангелікову, тиглінову, ітаконову та інші кислоти, оскільки шляхи їх біосинтезу ще не вивчені достатньо.



Пренол



Ізовалеріанова кислота



Ангелікова кислота

Ангелікова кислота – *цис*-ізомер 2-метилбут-2-енової кислоти, який легко перетворюється на *транс*-ізомер, тиглінову кислоту, при нагріванні або при дії неорганічних кислот. Зворотнє перетворення відбувається набагато гірше. Естери ангелікової кислоти є активними компонентами фітотерапії, яка використовується проти широкого спектру різноманітних розладів здоров'я, включаючи біль, лихоманку, подагру та печію.

Ангелікова кислота міститься в коренях багатьох рослин, особливо сімейства *Apiaceae*, серед яких дягель лікарський (*Angelica*

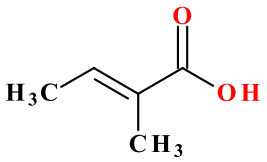
archangelica), любисток (*Levisticum officinale*), мускатний корінь (*Euryangium sumbul*) і стародуб широколистий (*Laserpitium latifolium*). Кислоту також можна отримати з олії квіток ромашки. Олія римського роману благородного (*Anthemis nobilis*) на 85 % складається з естерів ангелікової та тиглієвої кислот. Крім цього, до складу олії входять ізобутилангелікат і амілангелікат. Найвищий вміст ангелікової кислоти відмічається у дягелю лікарського (близько 0,3 %).

Тиглінова кислота міститься в кротоновій олії та деяких інших натуральних продуктах. Її також було виділено з захисних виділень деяких жуків. Використовується для виготовлення парфумів та ароматизаторів.

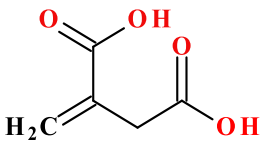
Це *транс*-ізомер (*E*-конфігурація) 2-метилбут-2-енової кислоти, який легко утворюється з *цис*-ізомеру (*Z* -конфігурації), тобто ангелікової кислоти, при нагріванні або при дії мінеральних кислот. Зворотна реакція протікає в більш жорстких умовах.

Тиглінова кислота подразнює шкіру та очі. Вдихання речовини викликає подразнення дихальних шляхів.

Ітаконова кислота є продуктом метаболізму вуглеводів грибами роду *Aspergillus*, а саме *Aspergillus itaconicus*, що виділені японським дослідником Кіношита (1929), та *Aspergillus terreus*, знайденим пізніше англійським вченим Келемом (1939).



Тиглінова кислота



Ітаконова кислота

Як вихідна речовина для отримання ітаконової кислоти хімічним способом може бути використана лимонна або аконітова кислота. Світове виробництво її зараз перевищує 40 тис. тон на рік. Ітаконову кислоту використовують у виробництві стирен-бутадієнового латексу, пластику, високоміцного скла, адгезійних і фарбуючих агентів та акрилових смол.

Диметилалілпірофосфат та ізопентенілпірофосфат є базовими сполуками для синтезу всіх ізопреноїдів. Схематично біосинтез деяких ізопреноїдів як лінійної, так і циклічної форми, представлено на схемі 1.4.

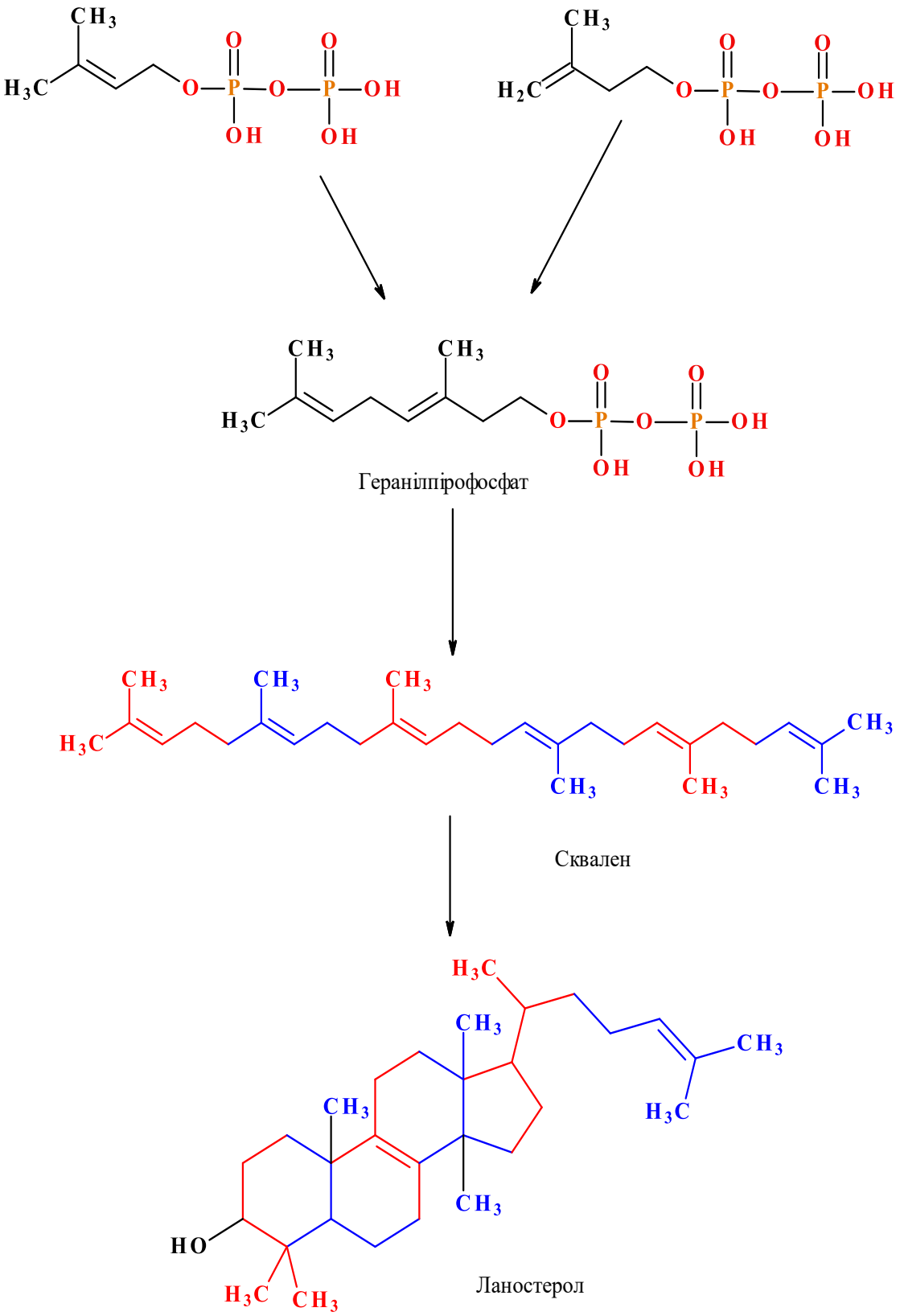


Схема 1.4. Біосинтез сквелену та ланостеролу на основі диметилалілпірофосфату та ізопентенілпірофосфату

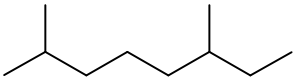
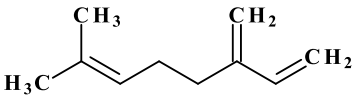
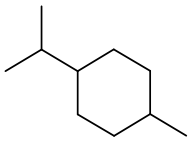
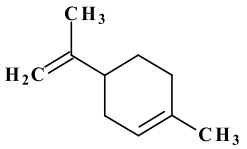
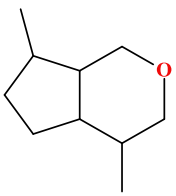
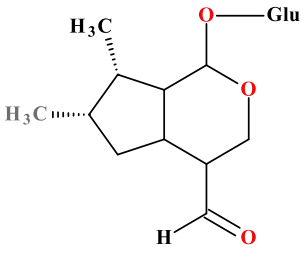
1.2. Монотерпени

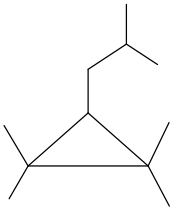
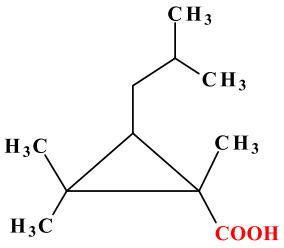
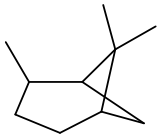
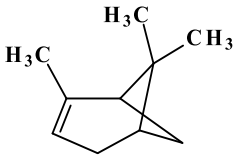
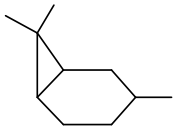
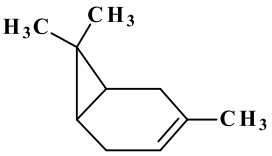
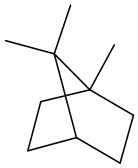
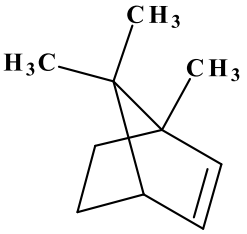
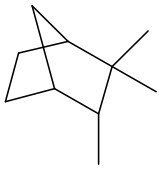
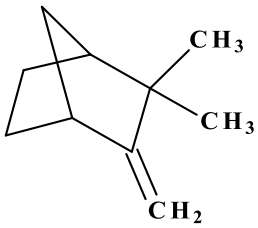
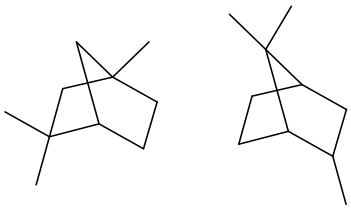
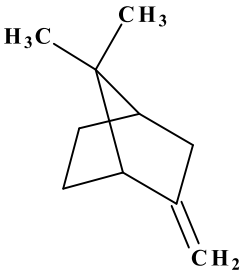
Монотерпени складаються з двох ізопренових ланок і мають молекулярну формулу $C_{10}H_{16}$. Монотерпени можуть бути лінійними (ациклічними) або містити кільця (моноциклічні та біциклічні). Модифіковані терпени, що містять оксигеновмісну функціональну групу або не мають метильної групи, називаються монотерпеноїдами. Монотерпени і монотерпеноїди дуже різноманітні. Вони знайшли широке застосування в фармацевтичній, косметичній, сільськогосподарській та харчовій промисловості. Класифікація монотерпенів, як і інших класів терпенів, базується на будові карбонового скелету і залежить від ступеню його циклізації та будови циклу (табл. 1.2.).

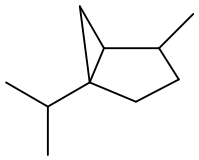
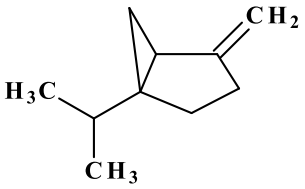
Гідроліз фосфатних груп призводить до прототипу ациклічних монотерпеноїдів гераніолу. Додаткові перегрупування та окиснення дають такі сполуки, як цитраль, цитронелаль, цитронелол, ліналоол та багато інших. Багато монотерпенів, які містяться в морських організмах, є галогенованими, наприклад, галомон.

Таблиця 1.2.

Класифікація монотерпенів

Назва групи	Базова структура	Приклад
Ациклічні		
2,6-Диметилоктани		 Мірцен
Моноциклічні		
Ментани		 Лімонен
Іридани		 Логанін

Хризантемати		 Хризантемова кислота
Біциклічні		
Пінани		 α-Пінен
Карани		 3-Карен
Камфани		 Борнілен
Ізокамфани		 Камфен
Фенхани		 α-Фенхен

Туйани		 Сабінен

Багато монотерпенів є леткими сполуками, а деякі з них є добре відомими ароматизаторами, які містяться в ефірних оліях багатьох рослин. Наприклад, камфора, цитраль, цитронелол, гераніол, евкаліптол, оцимен, мірцен, лімонен, ліналоол, ментол, камфен і пінени використовуються в парфумерії та косметиці.

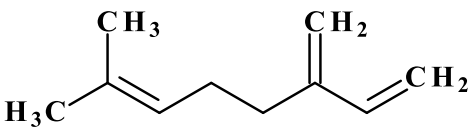
Багато монотерпенів використовуються як харчові ароматизатори та харчові добавки, такі як борнілацетат, цитраль, евкаліптол, ментол, хінокітіол, камфен і лімонен. Ментол, хінокітіол і тимол також використовуються в засобах гігієни порожнини рота.

Летючі монотерпени, що виробляються рослинами, можуть відлякувати комах, тому деякі з них використовуються в репелентах.

1.2.1 Ациклічні монотерпени

Ациклічні монотерпени та монотерпеноїди представлені лише ненасиченими сполуками. Відмінність між різними представниками цієї групи сполук обумовлена різним положенням кратних зав'язків у системі та наявністю функціональних груп (найчастіше спиртової). Зазвичай вони мають класичну будову шляхом поєднання двох ізопренових фрагментів за принципом «голова - хвіст».

Монотерпени та монотерпеноїди неправильної будови та з циклічними фрагментами є продуктами внутрішньоклітинного метаболізму «правильних» монотерпенів.


Мірцен

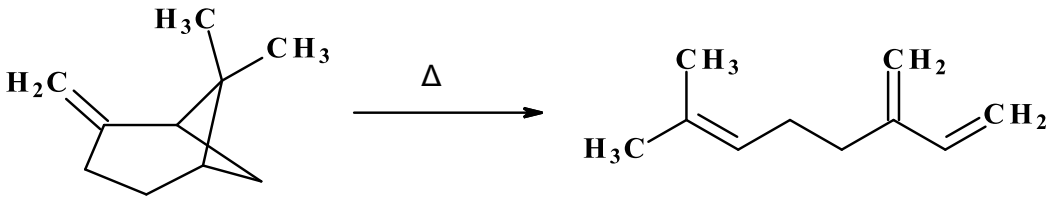
Мірцен, або β-мірцен (7-метил-3-метилен-1,6-октадієн), є основним компонентом ефірної олії південно-африканської *Adenandra villosa* (50 %). Він також міститься в лаврі (*Laurus*), канабісі (*Cannabis*), коріандрі або кінзі (*Coriandrum sativum*), кропі (*Anethum graveolens L.*), хмелі (*Humulus L.*) та в багатьох інших рослинах.

Мірцен є нестійкий на повітрі і схильний до полімеризації. Він більш цінний як проміжний продукт для приготування смакових і ароматних речовин, таких як ментол, цитраль, цитронелол, цитронелал, гераніол, нерол і ліналоол. У складі деяких сортів пива він забезпечує нотки перцевого та бальзамового аромату.

Станом на жовтень 2018 року FDA США відкликала дозвіл на використання мірцену як синтетичної ароматичної добавки в харчових продуктах.

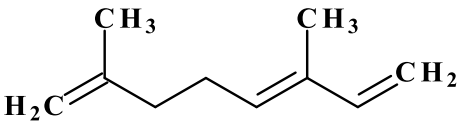
У рослинних організмах мірцен біосинтезується з геранілпірофосфату. На першій стадії два попередники диметилалілпірофосфат та ізопентенілпірофосфат після взаємодії утворюють геранілпірофосфат, який потім ізомеризується в ліналілпірофосфат. Наступне перегрупування та вивільнення пірофосфату, а також утворення подвійного зв'язку, приводить до утворення мірцену, як показано на схемі 1.5.

α-Мірцен (2-метил-6-метилен-1,7-октадієн) не зустрічається в природі.



β-Пінен Мірцен

У промисловості з виходом 85 % β-мірцен добувають піролізом β-пінену при 700 °С.



α-Оцимен

Оцимени – це монотерпени, які містяться в різноманітних рослинах і фруктах. α-Оцимен і два β-оцимени відрізняються тільки положенням ізольованого подвійного зв'язку.

α-Оцимен є *цис*-3,7-диметил-1,3,7-октатрієном, в той час як β-оцимен – *транс*-ізомер. β-Оцимен існує у двох стереоізомерних формах, *цис*- і *транс*- відносно центрального подвійного зв'язку. Суміші, як і чисті сполуки, є оліями з приємним запахом. Вони використовуються в парфумерії завдяки своєму солодкому трав'яному аромату і проявляють у рослин протигрибкові властивос-

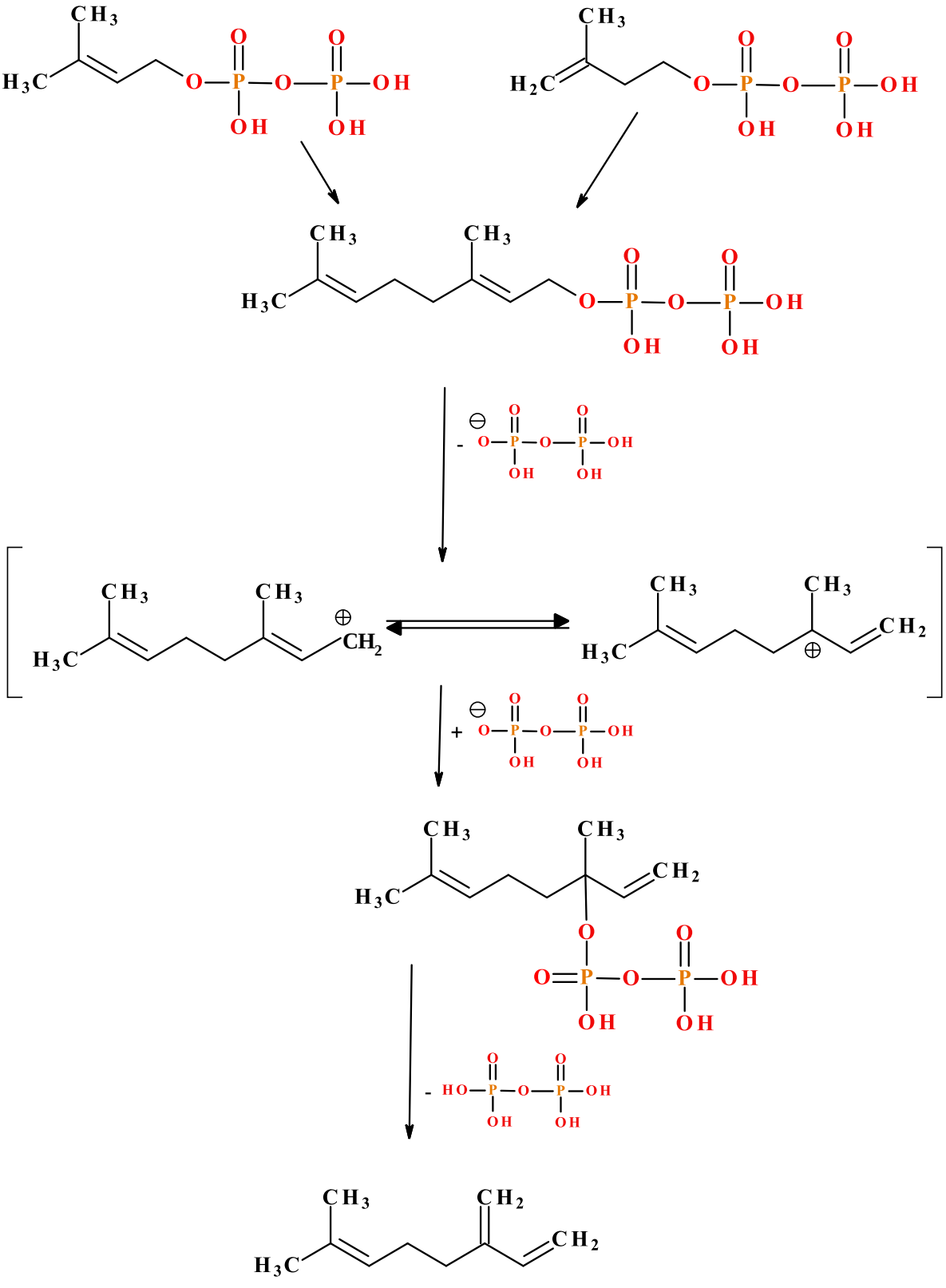
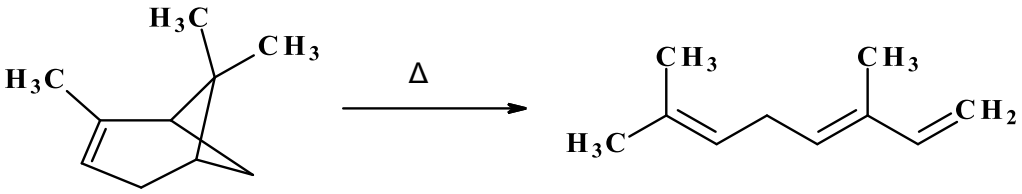
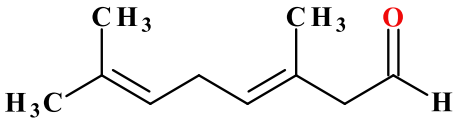


Схема 1.5. Біосинтез β-мірцену

ті. Оцимен міститься в ефірній олії базиліку (*Ocimum basilicum L.*) та деяких інших ефірних оліях, з яких його виділяють фракціонуванням. Утворюється також при піролізі α-пінену.



α-Пінен α-Оцимен



Цитраль

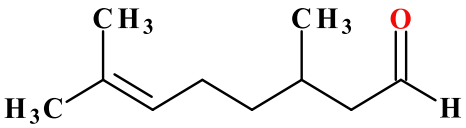
Цитраль є ациклічним монотерпеновим альдегідом, і складається із двох геометричних ізомерів, які мають власні назви; *E* - ізомер називається гераніаль (*транс*-цитраль) або цитраль А. *Z* - ізомер називається нераль (*цис*-цитраль) або цитраль В. Ці стереоізомери зустрічаються у вигляді суміші, не обов'язково рацемічної, наприклад, в ефірній олії австралійського імбиру співвідношення нералю до гераніалю становить 1:0,61.

Цитраль міститься в ефірній олії лимонного сорго (*Cymbopogon citratus*) (до 85 %), олії кубеби (*Piper cubeba*) (до 75 %), лимонній, евкаліптовій та деяких інших ефірних оліях.

Цитраль використовують як запашну речовину в парфумерії та як ароматизатор у харчовій промисловості; як антисептик та протизапальний засіб; при отриманні вітаміну А; при отриманні багатьох запашних речовин (іононів, гераніолу , цитронеллолу та ін.). Він входить до складу ліків для очей та знижує кров'яний тиск. Незважаючи на широке використання цитралю у педіатричній практиці при внутрішньочерепних гіпертензіях, для цього застосування відсутні будь-які наукові обґрунтування.

В 2016 році цитраль був протестований *in vitro* проти харчового патогену *Cronobacter sakazakii*. Також за літературними даними цитраль згадується як цитотоксичний для клітин лейкемії мишей.

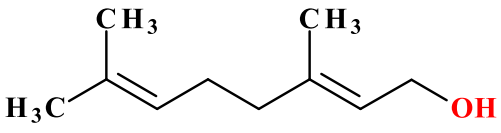
Цитронелаль є основним компонентом у суміші терпеноїдних хімічних сполук, які надають олії цитронелли *(Cymbopogon)* характерний лимонний аромат. (*S*)-(−)-енантіомер цитронелалю становить до 80 % олії з листя кафрського лайма (*Citrus hystrix*) і є відповідальним за його характерний аромат.



Цитронелаль

Цитронелаль має високу репелентну ефективність проти комарів. Інше дослідження показало, що він також проявляє високу протигрибкову активність.

Крім олії троянди, олії пальмарози та олії цитронелли, **гераніол** також міститься в невеликих кількостях у герані (*Pelargonium*), лимоні (*Citrus limon*) та багатьох інших ефірних оліях. З запахом, схожим на троянду, він зазвичай використовується в парфумах. Крім цього, він використовується для створення таких смаків, як персик, малина, грейпфрут, червоне яблуко, слива, лайм, апельсин, лимон, кавун, ананас і чорниця.



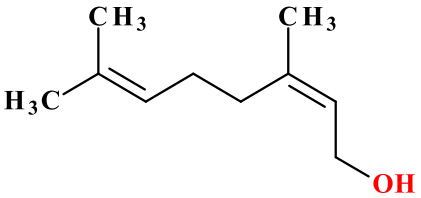
Гераніол

Гераніол виробляється пахучими залозами медоносних бджіл, щоб позначати квіти, які містять нектар, і входи у вулики.

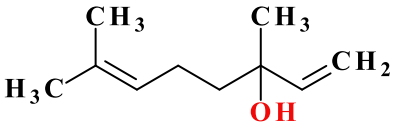
Запах гераніолу нагадує 2-етокси-3,5-гексадієн, який обумовлює дефект вина, що є результатом бродіння сорбінової кислоти молочнокислими бактеріями.

Широко використовується гераніол як репелент від комах, особливо від комарів.

Нерол був виділений з неролової олії, яку отримують із суцвіть гіркого апельсину. Як і гераніол, нерол має солодкуватий запах троянди, але вважається більш свіжим, через що і використовується в парфумерії.



Нерол

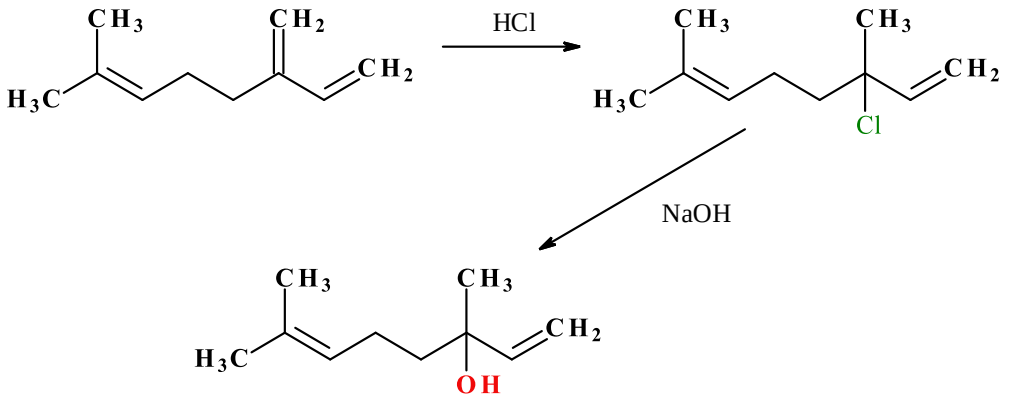


Ліналоол

Ліналоол міститься у ефірних оліях деяких рослин: лаванди (*Lavandula*), імбиру (*Zingiber officinale*), лимону (*Citrus limon*), часнику (Allium sativum), базиліку (*Ocimum basilicum*), апельсина (*Citrus sinensis*), а також в олії манго та олії з виноградних кісточок.

Ліналоол складається з двох енантіомерів: (*R*)-(-)-ліналоолу (лікареолу) та (*S*)-(+)-ліналоолу (коріандролу). Рацематна суміш має назву мірценол.

В залежності від рослини, з якої отримано ліналоол, ця рідина може мати аромат, що нагадує конвалії, шавлію, базилік, коріандр, лаванду чи бергамот. (*R*)-(-)-ліналоол отримують зазвичай з олії мускатної шавлії (*Salvia sclarea*), а (*S*)-(+)-ліналоол— з коріандру (*Coriandrum sativum*).



Синтетичний ліналоол можна отримати з мірцену послідовно обробивши його хлороводнем та розчином лугу.

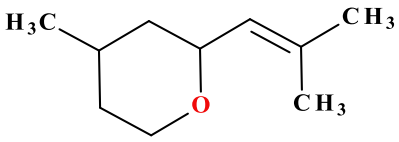
Ліналоол широко використовується в косметичній та парфумерній галузях. Близько 80 % віддушок, що використовуються у сучасній парфумерії та косметиці, містять цю речовину. За вимогою міжнародної асоціації International Fragrance Association (IFRA), вміст ліналоолу в парфумерії та косметиці, що не змивається зі шкіри, повинен складати не більше 0,001 %, а у косметиці, що змивається зі шкіри — до 0,01 %.

Теоретично тривалий контакт з ліналоолом може призвести до алергії, екземи, псоріазу, подразнення слизової оболонки очей, депресії, порушення м'язової координації, порушень у роботі нервової системи, раку молочної залози та органів репродуктивної системи.

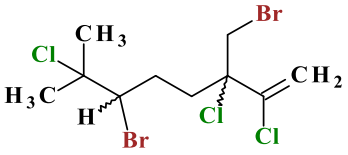
Розеноксид має сильний запах герані, зелені та троянди. Існує у вигляді *цис*- і *транс*-ізомерів та міститься в тояндовій, геранієвій та деяких інших ефірних оліях, переважно у вигляді *цис*-ізомеру. Розеноксид використовується як компонент парфумерних композицій, штучних ефірних олій та харчових ароматизаторів, а також як віддушка для мила.

Галомон — це полігалогенований монотерпен, вперше виділений із морських червоних водоростей *Portieria hornemannii*. Галомон привернув дослідницький інтерес через його багатообіцяючий профіль селективної цитотоксичності, що передбачає його

потенційне використання як протипухлинного агента, оскільки є галогеновуглеводнем, які часто є потужними алкілуючими агентами.



Розеноксид

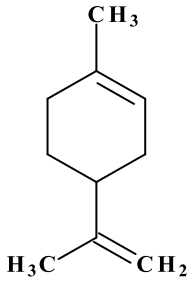


Галомон

Червоні водорості, які виробляють галомон та інші споріднені сполуки, ймовірно, використовують його як отруйний захист від риб чи інших морських мешканців, які можуть розглядати їх як потенційне джерело живлення. Недавні дослідження показали, що галомон може діяти як деметилюючий агент.

1.2.2. Моноциклічні монотерпени

Дана група представлена в першу чергу похідними ментану.



Лімонен

Лімонен є основним компонентом олії шкірки цитрусових, звідки вперше і був отриманий. *D*-ізомер (частіше зустрічається в природі) має аромат апельсинів і застосовується як ароматизатор у виробництві харчових продуктів. *L*-ізомер має хвойний, схожий на скипидар запах, і міститься в їстівних частинах таких рослин, як кмин, кріп і бергамот. Цитрусові містять *D*-лімонен який є (*R*)-енантіомером. Рацемічний лімонен відомий як **дипентен**.

D-Лімонен використовується у виробництві харчових продуктів і деяких ліків, як ароматизатор для маскування гіркого смаку алкалоїдів, а також як ароматизатор у парфумерії, лосьйонах після гоління, засобах для особистої гігієни. Також знайшов застосування як ботанічний інсектицид.

В гістології *D*-лімонен часто використовується як менш токсичний замінник ксилолу при очищенні зневоднених зразків.

Біосинтез лімонену починається з геранілпірофосфату через утворення нерилкарбокатіону, який шляхом циклізації перетворюється в ментилкатіон. Останній після відщеплення протону перетворюється в лімонен (схема 1.6).

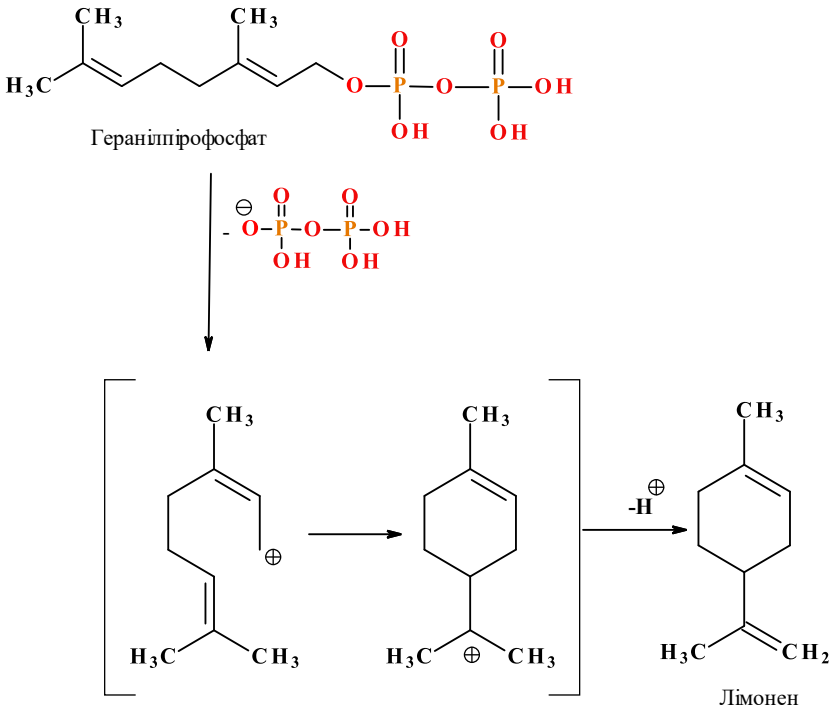
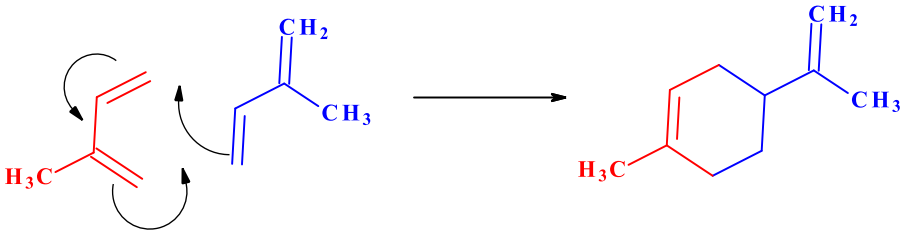
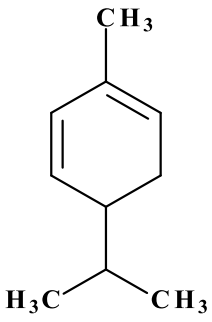


Схема 1.6. Біосинтез лімонену

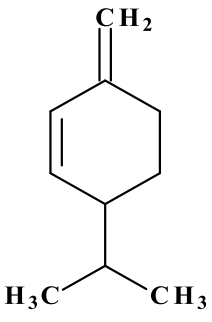
Синтетичний лімонен отримують або піролізом α-пінену, або за реакцією Дільса – Альдера шляхом димеризації ізопрену.



α-Феландрен і **β-феландрен** є також циклічними монотерпенами. В α-феландрені обидва подвійні зв'язки є ендоциклічними, а в β-феландрені один з них екзоциклічний.



α-Феландрен



β-Феландрен

α -Феландрен був названий на честь евкаліпту *Eucalyptus phellandra* (тепер називається *Eucalyptus radiata)*, з якого його можна виділити. β-Феландрен був виділений з олії водяного фенхелю (*Foeniculum vulgare*) та олії канадського бальзаму (є живицею бальзамічної ялиці (*Abies balsamea*)).

Феландрени використовуються як ароматизатори. Запах β-феландрену був описаний як м'ятно-перцевий і злегка цитрусовий.

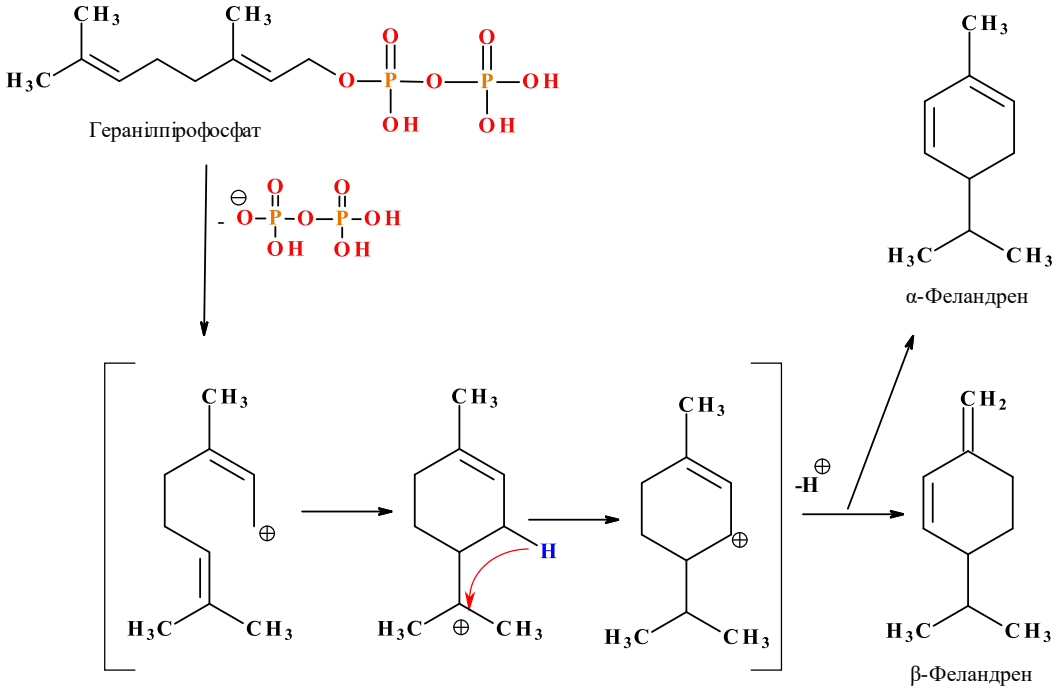
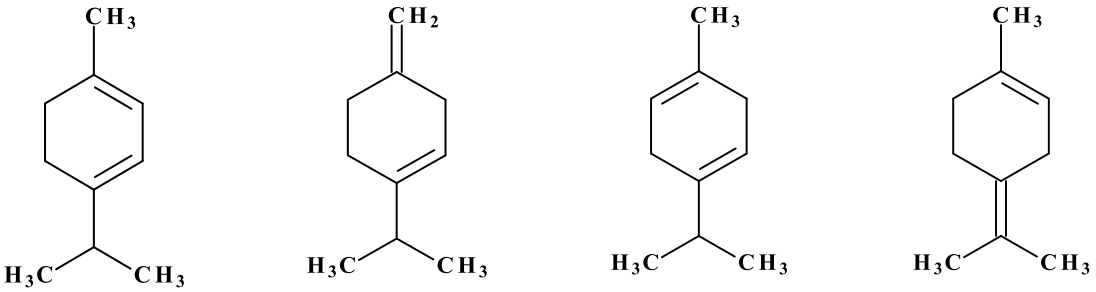


Схема1.7. Біосинтез феландренів.

Ізомер α-феландрен може утворювати вибухонебезпечні пероксиди при контакті з повітрям при високій температурі. В кислому середовищі він зазнає ізомеризації з частим утворенням α-терпінену.

Біосинтез феландренів також починається з геранілпірофосфату. Отриманий монотерпен піддається циклізації з утворенням ментилкатіону. Після гідридного зсуву утворюється алільний карбокатіон, при елімінації якого відбувається утворення α-феландрену або β-феландрену (схема1.7).



Терпінени – це група ізомерних вуглеводнів, які класифікуються як монотерпени, що відрізняються положенням

подвійних зв'язків. α-Терпінен був виділений з кардамону та майорану, а також з інших природних джерел. β-Терпінен не має відомого природного джерела, але був отриманий із сабінену. γ-Терпінен і δ-терпінен (також відомий як терпінолен) були виділені з різних рослинних джерел. Усі вони являють собою безбарвні рідини із запахом, схожим на скипидар.

α-Терпінен отримують промисловим способом шляхом кислотного перегрупування α-пінену. Він в основному використовується для надання приємного запаху промисловим рідинам. Гідрування призводить до утворення ментану.

Їх біосинтез подібний до біосинтезу інших монотерпенів (схема 1.8).

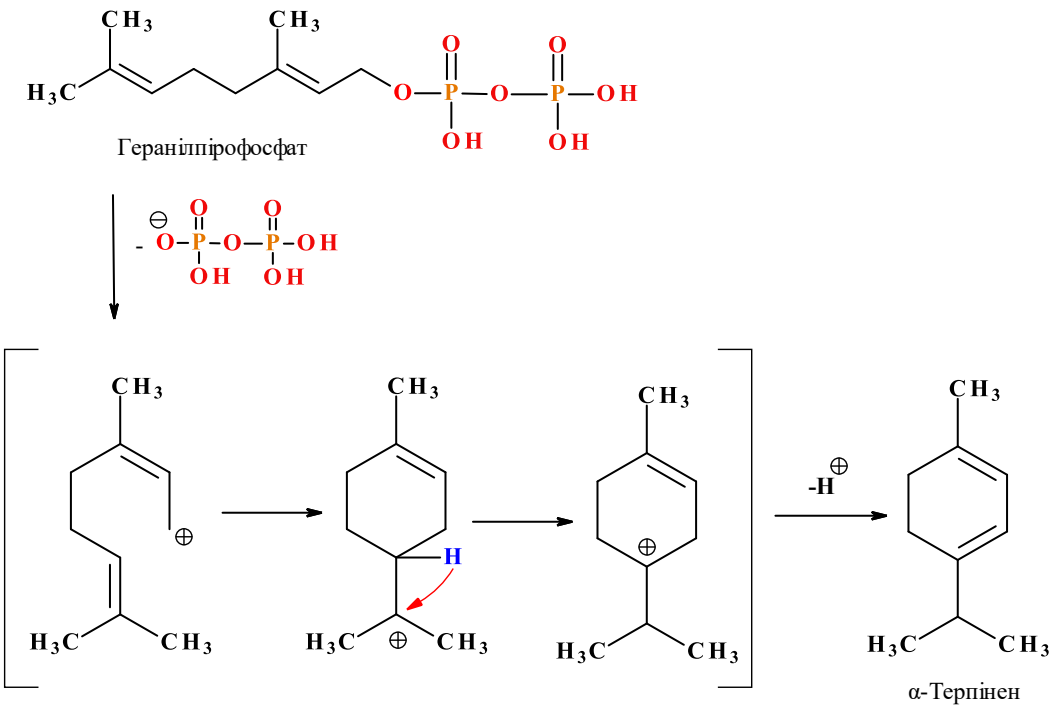
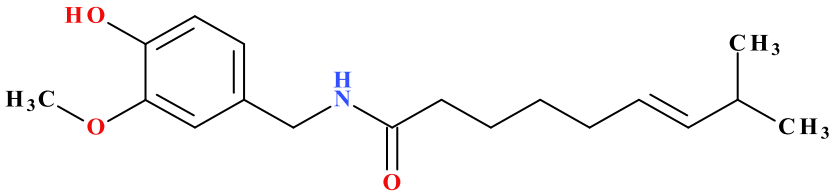


Схема 1.8. Біосинтез α-терпінену

Спирти ментанового ряду також мають широке розповсюдження.

Ментол — це монотерпеноїд, виготовлений синтетичним шляхом або отриманий з олії польової м'яти (*Mentha arvensis*), м'яти перцевої (*Mentha piperita)* чи інших видів м'яти. Основною формою, яка зустрічається в природі, є (-)-ментол з конфігурацію (1*R*, 2*S*, 5*R*). Ментол має місцевоанестезуючу та антиподразнюючу дію і широко використовується для полегшення незначного подразнення горла. Здатність ментолу хімічно активувати чутливі до холоду рецептори в

шкірі відповідає за добре відоме відчуття охолодження, яке він викликає під час вдихання, прийому їжі або чування жуйки чи нанесення на шкіру. У цьому сенсі він схожий на **капсаїцин**, що відповідає за гостроту гострого перцю чилі (*Capsicum frutescens*) (який стимулює рецептори тепла, також не викликаючи фактичної зміни температури).



Капсаїцин

Знеболювальні властивості ментолу опосередковуються селективною активацією к-опіоїдних рецепторів.

Ментол широко використовується в стоматології як місцевий антибактеріальний засіб, ефективний проти декількох видів стрептококів і лактобактерій. Він також знижує артеріальний тиск і протидіє звуженню судин.

У 2017 році ментол був 193-ім препаратом, який найчастіше призначали у Сполучених Штатах, з понад двома мільйонами рецептів.

Біосинтез ментолу вивчено на *Mentha piperita* (Схема 1.9).

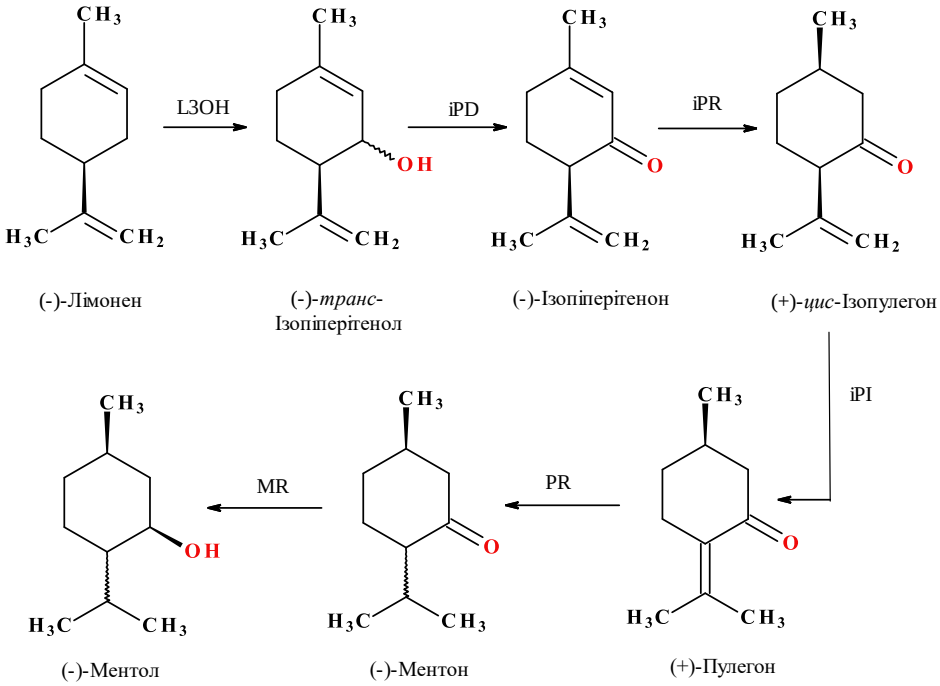
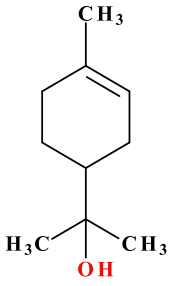


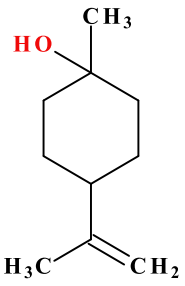
Схема 1.9. Біосинтез (-)-ментолу

(-)-Лімонен-3-гідроксилаза каталізує алільне гідроксилювання (-)-лімонену по третьому положенню до (-)-*транс*-ізопіперитенолу. (-)- *Транс*-ізопіперитенолдегідрогеназа (iPD) окиснює гідроксильну групу в положенні 3 за допомогою NAD^+ утворюючи (-)-ізопіперитенон. (-)-Ізопіперитенонредуктаза (iPR) потім відновлює подвійний зв'язок між Карбонами в 1 і 2 положенні з утворенням (+)-*цис*-ізопулегону, який дією (+)- *цис*-ізопулегонізомерази (iPI) ізомеризується до (+)-пулегону. Потім (+)-пулегонредуктаза (PR) відновлює подвійний зв'язок з утворенням (-)-ментону, який відновлюється (-)-ментонредуктазою (MR) до (-)-ментолу.

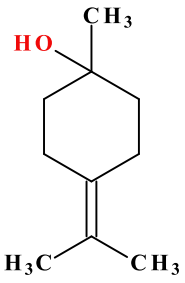
Терпінеоли були виділені з різних джерел, таких як кардамон (*Elettaria cardamomum*), кажупутова олія, соснова олія та петитгренова олія. Існує чотири ізомери: α-, β-, γ-терпінеол і терпінен-4-ол. β- і γ-терпінеол відрізняються лише розташуванням подвійного зв'язку. Терпінеол зазвичай є сумішшю цих ізомерів з α-терпінеолом як основним компонентом.



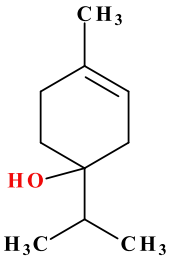
α-Терпінеол



β-Терпінеол



γ-Терпінеол



Терпінен-4-ол

Терпінеол має приємний запах, схожий на запах бузку, і є поширеним інгредієнтом парфумів, косметики та ароматизаторів. α-Терпінеол є одним із двох найпоширеніших ароматичних компонентів чаю ***лапсанг сушонг*** (найвідоміший чай в південному Китаї); α-терпінеол потрапляє до чаю із соснового диму, який використовується для сушіння чаю.

Біосинтез α-терпінеолу відбувається з геранілпірофосфату, з утворенням ментильного катіону, гідроліз якого дає терпінеол (схема 1.10).

Терпінен-4-ол є основним компоненом олії чайного дерева (*Melaleuca alternifolia*). Незважаючи на значні попередні клінічні дослідження терпінен-4-олу та олії чайного дерева, станом на 2019 рік його біологічні властивості та потенціал для клінічного застосування не були встановлені. Терпінен-4-ол зустрічається в

ялівці звичайному (*Juniperus communis*) і вважається причиною високої стійкості деревини цієї рослини до гниття.

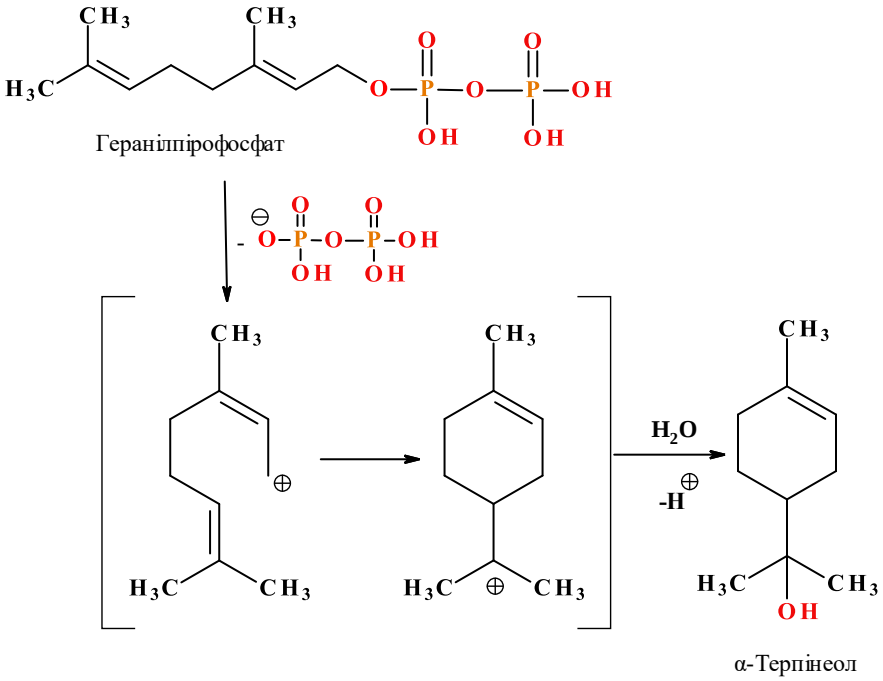
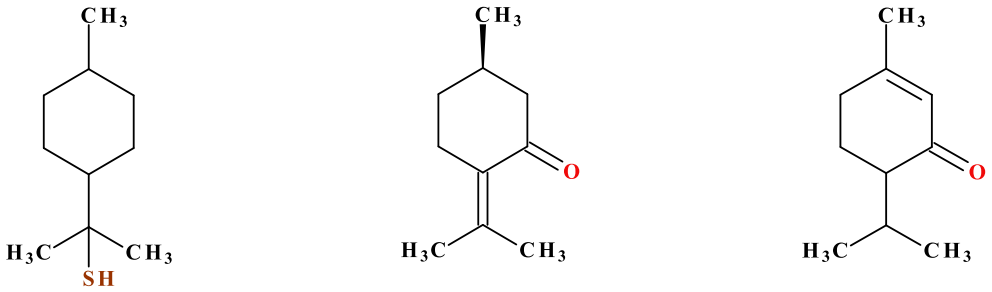


Схема1.10. Біосинтез α-терпінеолу

В складі ефірного масла грейфрута було знайдено **8-меркаптоментан**, який обумовлює специфічний запах фрукта.

Карбонільні похідні також широко представлені серед моноциклічних терпіноїдів.



8-Меркаптоментан Пулегон Піперитон

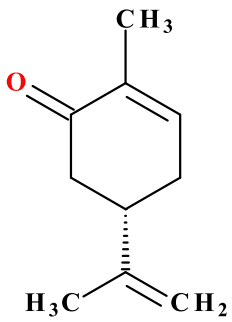
Пулегон отримано з ефірних олій різноманітних рослин, таких як *Nepeta cataria* (котяча м'ята) та *Mentha piperita*. Пулегон являє собою прозору безбарвну маслянисту рідину з приємним запахом, схожим на м'яту перцеву та камфору. Використовується в ароматизаторах та парфумерії.

Станом на жовтень 2018 року FDA відкликало дозвіл на використання пулегону як ароматичної речовини для харчових продуктів.

Пулегон також є інсектицидом – найпотужнішим із трьох інсектицидів, які зустрічаються в природі у багатьох видах м'яти. Повідомлялося, що він є токсичним для щурів при великих концентраціях.

Піперитон складається із двох стереоізомерів. *D*-форма має м'ятний аромат і була виділена з олій рослин родів *Cymbopogon*, *Andropogon* і *Mentha*. *L*-форму було виділено з ситхінської ялини (*Picea sitchensis*).

Піперитон використовується як основна сировина для синтезу ментолу і тимолу. Основним джерелом *D/L*-піперитону є евкаліпт *Eucalyptus dives*, який зустрічається переважно в Південній Африці.

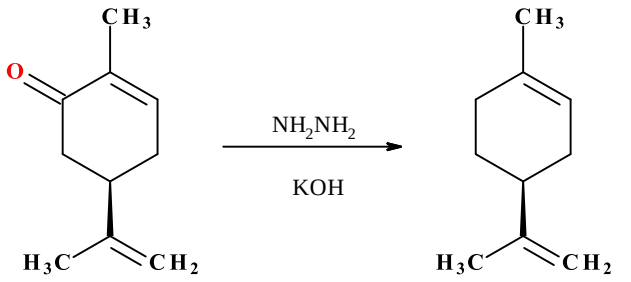


Карвон

***S*-(+)-Карвон** є основним компонентом (60–70 %) олії з насіння кмину (*Carum carvi*), якої виробляється близько 10 тон на рік. Він також міститься (приблизно на 40-60 %) в олії насіння кропу (*Anethum graveolens*), а також в олії шкірки мандарина (*Citrus reticulata*).

R-(–)-Карвон також є найпоширенішою сполукою в ефірній олії кількох видів м'яти, зокрема в олії м'яти колосистої (*Mentha spicata*), яка складається з 50–80 % *R*-(–)-карвону.

Більшість *R*-(-)-карвону, що використовується в комерційних цілях, синтезується з *R*-(+)-лімонену. Деякі олії, наприклад, олія імбирної трави, містять суміш обох енантіомерів. Багато інших натуральних олій, наприклад, олія м'яти перцевої, містять слідові кількості карвонів.



S-(+)-карвон *R*-(+)-лімонен

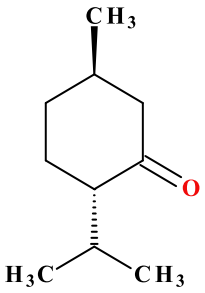
R-(–)-Карвон або *L*-карвон має солодкуватий м'ятний запах, схожий на листя м'яти. Його дзеркальне відображення *S*-(+)-карвон, або *D*-карвон, має пряний аромат з нотками жита, схожий на кмин.

При відновленні карвону за Кіжнером-Вольфом утворюється лімонен, що підтверджує розміщення кратних зв'язків у молекулі.

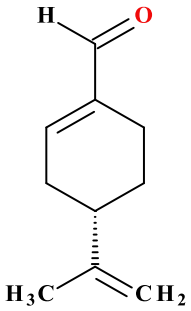
Ментон (2-ізопропіл-5-метилциклогексанон) має два асиметричні атоми Карбону, тобто він може мати чотири різні стереоізомери: (2*S*, 5*S*), (2*R*, 5*S*), (2*S*, 5*R*) і (2*R*, 5*R*). Стереоізомери (2*S*, 5*S*) і (2*R*, 5*R*) мають метильну та ізопропільну групи з одного боку циклогексанового кільця (*цис*-конформація). *Цис*-стереоізомер називають ізоментоном, а *транс*-ізомер – ментоном.

Оскільки (2*S* ,5*R*) ізомер має негативне оптичне обертання, його також називають *L*-ментоном або (–)-ментоном. Він є енантіомером (2*R*, 5*S*) ізомеру: (+)- або *D*-ментону. Ментон можна легко перетворити на ізоментон і, навпаки, за допомогою оборотної реакції епімеризації через енольний проміжний продукт.

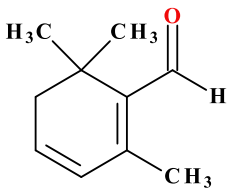
Ментон входить до складу ефірних олій перцевої та польової м'яти, герані пеларгонії та ін. *L*-Ментон має інтенсивний м'ятний чистий аромат. Навпаки, *D*-ізоментон має «зелену» нотку, підвищення рівня якої сприймається як погіршення якості запаху.



L-Ментон



Періловий альдегід



Шафраналь

Періловий альдегід найбільше міститься в однорічній траві буролистки однорічної *(Perilla frutescens)*, а також у багатьох інших рослинах та ефірних оліях. Перілальдегід та леткі олії з ним використовуються як харчові добавки для ароматизації та в парфумерії для додавання пікантності. Він має м'ятний запах кориці, і в першу чергу, відповідає за смак буролистки однорічної.

Оксим перілового альдегіду, відомий як періллартин або періловий цукор, який приблизно в 2000 разів солодший за сахарозу, використовується в Японії як підсолоджувач. Він присутній у малих

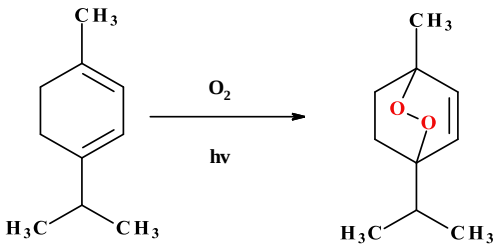
концентраціях у запаху тіла людей, які страждають на хворобу Паркінсона.

Шафраналь є основним компонентом, відповідальним за аромат шафрану. Його виділяють з шафрану, спеції, що складається з рилець квіток крокусу (*Crocus sativus*). На тваринних моделях шафраналь показав себе ефективним протисудомним засобом. Крім цього він демонструє високу антиоксидантну та антирадикальну активність разом із цитотоксичністю щодо ракових клітин *in vitro*. Один із протипухлинних механізмів дії шафраналю є порушення нормальної динаміки складання клітинних мікротрубочок. Також було показано, що він має антидепресантні властивості в експериментах на тваринах і в пілотних дослідженнях на людях.

Аскаридол має місткову пероксогрупу і є нестійкою сполукою, як і більшість низькомолекулярних органічних пероксидів, здатний до вибуху при нагріванні або реакції з органічними кислотами. Аскаридол визначає специфічний аромат чилійського пеумуса і є основним компонентом олії лободи запашної (*Dysphania ambrosioides)*. Аскаридол є тоніком для напоїв у латиноамериканській кухні. Він застосовується в глистогінних препаратах, які виводять паразитичних хробаків із рослин, свійських тварин та людини.

Олія епазоту (*Chenopodium ambrosioides*) традиційно застосовується для ароматизації страв та запобігання метеоризму від бобововмісної їжі. Олія є складовою тонізуючих напоїв та настоянок для лікування астми, артриту, дизентерії, нервових захворювань, малярії і проти кишкових паразитів. У народній медицині застосовується в Північній та Південній Америці, Китаї, Туреччині.

Синтетично аскаридол можна отримати окисненням α-терпінену на хлорофілі в присутності ультрафіолету.



α-Терпінен Аскаридол

Евкаліптол (цинеол) має свіжий камфорний запах і пряний, охолоджуючий смак. У 1870 році Ф.С. Клоез визначив і назвав

«евкаліптол» домінуючу частину олії евкаліпта кулястого (*Eucalyptus globulus)*.

Евкаліптова олія використовується як ароматизатор (0,002 %) у різних продуктах, включаючи хлібобулочні та кондитерські вироби, м'ясні продукти та напої. Евкаліптол є інгредієнтом комерційних рідин для полоскання рота (наприклад, ***Listerine***) і використовується в традиційній медицині як засіб, що пригнічує кашель.

Встановлено, що евкаліптол має інсектицидні та репелентні властивості. Але він ще є однією з не багатьох сполук, які приваблюють самців різних видів орхідних бджіл (*Euglossini*), оскільки він є необхідним для біосинтезу феромонів. Зазвичай евкаліптол використовують як приманку для злучення та збору цих бджіл в наукових дослідженнях. Одне з таких досліджень з еуглосою царською (*Euglossa imperialis*) (несоціальним видом орхідних бджіл) показало, що присутність евкаліптолу покращує територіальну поведінку та приваблює самців бджіл.

Евкаліптол має токсичність (LD_{50}) 2,48 г/кг для щурів. Його вживання у значних кількостях може спричинити головний біль, нудоту та блювання. Потрапляючи в легені, він може спричинити марення, судоми, важкі травми і навіть смерть.

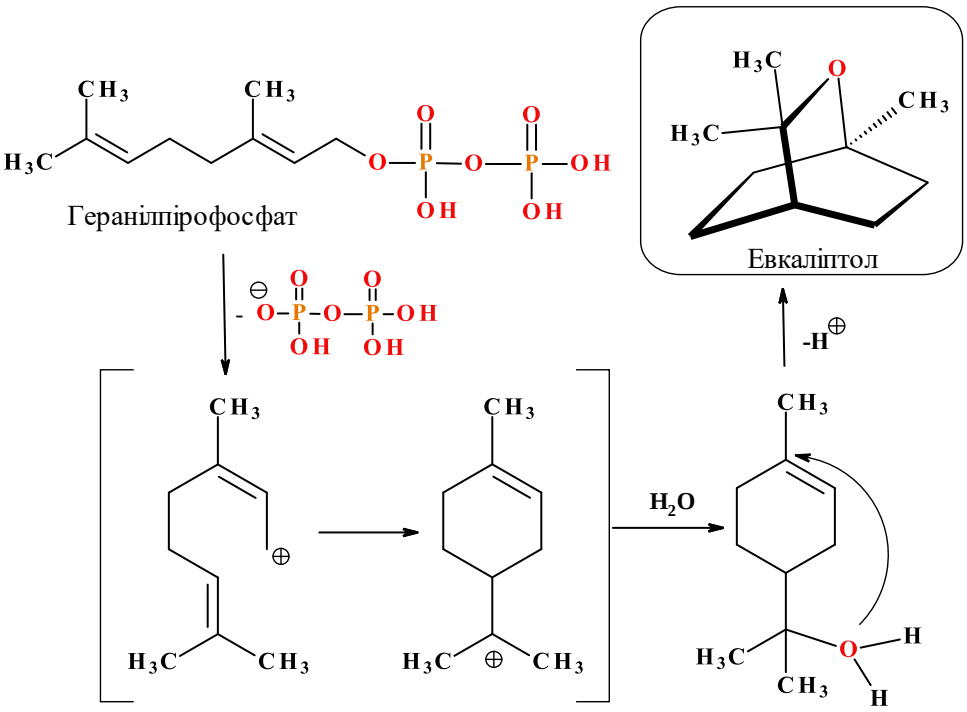
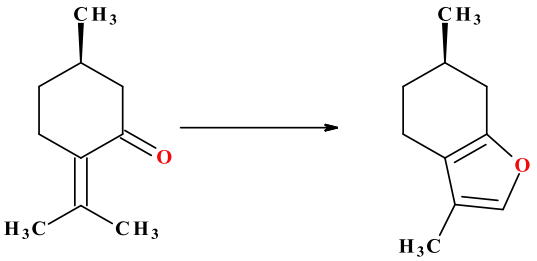


Схема1.11. Біосинтез евкаліптолу.

Евкаліптол утворюється з геранілпірофосфату (GPP), його біосинтез представлено на схемі 1.11.

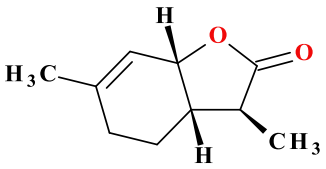
Ментофуран міститься в різноманітних ефірних оліях, у тому числі в блошиній м'яті (*Mentha pulegium*). Він дуже токсичний і вважається основним токсином блошиної м'яти. Його біосинтез здійснюється з пулегону.

Відмічається, що ментофуран також присутній в молодих пагонах м'яти перцевої (*Mentha piperita*), але з часом зникає. Він може знижувати рівень глутатіону, залишаючи гепатоцити вразливими до пошкодження вільними радикалами.



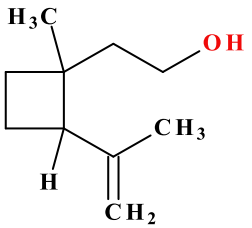
Пулегон Ментофуран

Винний лактон має приємний запах і міститься в яблуках, апельсиновому та грейпфрутовому соці, ефірній олії апельсину та різних виноградних винах.



Винний лактон

Вперше його було виявлено як метаболіт ефірної олії в сечі коали, а вже кілька років потому він був виявлений у білих винах, через що і отримав назву «винний лактон». Цей монотерпен надає вину «кокосовий, деревний і солодкий» запахи. Існує 8 можливих ізомерів винного лактону, при цьому ізомер (3S , 3aS , 7aR) є єдиним ізомером, який був знайдений у вині (його поріг сприйняття запаху становить 0,00001-0,00004 нг/л у повітрі).

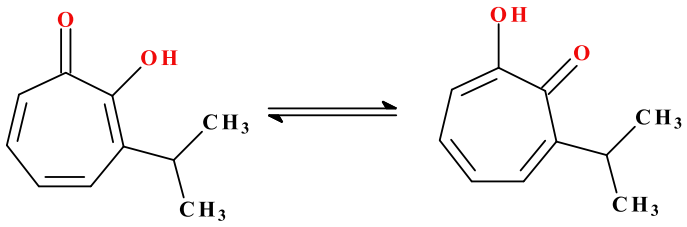


Грандізол

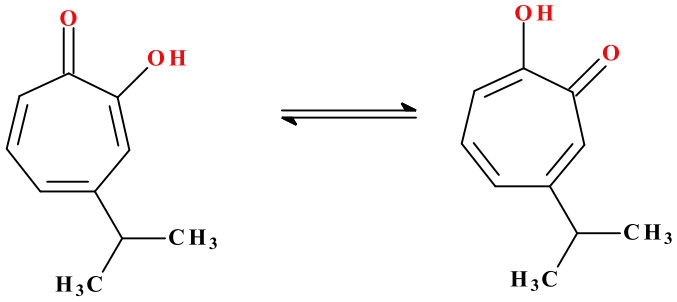
Грандізол має в своїй будові циклобутанове кільце і є феромоном бавовняного довгоносика (*Anthonomus grandis*). Бавовняний довгоносик — шкідник сільського господарства, який може завдати значних економічних збитків, якщо не боротися з ним. Грандізол є основним компонентом суміші, відомої як грандлюр, яка використовується для захисту посівів бавовнику від довгоносика.

Туяпліцини (ізопропілциклогептатрієнолони) — це похідні тропалону, які були виділені з деревини хвойних порід родини *Cupressaceae* і мають антибактеріальну, протигрибкову та антиоксидантну дію.

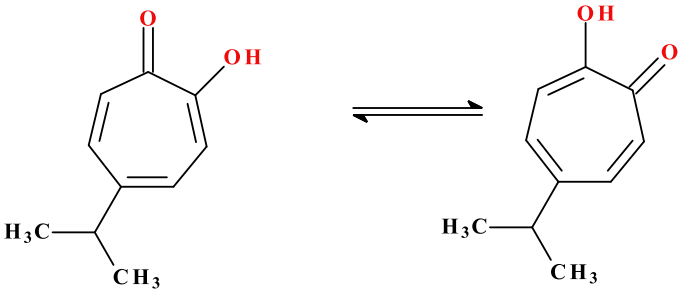
Завдяки своїй антибактеріальній дії проти різноманітних мікробів, що колонізують та вражають шкіру, туяпліцини використовуються в продуктах для догляду за шкірою та для росту волосся і є особливо популярними у Східній Азії.



α-Туяпліцин



β-Туяпліцин (хінокітіол)



γ-Туяпліцин

Хінокітіол використовується в різних продуктах для догляду за ротовою порожниною, включаючи зубні пасти та спреї для порожнини рота.

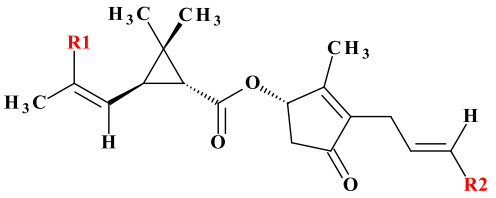
Туяпліцини використовуються як харчові добавки в Японії. Завдяки пригнічувальній дії на потемніння їжі та інгібіторній активності щодо бактерій і грибків, що викликають псування їжі (таких як *Clostridium perfringens*, *Alternaria alternata*, *Aspergillus*

niger, *Botrytis cinerea*, *Fusobacterium, Monilinia fructicola* та *Rhizopus stolonifer*), хінокітіол використовується в упаковці харчових продуктів як засіб для подовження терміну придатності.

Потенційні противірусні ефекти хінокітіолу повязані з його дією в якості іонофора цинку. Він збільшує проникнення іонів цинку в клітини, які пригнічують механізм реплікації РНК-вірусів (наприклад, вірус грипу людини або SARS) і, отже, інгібують реплікацію вірусу. Слід відмітити, що противірусна активність хінокітіолу прямо залежить від наявності іонів цинку.

У деяких ракових клітинах було виявлено дефіцит цинку, а повернення оптимального внутрішньоклітинного рівня цинку може сприяти пригніченню зростання пухлини, що робить хінокітіол перспективним для досліджень у цьому напрямку.

Давно відомо, деякі рослини, наприклад, окремі види ромашки, отруйні для комах і водночас нешкідливі для людини. Їх широко використовували як природні пестициди. Так, на основі сполук ***піретринів*** - групи природних інсектицидів, що містяться в квітках багаторічних трав родини Астрові з родів *Pyrethrum*, *Chrysanthemum* і *Tanacetum*, (найбільший вміст піретринів виявлено у квітках *Pyrethrum cinerariifolium*, що культивувався у Кенії, Руанді, Танзанії та Еквадорі), з'явився цілий клас їх синтетичних аналогів (інсектицидів) – піретроїдів. Вони ефективні в дуже невеликі кількості і досить швидко розкладаються в природних умовах.

Загальна формула	Піретрин	R1	R2
	Піретрин I	$-CH_3$	$-CH=CH_2$
	Цинарін I	$-CH_3$	$-CH_3$
	Жасмолін I	$-CH_3$	$-C_2H_5$
	Піретрин II	$-COOCH_3$	$-CH=CH_2$
	Цинарін II	$-COOCH_3$	$-CH_3$
	Жасмолін II	$-COOCH_3$	$-C_2H_5$

Піретрини є єдиною групою інсектицидів, у якій не помічено жодної резистентності, незважаючи на фактичне застосування їх із 1830 року. Крім того, піретрини практично не токсичні для теплокровних тварин. На жаль, вони мало стійкі під час зберігання.

Хімія піретринів була детально досліджена видатними хіміками органіками 20 століття німцем Германом Штаудінгером (1881-1965), лауреатом Нобелівської премії (1953) з хімії, та швейцарцем

Леопольдом Ружичкою (1887-1976) - також лауреатом Нобелівської премії з хімії (1939).

З 80-х років 20 століття почався випуск і синтетичних піретроїдів. Найбільш стійкими при зберіганні та до дії сонячного випромінювання, що мають до того ж високу (близьку до природної) активність, виявилися інсектициди для боротьби з шкідливими членистоногими.

Іридоїди є похідними іридану. Їх назва повязана з іридадіалем, який було виділено з мурах роду *Iridomyrmex*. В рослинах зазвичай іридоїди існують у вигляді глігозидів. Вони проявляють різні фармакологічні властивості (фунгіцидну, антибактеріальну, протизапальну, жовчегінну та інші) і складають основу багатьох гіркот.

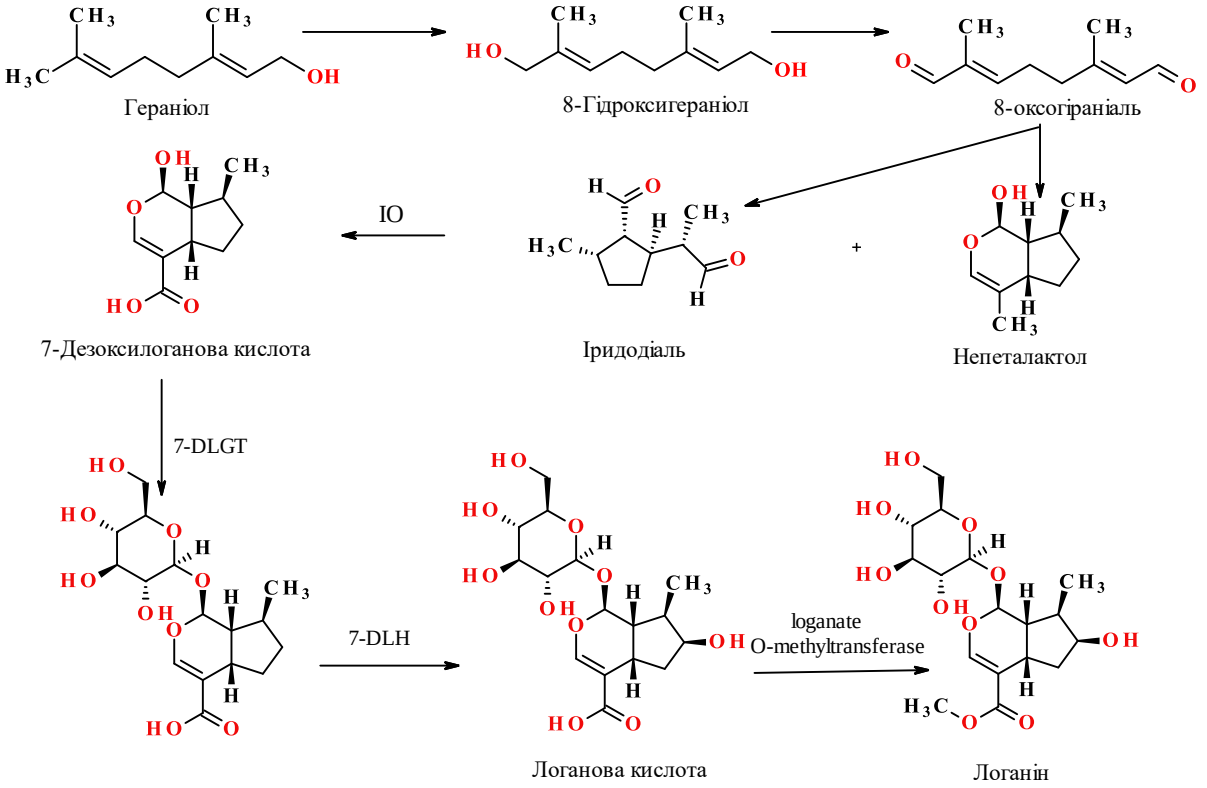


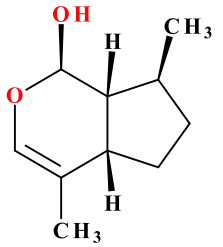
Схема 1.12. Біосинтез логаніну

Їх біосинтез (схема 1.12) починається з гераніолу. При дії на гераніол гераніол-8-гідроксилази утворюється 8-гідроксигераніол, який при дії 8-гідроксигераніолдегідрогенази перетворюється на 8-оксогераніаль. Останній при дії іридоїдсинтази, перетворюється в *цис-транс*-іридодіаль і *цис-транс*-непеталактол. Іридодіаль разом із непеталактолом є одним із субстратів для ферменту іридоїдоксидази

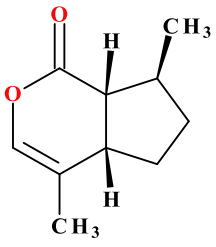
(IO), який виробляє 7-дезоксилогенову кислоту, яка перетворюється в глікозид за дії 7-дезоксилоганової кислоти глюкозилтрансферази (7-DLGT). Утворений метаболіт є субстратом для ферменту гідроксилази 7-дезоксилоганової кислоти (7-DLH), який синтезує логанову кислоту, яка в свою чергу при дії на неї ферменту логанат О-метилтрансферази перетворюється в логанін.

Логанін є одним з найвідоміших іридоїдних глікозидів. Він названий на честь *Loganiaceae*, оскільки вперше був виділений із насіння представника цієї родини рослин, а саме з насіння чилібихи (*Strychnos nux-vomica*). Він також міститься в сирному дереві (*Alstonia boonei*), яке зустрічається в Західній Африці, та в лікарському чагарнику дефонтенія (*Desfontainia spinosa*), що походить із Центральної та Південної Америки.

Непеталактони — це група кількох стереоізомерних іридоїдів. Непеталактони присутні у котячій м'яті (*Nepeta cataria*) і багатьох інших рослинах, що належать до роду *Nepeta*, які вони захищають від травоїдних комах, функціонуючи як репеленти комах. Вони також виробляються багатьма попелицями, у яких вони є статевими феромонами. Непеталактони є атрактантами для кішок і викликають поведінкові реакції, які викликає котяча м’ята у домашніх кішок. Подібні поведінкові ефекти проявляються і у багатьох інших котячих, особливо у левів і ягуарів.



Непеталактол



Непеталактон

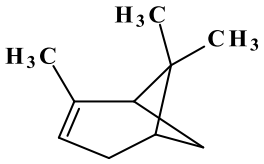
У січні 2021 року в журналі ***Science Advances*** опубліковано дослідження «Характерна реакція домашніх кішок на рослинні іридоїди дозволяє їм отримати хімічний захист від комарів». Котячі реагують на рослини, що містять непеталактони, облизуючи їх, а потім своє хутро. Непеталактони та непеталактоли відлякують деяких хвороботворних комах, наприклад, тигрового комара (*Aedes albopictus*).

Кішки, зазвичай, полюють на інших тварин з засідки. Це вимагає нерухомості або повільних рухів, що дозволяє комахам

легше вкусити. Це змусило в еволюційному плані вибрати поведінку, яка забезпечує нанесення природного засобу від комах на хутро.

1.2.3. Біциклічні монотерпени

Пінени є сукупністю ненасичених біциклічних монотерпенів, які у природі зустрічаються у вигляді двох геометричних ізомерів – α-пінену і β-пінену. Як випливає з назви, пінени містяться переважно в хвойних деревах, зокрема в соснах. Пінени також містяться в багатьох нехвойних рослинах, таких як полин великий (*Artemisia tridentata*).



α-Пінен

α-Пінен є найбільш поширеним терпеноїдом у природі і має високу репелентну дію на комах. α-Пінен є основним компонентом ефірних олій *Sideritis spp*. (залізняк) і *Salvia spp*. (шавлія). Кедрові горіхи та канабіс також містять α-пінен і β-пінен. Рацемічна суміш двох форм пінену міститься в деяких оліях, таких як евкаліптова олія.

Як α-, так і β-пінен утворюються з геранілпірофосфату шляхом циклізації (схема 1.13).

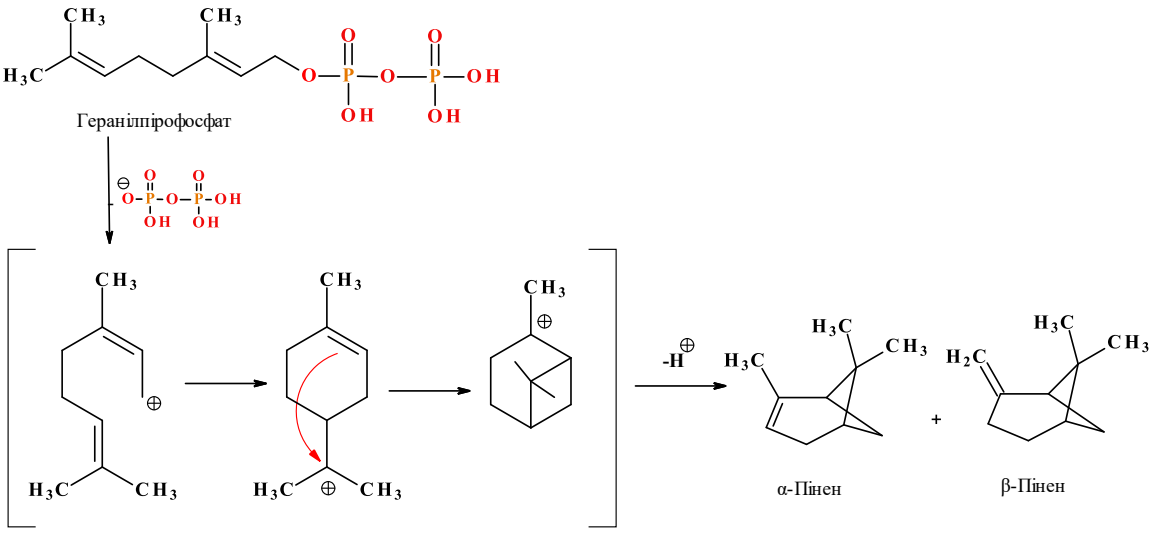
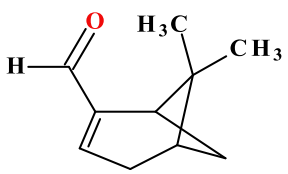


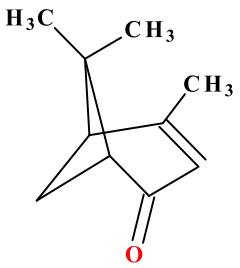
Схема 1.13. Біосинтез піненів



Мірценаль

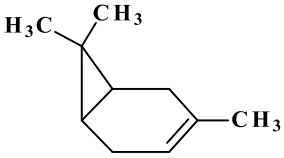
Мірценаль є біциклічним монотерпеноїдом, який можна знайти в багатьох видах рослин, включаючи гісоп лікарський (*Hyssopus officinalis)*, шавлію абсконділфлору *(Salvia absconditiflora)* та осоку (*Cyperus articulatus)*.

Показано, що мірценаль пригнічує ацетилхолінестеразу, що вказує на можливість застосування його для лікування хвороби Альцгеймера та деменції.



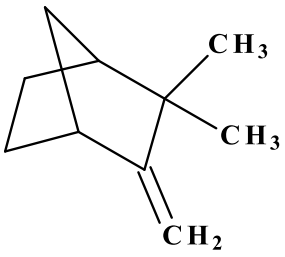
Вербенон

Вербенон має приємний характерний запах. Він та його аналоги є феромонами комах. Вербенон відіграє важливу роль у боротьбі з жуками-короїдами, такими як жук гірської сосни та жук-короїд південної сосни. Через приємний аромат, вербенон (або ефірні олії з високим вмістом вербенону) використовують в парфумерії, ароматерапії, трав'яному чаї, спеціях і лікувальних травах. *L*-Ізомер вербенону знайшов використання як засіб від кашлю під назвою лівовербенон.



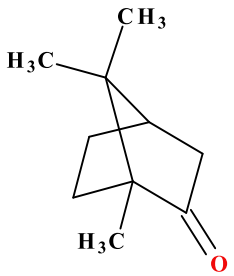
3-Карен

3-Карен є біциклічним монотерпеном, що складається з конденсованих циклогексенового і циклопропанового кілець. Він зустрічається як складова скипидару з вмістом до 42 % залежно від джерела. Має солодкий різкий запах, який найкраще описується як поєднання хвої ялиці, мускусної землі та вологих лісів. 3-Карен також присутній у манго, надаючи фруктам характерний смак і аромат.



Камфен

Камфен є одним з найбільш поширених монотерпенів. Він є другорядною складовою багатьох ефірних олій, таких як кіпарисова, камфорна, імбирна, валеріанова та мангова. Камфен використовується при виготовленні ароматизаторів і як харчова добавка. В промисловості його виробляють шляхом каталітичної ізомеризації більш поширеного α-пінену.



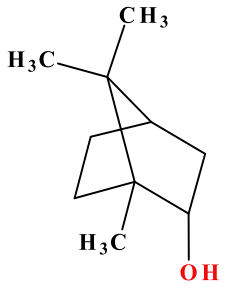
Камфора

Камфора міститься у деревині камфорного лавра (*Cinnamomum camphora*), великого вічнозеленого дерева, яке росте в Азії (зокрема, на Суматрі, Борнео і Тайвані), а також борнео-камфорного дерева (*Dryobalanops Aromatica*), гіганта лісів Борнео. Вона також трапляється у деяких інших споріднених дерев родини лаврових, особливо *Ocotea usambarensis*.

Висушене листя розмарину (*Rosmarinus officinalis*) з родини глухокропивових містить до 20 % камфори. Її також можна одержати синтетичним шляхом зі скипидару. Вона використовується, як інгредієнт для приготування їжі (в основному в Індії), в рідинах для бальзамування, з лікувальною метою, а також у релігійних церемоніях. Основним джерелом камфори в Азії є камфорний базилік (*Ocimum menthifolium*).

У стародавньому світі та середньовіччі камфора входила до складу найрізноманітніших солодких і солоних страв у арабській кулінарії. Зараз камфора використовується як ароматизатор в кулінарії, переважно для десертних страв у Індії.

Камфора легко всмоктується через шкіру і викликає відчуття охолодження аналогічно до ментолу, діє як легкий місцевий анестетик та протимікробний засіб. Існують гелі проти свербіння та охолоджувальні гелі з камфорою як активним інгредієнтом. Вона також може бути застосована перорально у невеликих кількостях (50 мг) при незначних серцевих симптомах і втомі. Спиртовий розчин камфори було успішно використано у 1854–1855 роках для боротьби з епідемією холери у Неаполі.



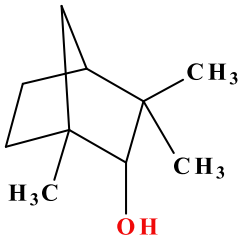
Борнеол

Борнеол уперше виявлений і тривалий час отримувався з рослини *Dryobalanops camphora*, батьківщиною якої є острови Суматра і Борнео, що містить в ефірній олії правообертальний борнеол, або, як його раніше називали, борнейську камфору. (-)–Борнеол, або «нґай-камфора», головний компонент ефірної олії рослини *Blumea balsamifera*, що росте в Індії, на південному сході Китаю і на Зондських островах.

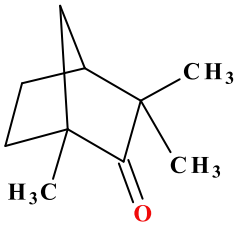
(±)–Борнеол виявлений у багатьох ефірних оліях, наприклад, у хвої смереки, тим часом як ізоборнеол — лише в ефірній олії ялівцю високого. Правообертальний борнеол зустрічається в ефірних оліях лаванди, розмарину і коріандру та в деяких інших культивованих і дикорослих рослинах. Лівообертальний борнеол може бути отриманий зі скіпідару напівсинтетично та з камфори при відновленні металевим натрієм у спиртовому розчині.

Фенхол в природі зустрічається достатньо широко. Його природний енантіомер (*1R*)-ендо-(+)-фенхол широко використовується в парфумерії. Фенхол надає базиліку характерний аромат і

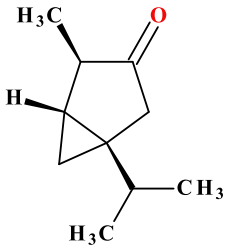
складає до 15,9 % летких олій деяких видів айстрових. Фенхол біосинтезується класично з геранілпірофосфату.



Фенхол



Фенхон



(-)-α-Туйон

Фенхон має структуру і запах, схожий на камфору. Фенхон входить до складу абсенту та ефірної олії фенхелю і використовується як ароматизатор в харчових продуктах та в парфумерії. Енантіомер *D*-фенхону зустрічається в чистому вигляді в рослинах і насінні дикого, гіркого та солодкого фенхелю, тоді як енантіомер *L*-фенхону зустрічається в чистому вигляді в складі полину гіркого (*Artemisia absinthium)*, пижмо звичайного (*Tanacetum vulgare*) і кедрі (*Cedrus*).

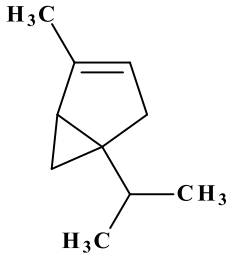
Туйон є кетоном і монотерпеном, який зустрічається переважно у двох епімерних формах: (-)-α-туйон та (+)-β-туйон. Він найбільш відомий як складова алкогольного напою абсент. Грунтуючись на дослідженнях, у яких розглядалася лише молекулярна форма, протягом багатьох років вважалося, що туйон діє на канабіноїдні рецептори. Проте це виявилося хибним судженням. Туйон є конкурентним антагоністом рецепторів ГАМК. Інгібуючи активацію рецепторів ГАМК, нейрони можуть легше активуватися, що може викликати м'язові спазми і судоми.

Середня летальна доза (LD_{50}) α-туйону, більш активного з двох ізомерів, для мишей становить близько 45 мг/кг. У мишей, які зазнали впливу вищої дози, виникають судоми, які призводять до смерті протягом 1 хвилини. Туйон є токсичним для клітин мозку, нирок та печінки при використанні в надто високій дозі.

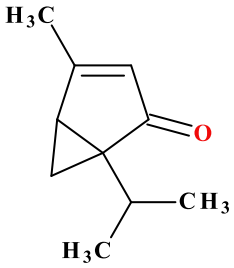
Рослини, що містять туйон, такі як туя західна (*Thuja occidentalis*), використовуються у фітотерапії, в основному через їх стимулюючу дію на імунну систему. Побічні ефекти ефірної олії цієї рослини включають тривогу, безсоння та судоми, що підтверджує вплив туйону на центральну нервову систему.

Туйєн міститься в ефірних оліях різних рослин і надає гостроти смаку деяких трав, таких як чабер садовий *(Satureja hortensis)*.

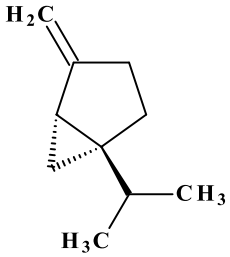
Умбелулон міститься в листках дерева *Umbellularia californica*, іноді відомого як «дерево головного болю».



Туйєн



Умбелулон



Сабінен

Сабінен виділяють з ефірних масел різних рослин, у тому числі майорану, кам'яного дуба (*Quercus ilex*) і ялини звичайної (*Picea abies*). Сабінен є однією з хімічних сполук, що надають гостроті чорному перцю, і є основним компонентом олії з насіння моркви. Він також зустрічається в олії чайного дерева та присутній в ефірному маслі, отриманому з мускатного горіха (*Myristica*) та лавра благородного (*Laurus nobilis*).

1.3. Сесквітерпени

Сесквітерпени (від сескві-, «півтора») – велика група сполук класу терпенів, до якої входять вуглеводні складом від $C_{15}H_{24}$ до $C_{15}H_{32}$, а також їх кисневмістні похідні. Найбільш широко поширені в рослинах з сімейств *Magnoliaceae*, *Rutaceae*, *Cornaceae* та *Asteraceae* та знайдені в секреторних виділеннях комах.

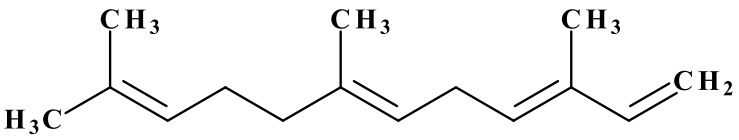
Сесквітерпени класифікуються за ступенем циклізації вуглецевого скелета, проте через те, що кількість сполук і структурних варіантів у ряді сесквітерпенів велика, також враховується і просторова структура молекули.

Класифікацію цієї групи речовин зазвичай проводять за такими групами:

- *аліфатичні сесквітерпени* мають 4 подвійні зв'язки;
- *моноциклічні сесквітерпени* - мають 3 подвійні зв'язки;
- *біциклічні сесквітерпени* - 2 подвійні зв'язки;
- *трициклічні сесквітерпени* - 1 подвійний зв'язок;
- *тетрациклічні сесквітерпени* - подвійні зв'язки відсутні.

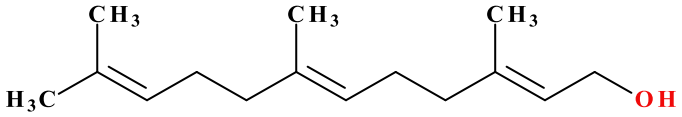
1.3.1. Аліфатичні сесквітерпени

Фарнезани є похідними 2,6,10-триметилдодекану.



β-Фарнезен

(*E, E*)-α-Фарнезен міститься в шкірці яблука, надаючи йому запаху зеленого яблука, та деяких інших фруктах. (*Z, E*)-α-Фарнезен міститься в ряді ефірних олій, зокрема апельсиновій та трояндовій. Його застосовують як компонент парфумерних композицій та в різних віддушках побутової хімії.

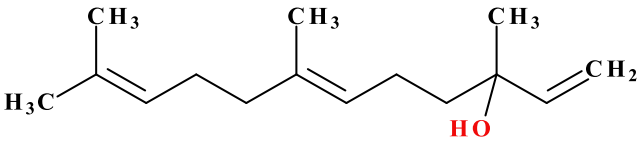


Фарнезол

Фарнезол є попередником сквалену, який, у свою чергу, є попередником стероїдів у рослин, тварин і грибів. Таким чином, фарнезол та його похідні є важливими вихідними сполуками як для природного, так і для штучного органічного синтезу.

Фарнезол присутній у багатьох ефірних оліях, як цитронелли, нероли, цикламену, лимонної трави, туберозу, троянди та інші. Він підсилює аромат парфумів, діючи як співрозчинник, який регулює летючість ароматичних речовин. Особливо широко використовується в «бузкових» духах.

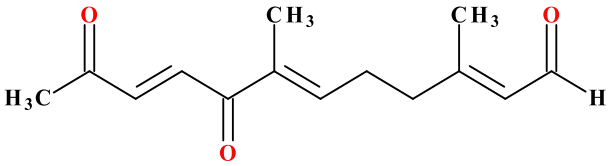
Крім цього, фарнезол є природним пестицидом від кліщів та феромоном для кількох інших видів комах.



Неролідол

Неролідол, також відомий як перувіол і пенетрол, є природним сесквітерпеновим спиртом, який міститься в ефірних оліях багатьох видів рослин і квітів (неролі, імбирі, жасмині, лаванді, чайному дереві, конопляхах та ін.). Аромат неролідолу деревний і

нагадує свіжу кору. Він використовується як ароматизатор в парфумерії та в некосметичних продуктах, таких як миючі засоби. Має широкий спектр біологічної активності, включаючи антиоксидантну, протигрибкову, протиракову та протимікробну дію.



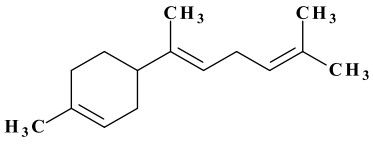
Геріналь

Геріналь, який отримують із жука-вертуги (*Gyrinus natator*), є потужним антисептиком і токсином щодо риб і ссавців, тому використовується як захисна речовина (LD_{50} становить біля 45 мг/кг у мишей).

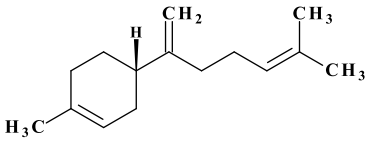
1.3.2. Моноциклічні сесквітерпени

Бізаболени — це група близьких природних хімічних сполук, які класифікуються як сесквітерпени. Бізаболени присутні в ефірних оліях бізаболу та багатьох інших рослин, включаючи кубеб, лимон і орегано. Різні похідні також діють як феромони в різних видів комах, таких як смердючі клопи і плодові мушки. Бізаболени також виробляються кількома грибами, хоча їх біологічна роль у цій групі організмів залишається неясною.

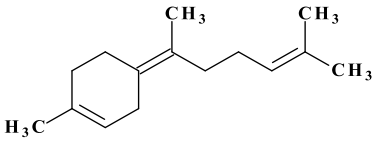
Відомо три ізомери (α-, β- і γ-бізаболен), які відрізняються положенням подвійних зв'язків.



α-Бізаболен



β-Бізаболен



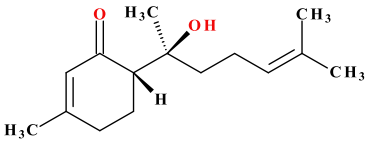
γ-Бізаболен

Бізаболени є проміжними продуктами в біосинтезі багатьох інших природних хімічних сполук, включаючи ернандульцин, природний підсолоджувач. β-Бізаболен має бальзамічний запах і схвалений в Європі як харчова добавка.

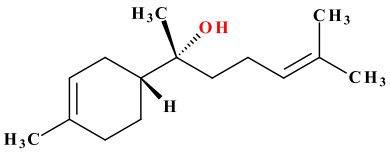
Бізаболол , або α-(-)-бізаболол, також відомий як левоменол, є природним моноциклічним сесквітерпеновим спиртом, який є основним компонентом ефірної олії німецької ромашки (*Matricaria recutita*) і *Myoporum crassifolium*. Високі концентрації бізабололу

також можна знайти в деяких лікарських сортах канабісу. Це терпеноїд, який відповідає за характерний аромат квітів ромашки, і якщо його виділити, його запах також порівнюють з яблуком, цукром і медом. Він використовувався протягом сотень років у косметиці завдяки його позитивному впливу на загоєння пошкоджень шкіри, включаючи зменшення зморшок, збільшення міцності та відновлення шкіри, пошкодженої сонцем. Нещодавно його стали застосовувати як місцевий засіб в комплексному лікуванні акне.

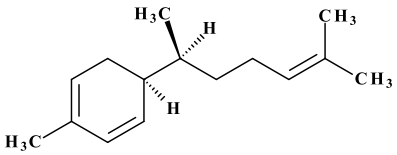
Бізаболол присутній в прополісі і обумовлює його протиподразнюючу, протизапальну та антимікробну дію.



Ернандульцин



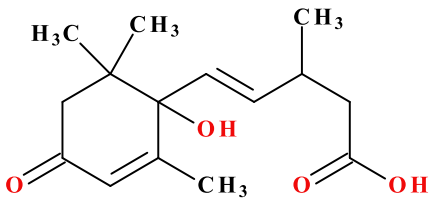
Бізаболол



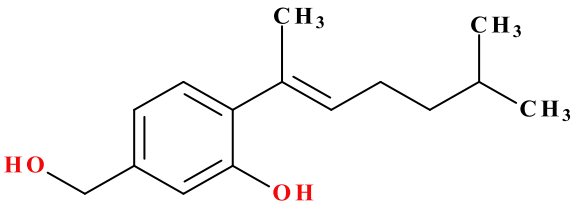
Цингібірен

Цингібірен є переважною складовою олії імбиру (*Zingiber officinale*), від якої він і отримав свою назву. Його вміст може складати до 30 % у ефірних оліях кореневищ імбиру. Саме ця сполука надає імбиру виразного смаку.

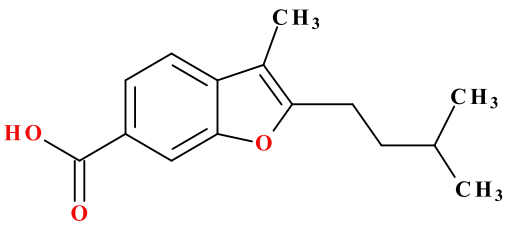
Абсцизова кислота є рослинним гормоном, яка бере участь у багатьох процесах розвитку рослин, включаючи стан спокою насіння та бруньок, контроль розміру органів і закриття продихів. Це особливо важливо для рослин у відповідь на стреси навколишнього середовища, включаючи посуху, засолення ґрунту, морозостійкість, тепловий стрес і стійкість до іонів важких металів.



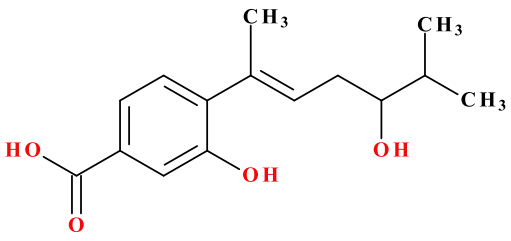
Абсцизова кислота



Аспергілюсен А

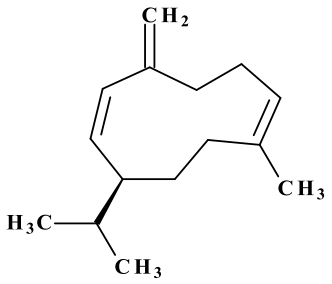


Аспергілюсен В



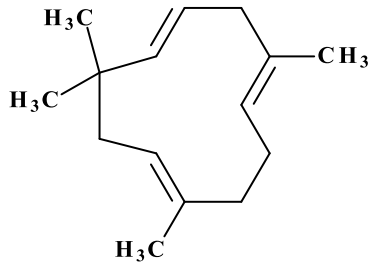
Аспергілюсен С

Аспергілюсени — це група хімічних сполук, уперше виділених із штаму гриба *Aspergillus sydowii*, отриманого з м'яких коралів. Це сесквітерпени типу бісаболану. У 2020 році було повідомлено про лабораторний синтез аспергілюсену B.



Гермакрен D

Гермакрени зазвичай виробляються в ряді видів рослин як антимікробні та інсектицидні сполуки, хоча вони також відіграють роль феромонів у деяких комах. Гермакрен має п'ять ізомерів. Ефірні олії кропиви червоної (*Lamium purpureum*) характеризуються високим вмістом гермакрену D.



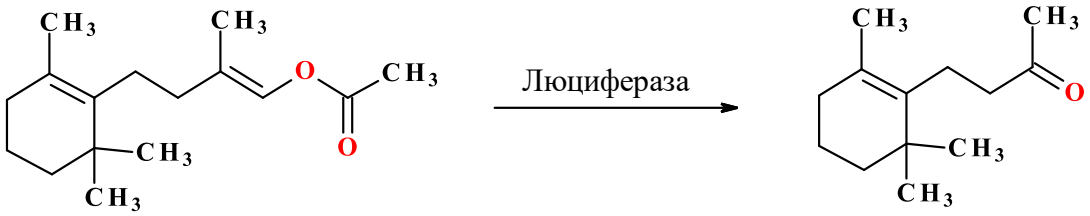
α-Гумулен

Гумулен, також відомий як α-гумулен або α-каріофілен, є природним моноциклічним сесквітерпеном, який містить 11-членне кільце та складається з 3 ізопренових ланок, що містять три некон'юговані подвійні зв'язки. Вперше його було виявлено в ефірних оліях *Humulus lupulus* (хмелю).

Гумулен є ізомером β-каріофілену, і вони часто зустрічаються разом, як суміш у багатьох рослинах. Концентрація гумулену різна для різних сортів рослини і може становити до 40 % ефірної олії. Гумулен і продукти його реакції в процесі варіння пива надають багатьом сортам пива «хмелевий» аромат. Встановлено, що благородні сорти хмелю мають більш високий рівень гумулену, тоді як інші гіркі сорти хмелю містять низькі рівні. Багато епоксидів гумулену утворюються в процесі пивоваріння.

Емітентами α-гумулену в атмосферу є сосни, апельсинові сади, тютюн і соняшникові поля.

Новогвінейський молюск *Latia neritoides*, єдиний відомий прісноводний черевоногий, здатний до хемолюміністенції. Равлик випромінює світло, коли його турбують або на нього нападає хижак, наприклад, рак, вугор або навіть бабки. В цьому процесі приймає участь люцифераза та сесквітерпеноїдний **люциферин**, який має в скелеті 14 атомів Карбону (схема 1.14). За будовою він нагадує ретиналь, що дає можливість висунути припущення про його походження із каротиноїдів.



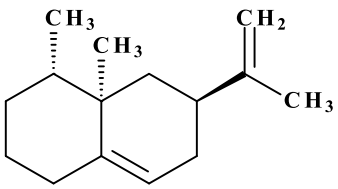
Люциферин

Схема 1.14. Росщеплення люциферину люциферазою, що призводить до хемолюміністенції у Latia neritoides

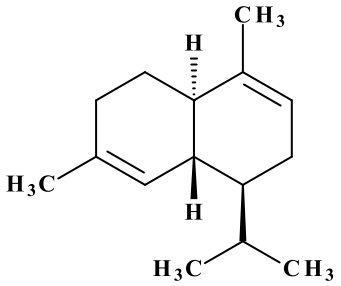
1.3.3. Біциклічні сесквітерпени

Біциклічні сесквітерпени доволі широко представлені в природних об'єктах і мають різну будову та властивості.

Аристолохен — це біциклічний сесквітерпен, що виробляється деякими грибами, включаючи сирну цвіль *Penicillium roqueforti*. Він біосинтезується з фарнезилпірофосфату аристолохенсинтазою і є вихідним вуглеводнем для великої різноманітності грибкових токсинів. Його було вперше виділено з грибка *Penicillium roqueforti*, який використовується для виготовлення блакитних сирів, таких як Рокфор, Датський сир, Стілтон і Горгонзола.



Аристолохен

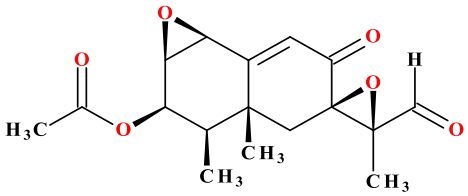


α-Кадінен

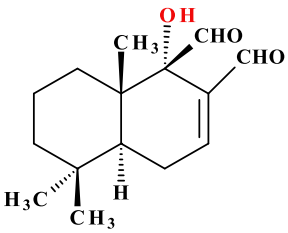
Кадінени являють собою групу ізомерних вуглеводнів, які зустрічаються в широкому спектрі рослинних організмів. Назва походить від ялівцю червоного (*Juniperus oxycedrus*), деревина якого дає олію, з якої вперше були виділені ізомери кадінену. Термін кадінен іноді також використовувався в широкому сенсі для позначення будь-якого сесквітерпену з так званим кадалановим (4-ізопропіл-1,6-диметилдекагідронафталеновим) скелетом.

PR-токсин (*Penicillin Roquefort Toxin*) — мікотоксин, що виробляється пліснявим грибом *Penicillium roqueforti*, який використовується при виготовленні сирів, є дуже токсичним.

Численні експерименти показали різні ефекти PR-токсину: він може спричинити пошкодження печінки та нирок, викликати канцерогенність та *in vivo* інгібувати реплікацію ДНК, синтез білка та транскрипцію. Більшість експериментів щодо впливу PR-токсину зосереджені на пригніченні синтезу білка та порушенні функції печінки.

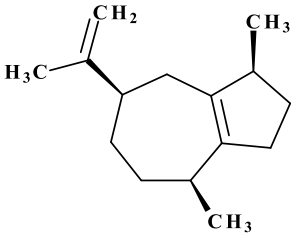


PR-токсин

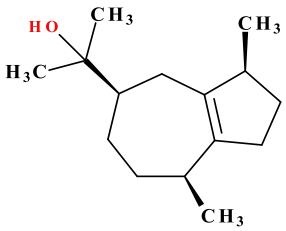


Варбурганаль

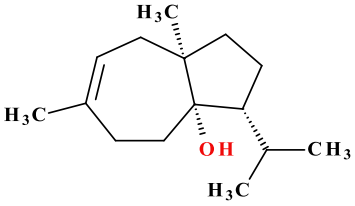
Варбурганаль міститься у водяному перці (*Polygonum hydropiper).* Він зумовлює його пекучий смак і виконує роль антифіданту (захист від поїдання комахами та травоїдними ссавцями). Варбурганаль токсичний для деяких пухлинних клітин, що виправдовує практику застосування водяного перцю у народній медицині для лікування деяких форм раку.



α-Гвайєн



Гвайол



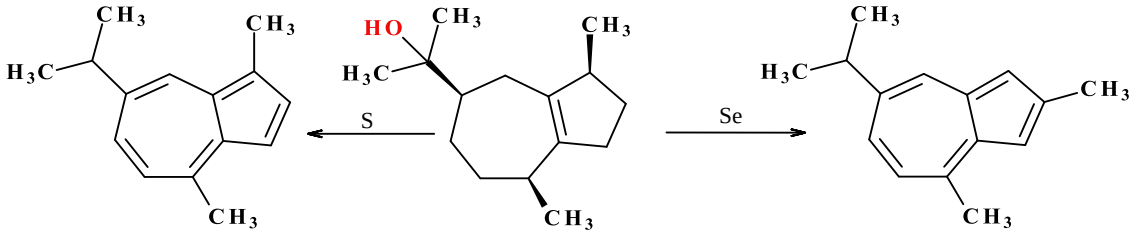
Каротол

Гвайєни – це серія тісно пов'язаних сполук, які були виділені з різних рослинних джерел. α-Гвайєн є найпоширенішим і вперше був виділений з олії гваякового дерева *Bulnesia sarmientoi.* Їх використовують в парфумерній та харчовій промисловості для додання землистих, пряних ароматів і смаків.

Гвайол або **шампакол** є сесквітерпеноїдним спиртом, що міститься в кількох рослинах, особливо в олії гваякуму та кипарисової сосни. Гвайол є одним із багатьох терпенів, знайдених у канабісі і його асоціюють із анксіолітичною активністю.

Каротол вперше був виділений в 1925 році. Це один із основних компонентів, знайдених в олії насіння моркви, вміст якого складає приблизно 40 % цієї ефірної олії. Вважається, що цей сесквітерпеновий спирт утворюється в

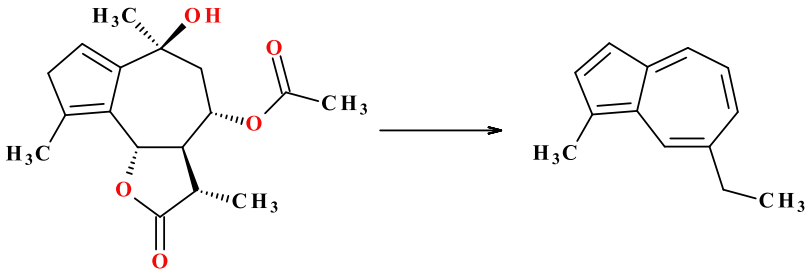
насінні моркви (*Daucus carota*) протягом вегетаційного періоду. Крім того, дослідження показали, що каротол виявляє протигрибкову, гербіцидну та інсектицидну активність.



S-гвайазулен Гвайол Se-гвайазулен

При нагріванні з сульфуром гвайол дегідрується та дегідратується з утворенням **S-гвайазулену**, в той час як назгрівання з селеном призводить додатково до міграції метильної групи з утворенням ізомерного **Se-гвайазулену**.

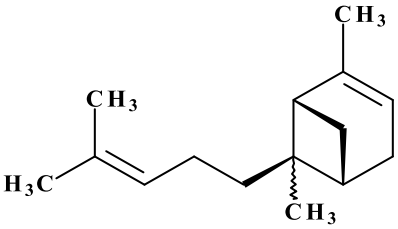
Деревій звичайний (*Achillea millefolium*) містить **ахілліцин**, який при нагріванні перетворюється в **хамазулен**.



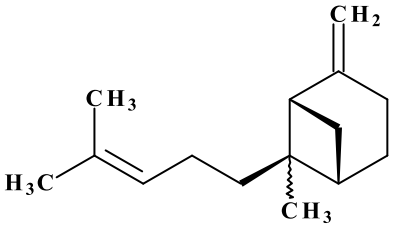
Ахілліцин Хамазулен

S-гвайазулен, хамазулен та інші алкілазулени присутні у багатьох гвайанових ефірних оліях і проявляють бактерицидну та протизапальну дію. Ймовірно, їх присутність в ефірних оліях обумовлена термічними методами їх виділення.

Бергамотени — група ізомерних хімічних сполук з молекулярною формулою $C_{15}H_{24}$. Бергамотени містяться в різних рослинах, зокрема в ефірних оліях моркви, бергамоту, лайму, цитрону, насіння бавовнику та кумквату. Існує два структурних ізомери – α-бергамотен і β-бергамотен, які відрізняються лише розташуванням подвійного зв'язку. Обидва ці ізомери мають стереоізомери, найпоширеніші з яких відомі як *цис*- і *транс*-ізомери (або *ендо*- та *екзо*-ізомери).



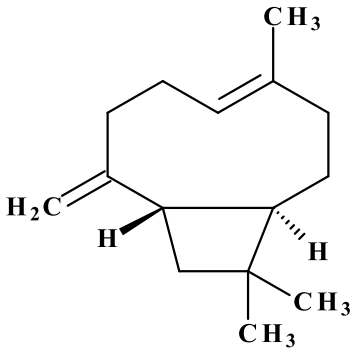
α-*транс*-бергамотен



β-*транс*-бергамотен

Бергамотени є феромонами для деяких комах. Наприклад, β-*транс*-бергамотен є феромоном для оси *Melittobia digitata*.

Рослини можуть захищатися від нападу травоїдних комах, виробляючи феромони, такі як бергамотени, які приваблюють хижаків. У більш складних відносинах рослина тютюну *Nicotiana attenuata* виділяє α-*транс*-бергамотен зі своїх квіток вночі, щоб залучити тютюнову моль (*Manduca sexta*) як запилювача; однак вдень листя виробляє β-*транс*-бергамотен, щоб заманити хижих комах харчуватися яйцями та личинками, які міг залишити запилювач.



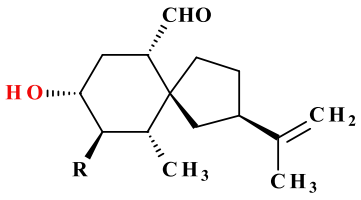
β-Каріофіллен

β-Каріофіллен входить до складу багатьох ефірних олій, особливо олії з стебла та квіток гвоздики (*Syzygium aromaticum*), олії *Cannabis sativa*, розмарину та хмелю. Зазвичай зустрічається у вигляді суміші з ізокаріофіленом. Каріофіллен має циклобутанове кільце, а також *транс*-подвійний зв'язок у 9-членному кільці. β-Каріофіллен сприяє підвищенню холодостійкості рослин при низьких температурах навколишнього середовища. Він також є однією з хімічних сполук, яка сприяє аромату чорного перцю.

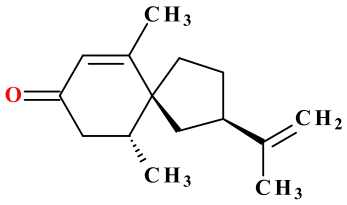
Фітоалексини є антимікробними речовинами, деякі з яких також є антиоксидантами. Вони синтезуються *de novo* рослинами в місцях зараження патогенами, тобто є стресовими метаболітами. Загалом фітоалексини є інгібіторами широкого спектру дії; вони хімічно різноманітні, і різні хімічні класи сполук характерні для окремих таксонів рослин. Фітоалексини, як правило, поділяються на декілька хімічних класів, включаючи терпеноїди, глікостероїди та алкалоїди.

Прикладом терпеноїдних фітоалексинів є лубімін, гідроксилубімін, рішітин та солаветівон, які утворюються в бульбах

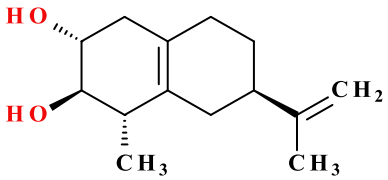
картоплі (*Solanum tuberosum*) при враженні рослини фітофторою (*Phytophthora infestans*).



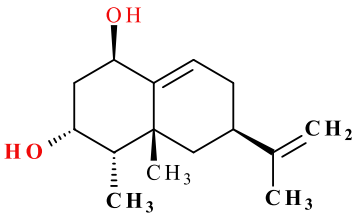
Лубімін (R=H),
Гідроксилубімін(R=OH)



Солаветівон



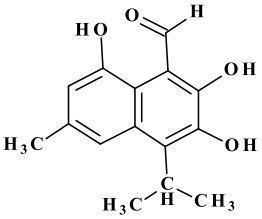
Рішітин



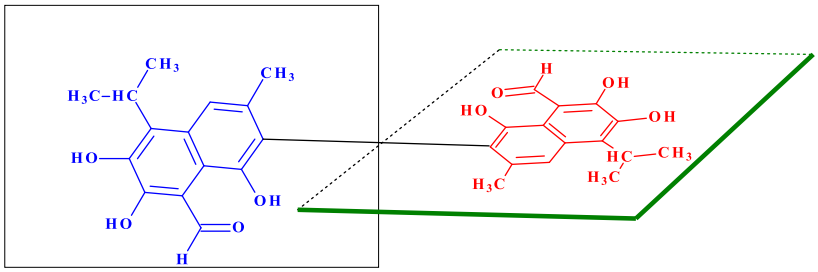
Капсидіол

Капсидіол накопичується в тютюні (*Nicotiana tabacum)* та перці чилі (*Capsicum annuum)* у відповідь на грибкову інфекцію.

Гемігоссіпол з'являється у бавовнику при ураженні його вілтом.



Гемігоссіпол



Госсіпол

Госсіпол – жовтий пігмент, що міститься в насінні бавовнику (*Gossypium arboreum*, родина *Malvaceae*), а також в інших рослин цієї родини - давно відомий за рахунок своїх антиоксидантних властивостей, завдяки чому застосовувався як стабілізатор вінілових мономерів. У молекулі госсіполу обмежено вільне обертання навколо зв'язку, що з'єднує нафталінові кільця, внаслідок чого він може існувати у вигляді індивідуальних енантіомерів (атропоізомерів). Діедральний кут між площинами ароматичних нафталінових кілець складає 70°. Відомо, що госсіпол пригнічує сперматогенез. Встановлено, що активний тільки лівообертаючий ізомер, рацемат виявляє лише 50 % активності, а (+)-ізомер неактивний.

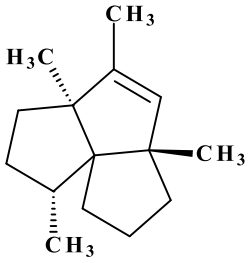
1.3.4. Трициклічні сесквітерпени

Трициклічні сесквітерпени також представлені широким спектром різноманітних структур. Деякі із них ми розглянемо.

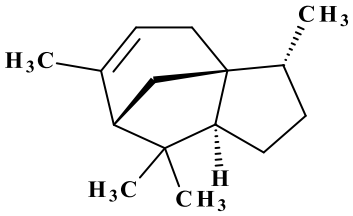
Ізокомен вперше був виділений із багаторічної трави південної золотухи (*Isocoma wrightii*), від якої він і отримав свою назву. Його незвичайна структура, яка складається з трьох циклопентанових кілець, була вперше описана у 1977 р.

Цедрен - це сесквітерпен, що міститься в ефірній олії кедра. Два ізомери, які присутні в олії, це (-)-α-цедрен і (+)-β-цедрен, відрізняються положенням подвійного зв'язку.

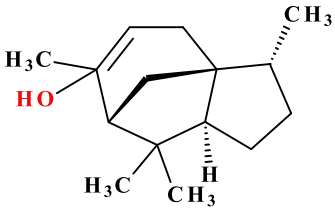
Цедрол міститься в ефірній олії хвойних дерев, особливо в родах *Cupressus* (кипарис) і *Juniperus* (ялівець). Його також було виявлено в *Origanum onites*, рослині, спорідненій до орегано. Цедрол становить близько 19 % олії кедрового дерева *Texac* і 15,8 % олії кедрового дерева *Virginia*.



Ізокомен



Цедрен

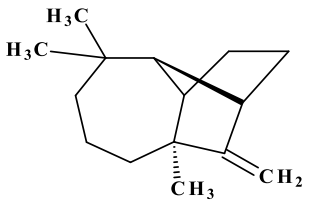


Цедрол

Цедрол не є токсичним для людини. Було показано, що він має антиоксидантну та протизапальну дію разом з іншими корисними ефектами. Було виявлено, що ця сполука та інші подібні мають антисептичну, протизапальну, спазмолітичну, тонізуючу, в'яжучу, сечогінну, седативну, інсектицидну та протигрибкову дію і*n vitro*. Ці сполуки використовуються у всьому світі в традиційній медицині та косметиці.

Результати дослідження 2015 року свідчать про те, що цедрол сильно приваблює вагітних самок комарів після того, як вони нагодувалися, що може бути використано для створення пасток із наживкою на цедрол.

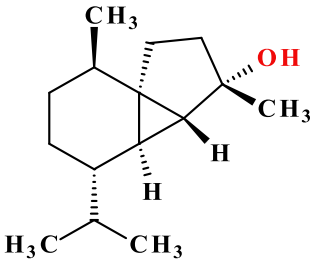
Лонгіфолен міститься переважно у висококиплячій фракції деяких соснових смол. Хімічно лонгіфолен є трициклічним сесквітерпеном. Ця молекула є хіральною, і зазвичай зустрічається в соснах та інших вищих рослинах.



Лонгіфолен

Інший енантіомер міститься в невеликих кількостях у деяких грибах. Лонгіфолен також є одним із двох найпоширеніших ароматичних компонентів чаю ***лапсанг-сушонг***, оскільки чай коптять на соснових дровах.

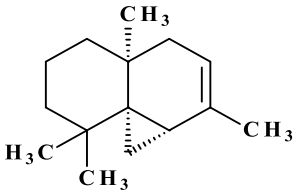
Кубебол виявлено в олії хвостатого перцю (*Piper cubeba*) та базиліку *(Ocimum basilicum*).



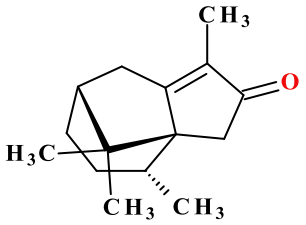
Кубебол

Він був запатентований як охолоджувач у 2001 році компанією ***Firmenich*** **(**виробник ароматизаторів). Смак кубеболу охолоджує та освіжає. Патент описує застосування кубеболу як освіжаючого агента в різних продуктах, починаючи від жувальної гумки до напоїв, зубної пасти та кондитерських виробів на основі желатину.

Туйопсен міститься в ефірній олії різних хвойних дерев, зокрема *Juniperus cedrus* і *Thujopsis dolabrata*, у яких він становить приблизно 2,2 %.



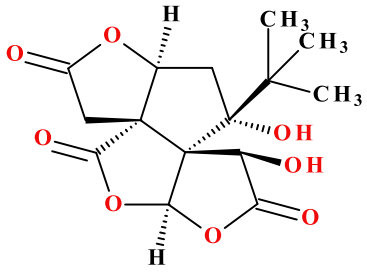
Туйопсен



Циперотундон

Циперотундон міститься в багатьох ефірних оліях, включаючи осоки *Cyperus articulatus* і *Cyperus rotundus*.

1.3.5. Тетрациклічні сесквітерпени



Білобалід

Прикладом тетрациклічного сексвітерпену може бути **білобалід**, який є основною складовою терпеноїдів, які містяться в листі гінкго (*Ginkgo biloba)*. Він також існує в незначних кількостях у коренях. Його точний шлях синтезу з фарнезилпірофосфату досі невідомий.

Білобалід важливий для створення деяких ефектів екстрактів гінкго білоба і має нейропротекторну дію.

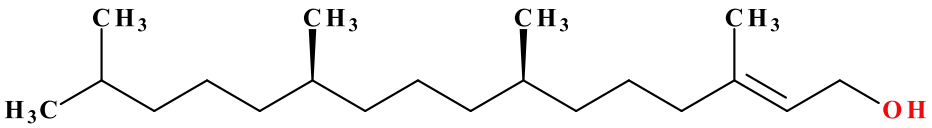
1.4. Дитерпени

Дитерпени складаються з 4 ізопренових ланок і мають загальну формулу $C_{20}H_{32}$. Вони входять до складу смол хвойних рослин, камеді, ефірних олій. Дитерпеноїдом є ретинол (вітамін А), що міститься як у рослинних, так і у тваринних організмах.

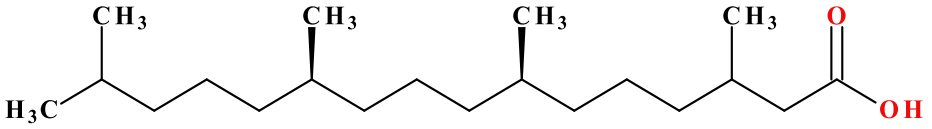
Дитерпени і дитерпеноїди за кількістю вуглецевих кілець поділяються так:

- *Ациклічні* - найбільш поширений спирт фітол, що входить до складу молекули хлорофілу, токоферолів, філлохінонів.
- *Моноциклічні* - ретинол та його похідні.
- *Біциклічні* - зокрема, виявлені в плодах вітексу священного.
- *Трициклічні* - найчастіше містяться у хвойних, зокрема, похідні абієтану (абієтинова кислота) і таксану (у різних представниках роду тисових).
- *Тетрациклічні* - зокрема, гібереліни, андромедотоксин.

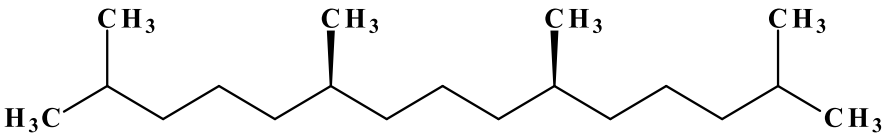
1.4.1. Ациклічні дитерпени



Фітол



Фітанова кислота



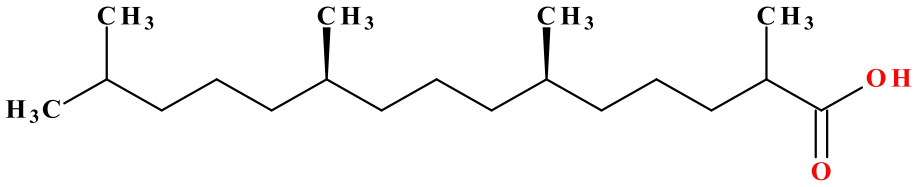
Пристан

Фітол — це ациклічний гідрогенізований дитерпеновий спирт, який можна використовувати для виробництва синтетичних форм вітаміну Е і вітаміну К1. У жуйних тварин кишкова ферментація

вивільняє фітол, складову хлорофілу, який потім перетворюється на **фітанову кислоту**, яка накопичується в жирах. У печінці акули він декорбаксилюється до **пристану**.

Фітол, ймовірно, є найпоширенішою ациклічною ізопреноїдною сполукою, присутньою в біосфері, продукти розпаду якої використовуються як біогеохімічні індикатори у водному середовищі.

Фітол використовується в косметиці, шампунях, туалетному милі і миючих засобах. Повідомляється, що деякі комахи використовують фітол та його метаболіти (наприклад, фітанову кислоту) як хімічні засоби стримування хижаків.

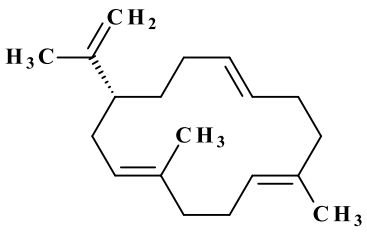


Пристанова кислота

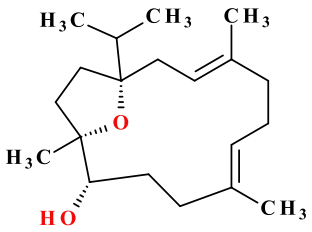
Пристанова кислота (2,6,10,14-тетраметилпентадеканова кислота) є присутньою в мікромолярних концентраціях у плазмі крові здорових людей. Вона також міститься в ліпідах прісноводних губок, крилю, дощових черв'яків, китів, жирі людського молока, бичачому жирі, та в каліфорнійській нафті. Зазвичай вона присутня у поєднанні з фітановою кислотою. Разом із фітановою кислотою пристанова кислота накопичується при кількох спадкових захворюваннях, таких як синдром Целвегера.

1.4.2. Моноциклічні дитерпени

Цембрен А (неоцембрен) є природним моноциклічним дитерпеном, виділеним з коралів роду *Nephthea*, який біосинтезуються шляхом макроциклізації геранілгеранілпірофосфату. Він є слідовим феромоном для термітів.



Цембрен А



Інцензол

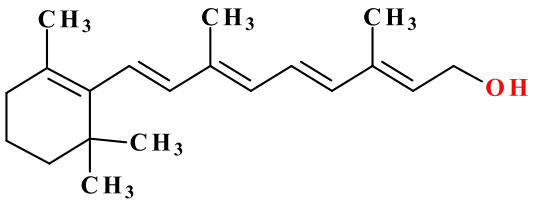
Інцензол є біомаркером для деяких рослин роду *Boswellia*. Він, разом із ацетатним естером інцензолу, є поширеним компонентом ладану, смоли, зібраної з босвелії.

Ладан використовується в археології, щоб допомогти визначити торговельні шляхи та відрізнити ладан від інших смол, які, можливо, використовували разом у пахощах та інших мазях. У 2005 році він був використаний як біомаркер для визначення складу давньоєгипетських бальзамів і мазей для муміфікації, що свідчить про його роль у вивченні історії релігії.

Раніше терапевтичні властивості ладану приписували босвелієвій кислоті, що міститься в смолі, але дослідження 2019 і 2020 років виявили, що інцензол діє як протизапальна та нейропротекторна сполука після травми голови у мишей, а також демонструє анксіолітичну, антидепресивну та седативну дію на мишей.

Інцензол також вказується як потенційний антибактеріальний засіб проти *Bacillus*.

Ретинол (вітамін А) - жиророзчинний вітамін, антиоксидант. У чистому вигляді нестабільний, зустрічається як у рослинних продуктах, так і в тваринних джерелах, тому виробляється і використовується у вигляді ретинолу ацетату і ретинолу пальмітату. Він необхідний для нормального функціонування зору, шкіри, волосся та росту кісток, нормальної роботи імунної системи тощо. Вважається, що у високих дозах має тератогенну дію.

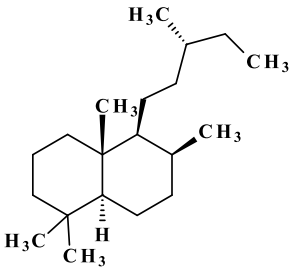


Ретинол

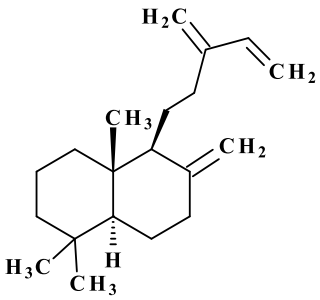
1.4.3. Біциклічні дитерпени

Біциклічні дитерпени в першу чергу представлені похідними **лабдану**, який було виділено з кам'яної троянди (*Cistus ladanifer*). **Скларен** — це дитерпен, присутній у листі гірської тотари *(Podocarpus hallii*). **Склареол**, що міститься в шавлії мускатній (*Salvia sclarea*), здатний викликати апоптоз людських лейкемічних клітин та клітин раку товстої кишки. Вважається, що склареол має

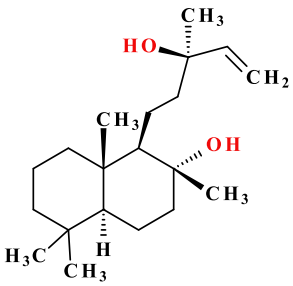
естрогеноподібну дію і ефективний при аменореї, порушеннях менструального циклу та припливах під час менопаузи.



Лабдан

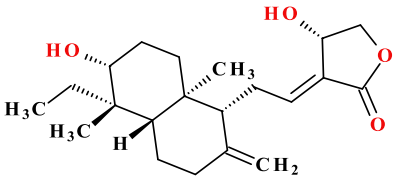


Скларен

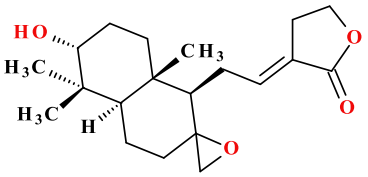


Склареол

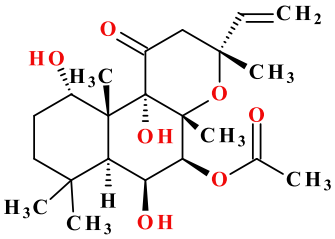
Андрографолід, виділений із стебла та листя андрографіса волотистого (*Andrographis paniculata),* який є надзвичайно гіркою речовиною. **Галанолактон** вперше виділений з імбиру. Він присутній в ацетонових екстрактах імбиру і, ймовірно, є антагоністом рецепторів 5-НТ3.



Андрографолід



Галанолактон

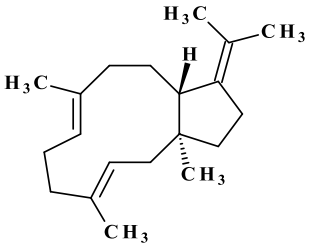


Форсколін

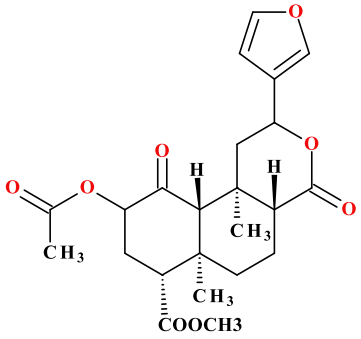
Форсколін виробляється рослиною *Coleus barbatus* (квітка блакитної шпори). Його зазвичай використовують в лабораторних дослідженнях для підвищення рівня цикло-АМФ шляхом стимуляції аденілатциклази. У людей форсколін зменшує жирову масу тіла, одночасно збільшуючи нежирову. У мишей екстракти виявляли дозозалежну токсичність для печінки, хоча очищений форсколін не виявляв токсичності для печінки. У традиційній медицині форсколін використовується для лікування серцевої недостатності.

β-Аранеозен вперше виділив у 1975 році з цвілі *Sordaria araneosa*. Цей безпрецедентний дитерпеновий каркас отримав назву «аранеозен». У 1976 році клас скелетів був перейменований на «долабеллан» через виділення кількох сполук, що містять цей каркас, знайдених у морського зайця (*Dolabella californica*). З моменту їх першого відкриття наразі відомо понад 150 долабелланів, переважно виділених із морських джерел.

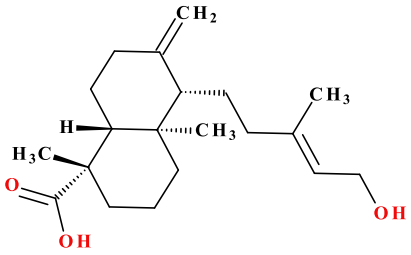
В одному із мексиканських видів шавлії (*Salvia divinorum*) було виділено галюциноген **дівінорин А**.



β-Аранеозен



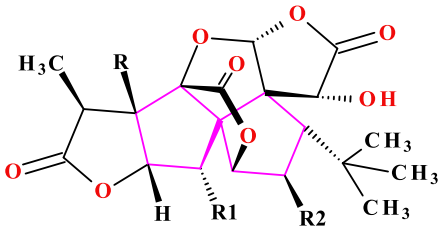
Дівінорин А



Ізокупресова кислота

Ізокупресова кислота є присутньою в хвої різних хвойних дерев. Вона викликає аборти у великої рогатої худоби.

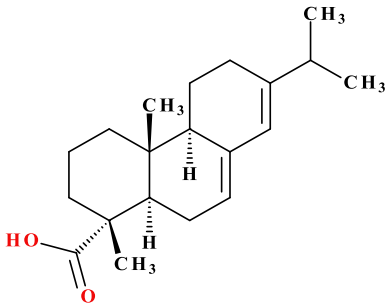
Гінкголіди є дитерпеноїдними трилактонами із шістьма п'ятичленними кільцями. Вони містять карбоциклічне кільце спіро[4,4]-нонану, тетрагідрофуранове кільце та дуже специфічну трет-бутильну групу в одному з кілець. Клас гінкголідів був вперше виділений з кореня, кори та листя дерева гінкго білоба(*Ginkgo biloba)* в 1932 році. **Гінкголід В** використовується для лікування цереброваскулярних захворювань. Дослідження довели, що гінкголід В також може лікувати мігрень у молодому віці.



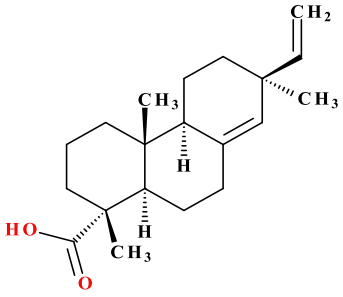
Гінкголіди	R	R1	R2
Гінкголід А	OH	H	H
Гінкголід В	OH	OH	H
Гінкголід С	OH	OH	OH
Гінкголід D	H	OH	OH

1.4.4. Трициклічні дитерпени

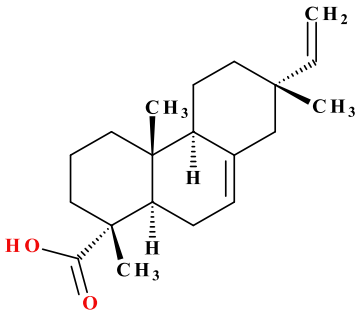
Абієтинова кислота (13-ізопропілподокарпа-7,13-дієн-15-ова кислота) – одна з основних смоляних кислот. У природі зустрічається у складі смоли хвойних, основний компонент каніфолі та бурштину. Вона використовується в лаках і милі, а також для приготування резинатів металів. Смоляні кислоти перетворюються на естерну камедь шляхом реакції з контрольованою кількістю гліцерину або інших багатоатомних спиртів. Камедь використовується у фарбах і лаках для кращого засихання.



Абієтинова кислота



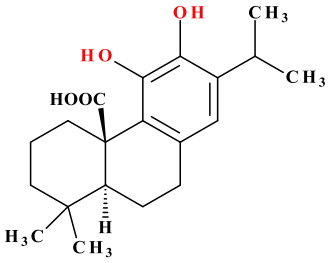
Пімарова кислота



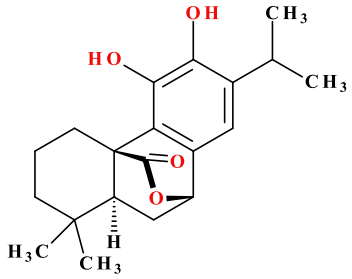
Ізопімарова кислота

Пімарова кислота - смоляна кислота , яка часто зустрічається в олійних смолах соснових дерев. ЇЇ можна отримати шляхом дегідратації абієтинової кислоти, яку вона зазвичай супроводжує в сумішах, таких як каніфоль. **Ізопімарова кислота** є токсином, який відкриває K^+-канали.

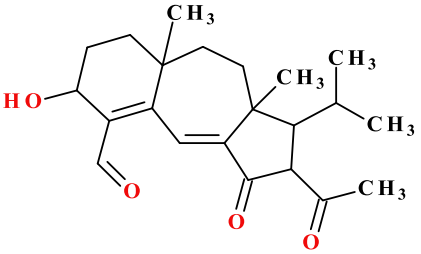
Карнозна кислота міститься в розмарині (*Rosmarinus officinalis*) і шавлії (*Salvia officinalis*). Висушені листя розмарину та шавлії містять від 1,5 до 2,5 % карнозової кислоти. Карнозна кислота та карнозол, похідне кислоти, використовуються як антиоксидантні консерванти в харчових і нехарчових продуктах, де вони позначаються як «екстракти розмарину» (Е 392).



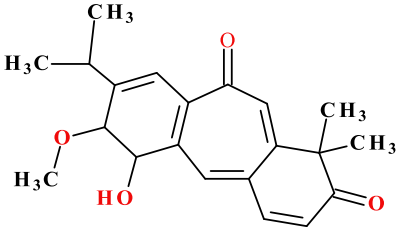
Карнозна кислота



Карнозол



Guanacastepene A



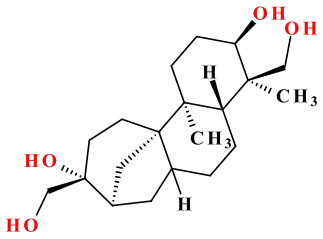
Таксамаїрин А

Guanacastepene A виявляє антибіотичну активність. Це дитерпен, який екстрагували гексаном із костариканського гриба CR115, знайденого на гілках дерева *Daphnopsis americana*. **Таксамаїрин А** є ізолятом *Taxus yunnanensis*.

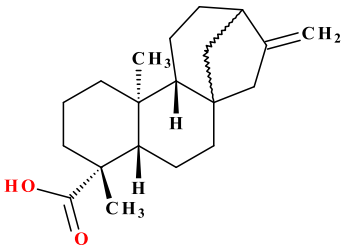
1.4.5. Тетрациклічні дитерпени

Афідіколін — тетрациклічний дитерпеновий антибіотик, виділений із гриба *Cephalosporum aphidicola*, який має противірусні та антимітотичні властивості. Афідіколін є оборотним інгібітором реплікації ядерної ДНК еукаріот. Він блокує клітинний цикл на ранній S-фазі. Природний афідіколін є вторинним метаболітом у гриба *Nigrospora oryzae*.

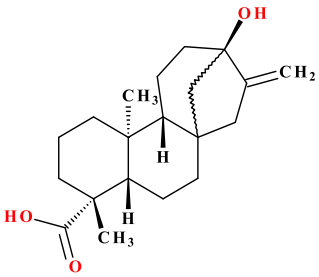
Кауренова кислота є дитерпеном, який міститься в кількох рослинах, таких як *Copaifera* (рід тропічних рослин родини *Fabaceae)*, з антибактеріальною активністю проти грампозитивних бактерій. Вона має протизапальні, антиульцерогенні, протипухлинні, антиноцицептивні, антимеланомні, антиоксидантні та антимікробні властивості. Кауренова кислота також проявляє розслаблюючу дію матки через блокаду іонів кальцію та відкриття чутливих до АТФ калієвих каналів.



Афідіколін



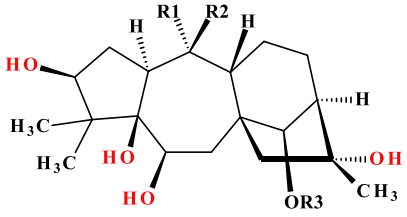
Кауренова кислота



Стевіол

Стевіол вперше виділений із стевії медової (*Stevia rebaudiana*) в 1931 році. Стевіол зустрічається в рослині у вигляді стевіолових глікозидів, солодких сполук, які знайшли широке застосування як замінники цукру.

Андромедотоксини є фітотоксинами (нейтотоксини), які присутні у вегетативних і генеративних частинах багатьох рослин сімейства Вересові (*Ericaceae*). Мед, виготовлений з нектару, що містить пилок з цих рослин також містить токсини, і його зазвичай називають «божевільним медом».

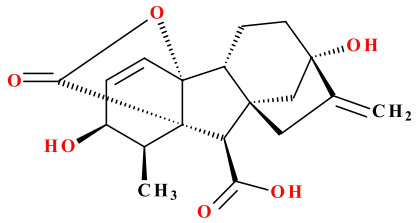


Андромедотоксин	R1	R2	R3
Андромедотоксин I	OH	CH_3	CH_3CO
Андромедотоксин II	CH_2		H
Андромедотоксин III	OH	CH_3	H
Андромедотоксин IV	CH_2		CH_3CO

Споживання рослин або будь-яких її вторинних продуктів, включаючи «божевільний мед», може спричинити рідкісну отруйну реакцію, яка називається медовою хворобою, медовою інтоксикацією або отруєнням рододендроном. Мед найчастіше виробляють і споживають у регіонах Непалу та Туреччини як рекреаційний наркотик та компонент традиційної медицини.

Пліній Старший і пізніше Страбон повідомляють про використання мешканцями околиць Чорного моря, меду, що містить значні дози андромедотоксину, проти ворожих армій (армії Ксенофонта в 401 р. до н. е. та армії Помпея у 69 р. до н. е). Наразі відомо, що в Причорномор'ї ростуть дві медоносні рослини, від яких можна отримати такий мед: Рододендрон жовтий (*Rhododendron luteum*) та Рододендрон понтійський (*Rhododendron ponticum*).

1.4.6. Пентациклічні дитерпени

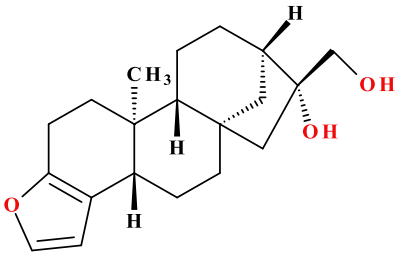


Гіберелова кислота

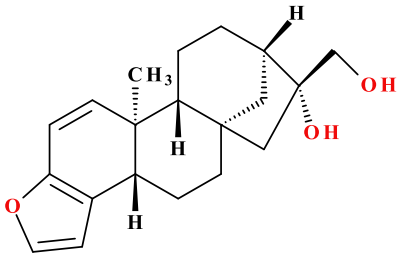
Гібереліни — це гормони рослин, які регулюють різні процеси розвитку, включаючи подовження стебла, проростання, цвітіння, розвиток квіток і старіння листя та плодів. Вважається, що селективне розведення сортів сільськогосподарських культур, які мали дефіцит синтезу гіберилінів, було одним із ключових рушійних сил «зеленої революції» в 1960-х роках, яка врятувала понад мільярд життів по всьому світу.

Типове зерно кави арабіка містить від 0,4 % до 0,7 % **кафестолу** за вагою та його гомолог **кахвеол**. Він присутній у найбільшій кількості в нефільтрованих кавових напоях, таких як кава по-французькі, кава по-турецькі або кава по-грецькі. У кавових напоях, відфільтрованих папером, таких як кава, зварена крапельним способом, він присутній лише в незначній кількості, оскільки паперовий фільтр утримує дитерпени.

Дослідження показали, що регулярне вживання вареної кави підвищує рівень холестерину в сироватці крові шляхом активації його біосинтезу, тоді як фільтрована кава — ні. Також було досліджено антиканцерогенні властивості кафестолу на щурах та нейропротекторну дію на модель хвороби Паркінсона у плодової мушки дрозофіли (*Drosophila melanogaster*).



Кафестол

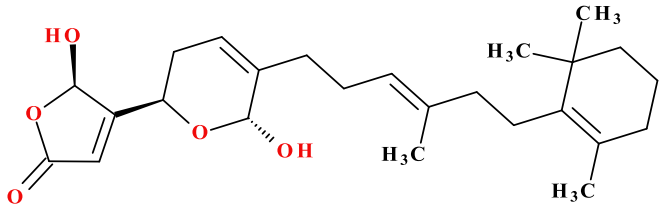


Кахвеол

1.5. Сестертерпени

Сестертерпени є невеликою групою речовин, дослідження яких припадає якраз на останні десятиліття. Дані сполуки є продуктами пентамерізації ізопрену.

Найчастіше вони зустрічаються серед морських організмів.

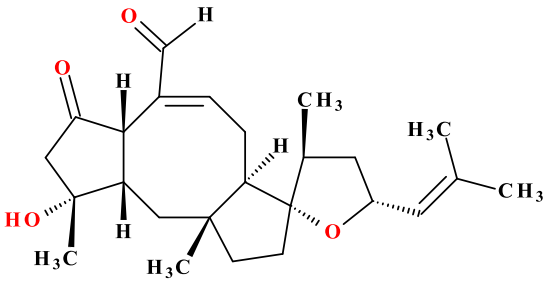


Маноалід

Маноалід є блокатором кальцієвих каналів. Він має антибіотичну, болезаспокійливу та протизапальну дію і міститься в деяких губках, включаючи вид *Luffariella variabilis,* який мешкає у Західній частині Тихого океану. Маноалід досліджено на можливість лікування раку порожнини рота та гепатиту С.

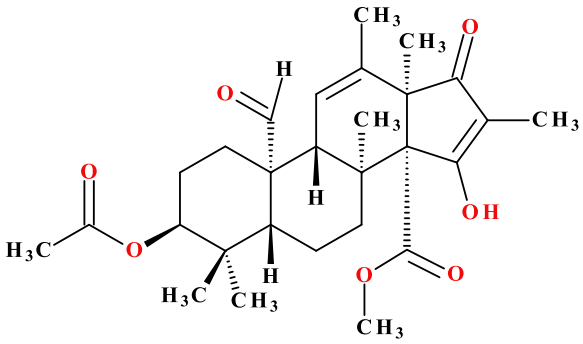
Одними з перших виділених сестертерпенів були офіоболіни, фітотоксини, які містяться в грибах *Drechleria majdis* та *Helminthosporsum orizae* (паразити злаків, які викликають кореневу гниль). Структура **офіоболіну А** включає восьмичленний цикл та тетрагідрофуранове кільце.

Андрастин А є ізолятом інгібітора фарнезилтрансферази у видів *Penicillium*, включаючи *Penicillium albocoremium* і *Penicillium roqueforti*.

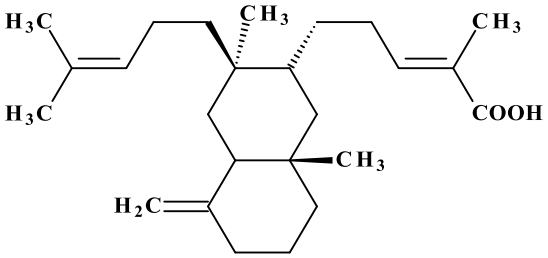


Офіоболін А

Биллсеспен А, виділений із губки *Dysidea cinerea* (яка мешкає в акваторії Червоного моря) є цитотоксичним до деяких ліній ракових клітин людини.



Андрастин А



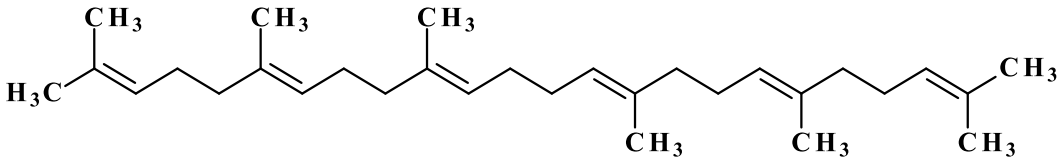
Биллсеспен А

1.6. Тритерпени

Тритерпени ($C_{30}H_{48}$) містять шість ізопренових ланок і присутні в тваринних і рослинних організмах та грибах. Тритерпени мають велике різноманіття структур. Наразі ідентифіковано близько 200 різних скелетів. Ці скелети можна розділити за кількістю присутніх кілець. Загалом домінують пентациклічні структури.

1.6.1. Ациклічні тритерпени

Сквален ($C_{30}H_{50}$) має нециклічну будову і зазвичай є безбарвною або жовтою олією. Його назва пов'язана з джерелом добування, оскільки його спочатку виділяли з жиру печінки колючої акули (*Squalus)*. Приблизно 12 % сквалену в організмі людини міститься в шкірному салі.

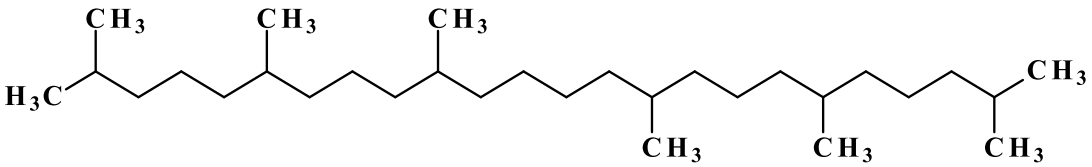


Сквален

Сквален відіграє роль у місцевому змащуванні та захисті шкіри. Більшість рослин, грибів і тварин виробляють сквален як біохімічний попередник у біосинтезі стеролів, включаючи холестерин і стероїдні гормони в організмі людини. Він також є проміжним продуктом у біосинтезі гопаноїдів у багатьох бактерій.

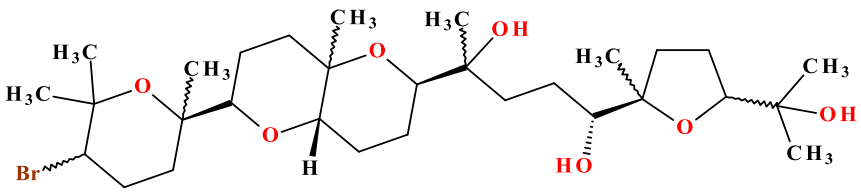
Сквален є важливим інгредієнтом деяких ад'ювантів для вакцин: ад'юванти ***Novartis*** і ***GlaxoSmithKline*** називаються відповідно MF59 і AS03.

При гідруванні сквалену отримують насичений вуглеводень славан, який застосовують для виготовлення супозиторіїв та косметичних кремів.



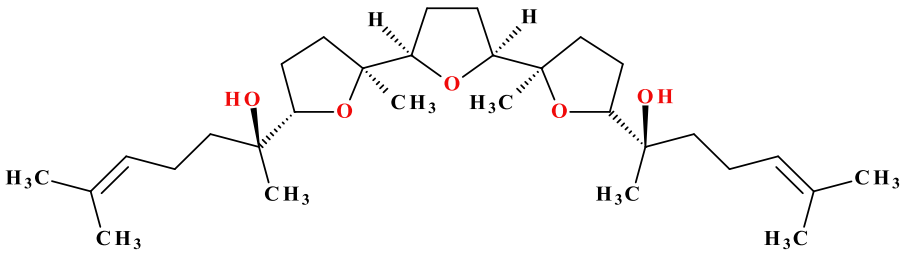
Сквалан

Деякі океанічні водорості містять галогенований ациклічний терпеноїд тірсіферол, який проявляє цитотоксичну та антибактеріальну активність. Мінімальна концентрація, при якій спостерігається цитотоксичний ефект, складає 0,0003 мг/л.



Тірсіферол

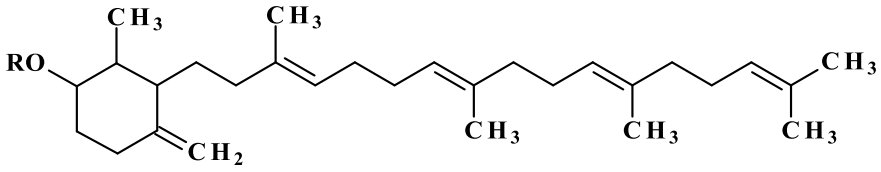
Аналогічну дію проявляє і **таурилен**, який також виділено з водоростей. Структура таурилену містить три тетрагідрофуранові кільця, що взагалі характерно для токсинів морського походження, та дві спиртові групи.



Таурилен

1.6.2. Моноциклічні тритерпени

Моноциклічним тритерпеном є ахілеол А, який виділено з *Achillea odorata.*

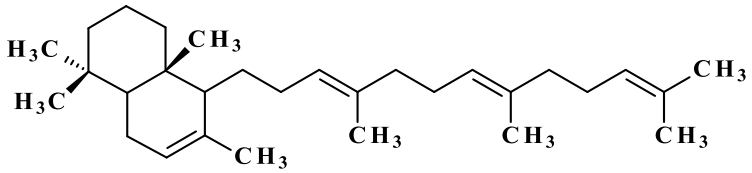


Де R= H, CH_3CO.

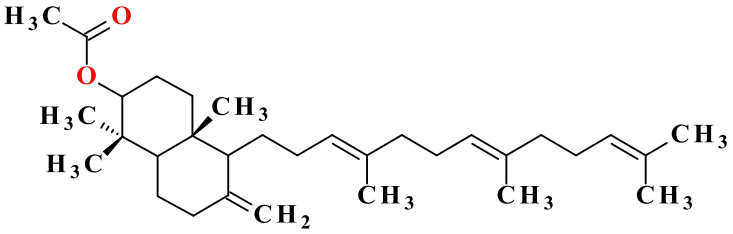
Ахілеол А

1.6.3. Біциклічні тритерпени

Біциклічні монотерпеноїди було виділено з деяких видів папороті. До них відноситься **поліпода-7,13,17,21-тетраєн** та **3-β-ацетоксіполіпода-7,13,17,21-тетраєн**.



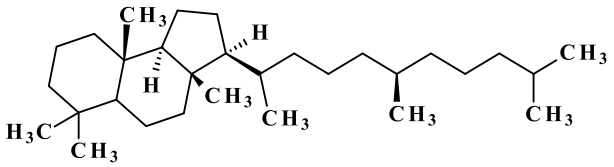
Поліпода-7,13,17,21-тетраєн



3-β-Ацетоксіполіпода-7,13,17,21-тетраєн

1.6.4. Трициклічні тритерпени

Тритерпен **малабарикан,** та його похідні, є трициклічними сполуками, знайденими в різних організмах. Своєю назвою вони завдячують дереву дощового лісу (*Ailanthus malabarica)*, з якого вони були вперше виділені в 1967 році. Пізніше похідні малабарикану були виявлені в інших організмах, переважно в морських губках, таких як *Rhabdastrella globostellata*.



Малабарикан

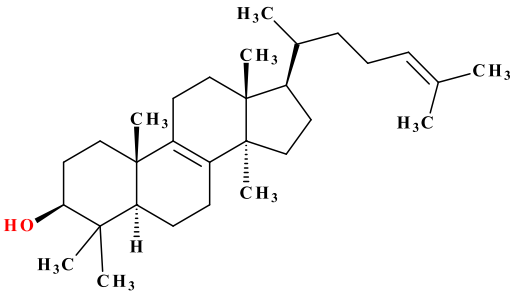
Ізомалабарикани — це малабарикани, в яких три вуглецеві кільця молекули з'єднані в конформації *транс-син-транс*, на відміну від інших малабариканів, де кільця з'єднані в конформації *транс-анти-транс*. Вони представляють особливий дослідницький інтерес, оскільки багато з них демонструють протипухлинну активність.

1.6.5. Тетрациклічні тритерпени

Ланостерол є тетрациклічним тритерпеноїдом і попередником усіх зоо- та мікостероїдів. Рослинні ж стероїди, навпаки, біосинтезуються з циклоартенолу.

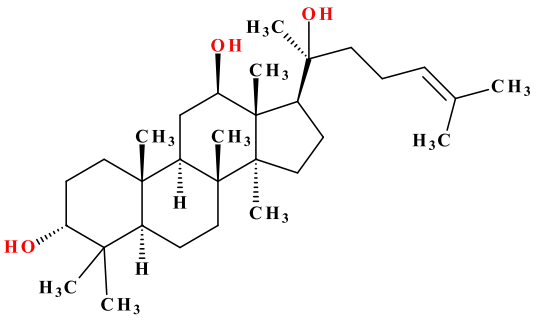
Ланостерол є основним компонентом ланоліну, жирового покриття шерсті овець. Його визначено як ключовий компонент у підтримці прозорості кришталика ока. Доклінічними дослідженнями показано, що ланостерол є потенційним засобом для профілактики катаракти. Експерименти *in vivo* на собаках показали значне зменшення катаракти протягом 6 тижнів після ін'єкції ланостеролу.

У 2018 році було показано, що ланостерол покращує прозорість у клітинах із помутнінням кришталика внаслідок старіння або фізичних факторів стресу. Подальше дослідження у 2022 році виявило позитивні результати щодо оптики кришталика мишей з катарактою.

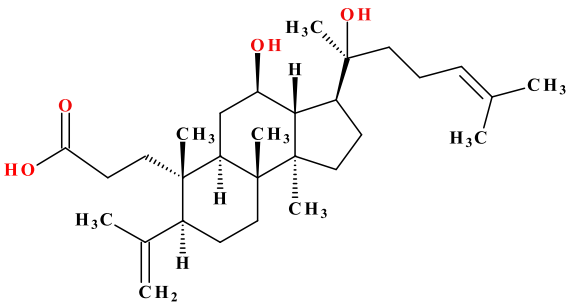


Ланостерол

Буталофолієнтріол міститься у листі берези (*Betula pendula*). **Алнустова кислота** була знайдена в жіночих суцвіттях деяких видів вільхи (*Alnus*). В її структурі один циклогексановий цикл розкритий.

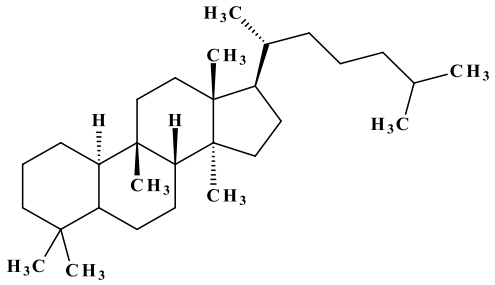


Буталофолієнтріол

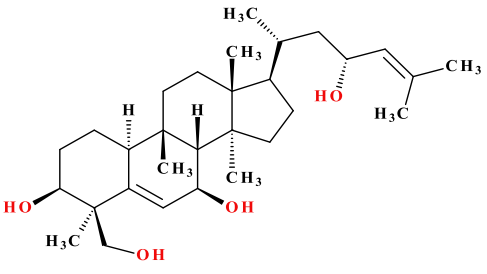


Алнустова кислота

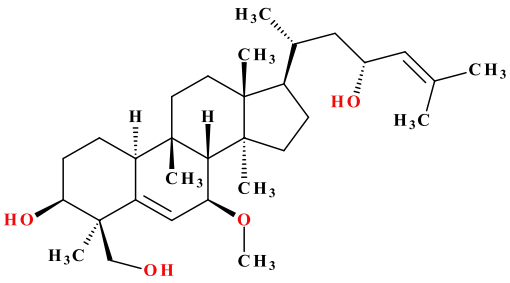
Кукурбітан є ізомером ланостану, від якого він відрізняється формальним перенесенням метильної групи з положення 10 до положення 9β у стандартній схемі нумерації стероїдів.



Кукурбітан

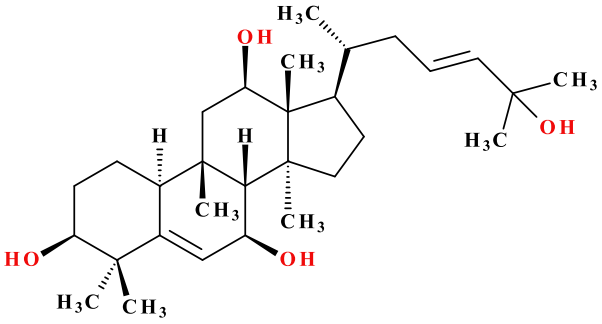


Бальзамінол А

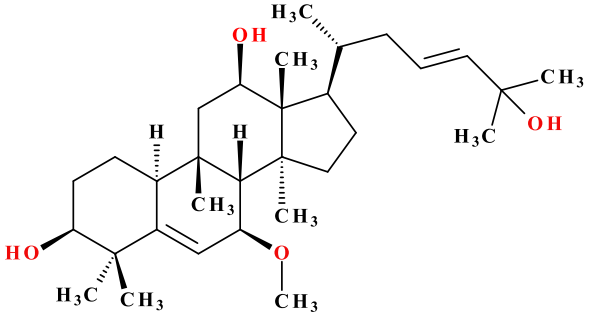


Бальзамінол В

Похідних кукурбітану дуже багато і переважна більшість їх не вивчена. Наприклад, відомо що бальзаміноли А та В проявляють цитотоксичну дію при концентрації 50 мкМ. Кукурбальзамінол В також має таку ж цитотоксичність, а його ізомер А взагалі не проявляє її.

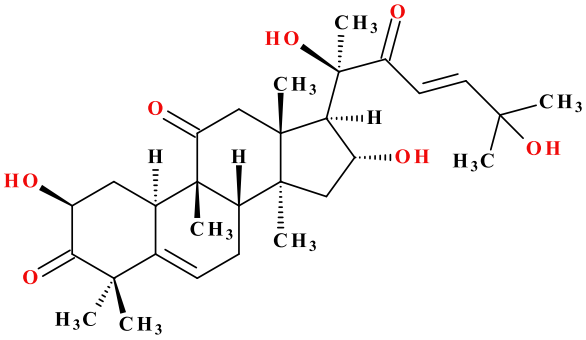


Кукурбальзамінол А

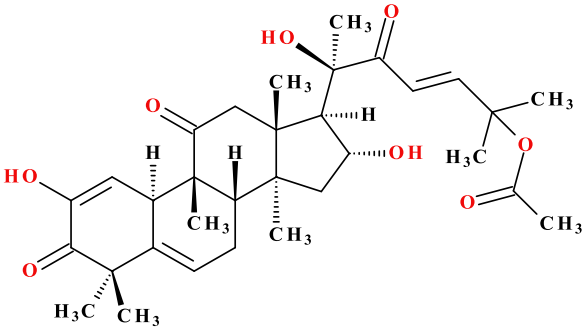


Кукурбальзамінол В

Кукурбітацин D індукує пригнічення росту, зупинку клітинного циклу та апоптоз ракових клітин ендометрію та яєчників людини.



Кукурбітацин D



Кукурбітацин E

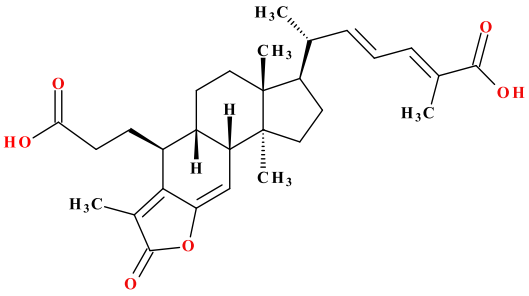
Кукурбітацин E містяться в рослинах, які входять до сімейства гарбузових (*Cucurbitaceae*), таких як гарбуз (*Cucurbita pepo*), огірки (*Cucumis sativus*), диня (*Cucumis melo; Melo sativus*) та кавун (*Citrúllus lanátus*). Він має дозозалежну протизапальну дію, пов'язану з пригніченням вироблення NO у макрофагах, не впливаючи на життєздатність цих клітин. Дослідження кукурбітацину Е як антиоксиданта показало на можливість його застосування для лікування захворювань, таких як атеросклероз, рак, хвороба Альцгеймера та діабет.

Кукурбітацин Е також має здатність інгібітора під час S до M фази мітозу клітини.

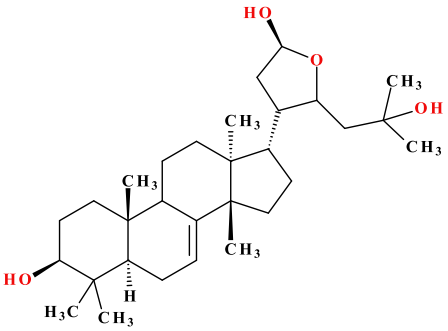
Дослідження протипухлинної активності *in vitro* показали, що кукурбітацин Е виявляє цитотоксичність до ряду ліній клітин раку людини: товстої кишки HCT-116, легенів NCI-H460, молочної залози MCF-7 і ZR-75-1 та ін.

Крім зазначених властивостей, кукурбітацин Е захищає гепатоцити від дії CCl_4 та має інсектицидну дію проти попелиці *Aphis craccivora*.

Меліандрол виконує роль захисту від сарани у *Melia azedarach M. Azadsrachta*.



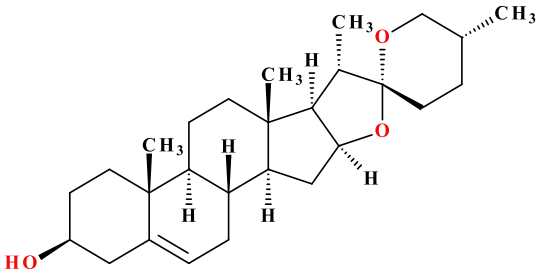
Лапідолід



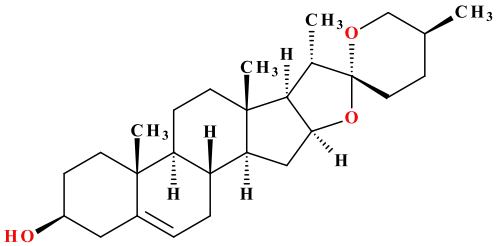
Меліандрол

Лепідолід — терпеноїд із кукурбітановим скелетом — виділений із плодових тіл гриба сироїжки (*Russula lepida*) (23 мг/7 кг).

Діосгенін є сапогеніном (аглікон сапоніну), екстрагованих з бульб дикого ямсу (*Dioscorea*). Діосгенін використовується для комерційного синтезу кортизону, прегненолону, прогестерону та інших стероїдів.



Діосгенін

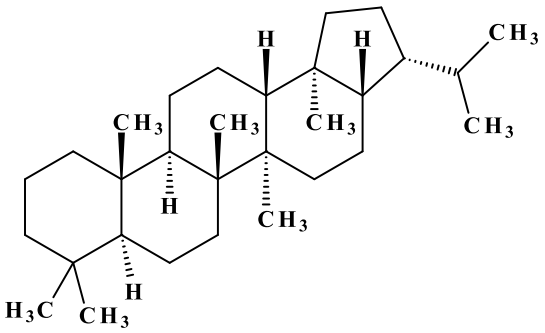


Ямогенін

Ямогенін міститься в траві гуньби сінної (*Trigonella foenum-graecum*) та інших рослинах.

1.6.6. Пентациклічні тритерпени

Гопаноїди є підкласом тритерпеноїдів, які були знайдені в плазматичних мембранах бактерій, лишайників, мохоподібних, папоротей, тропічних дерев і грибів. Однак в архей вони не зустрічаються. Гопаноїди мають стабільні поліциклічні структури, які добре зберігаються в нафтових колекторах, породах і осадах, що дозволяє інтерпретувати діагенетичні продукти цих молекул як біомаркери.



Гопан

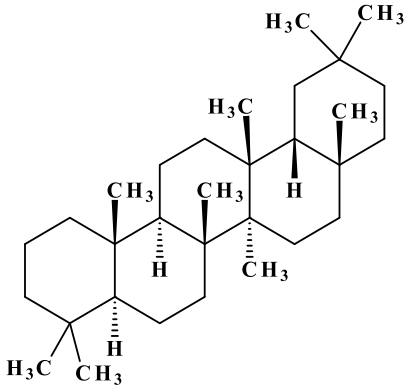
Оскільки гопаноїди змінюють властивості плазматичної мембрани в бактеріях, їх часто порівнюють зі стеринами (наприклад, холестерином), які модулюють плинність мембран і виконують інші функції в еукаріотах. Хоча гопаноїди не усувають дефіцит стеролів, вважають, що вони збільшують жорсткість мембрани та знижують їх проникність.

Гопаноїди є найпоширенішими природними сполуками на Землі, які залишаються в органічній фракції всіх відкладень, незалежно від віку, походження чи природи. Біомолекули, такі як ДНК та білки, розкладаються під час діагенезу, але поліциклічні ліпіди зберігаються в навколишньому середовищі протягом геологічних періодів завдяки їх стійкості. Тому вони є корисними біомаркерами для вивчення еволюції раннього життя на Землі. Наразі найдавніші виявлені тритерпеноїди в Австралії мають вік 1,64 млрд років. Однак аналізи молекулярного годинника показують, що найдавніші стероли, ймовірно, виникли приблизно 2,3 млрд років тому, приблизно в той самий час, що й Велика подія окислення, а синтез гопаноїдів виник ще раніше.

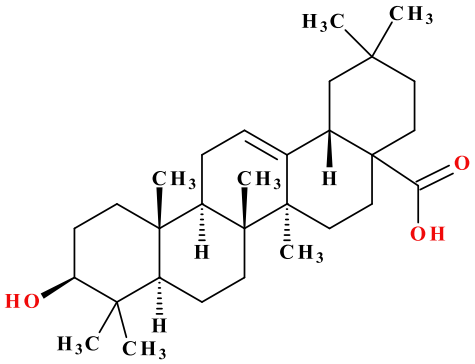
Олеанан є природним тритерпеноїдом, який зустрічається в деревних покритонасінних рослинах і тому часто використовується як індикатор цих рослин у літописі скам'янілостей.

Олеанолова кислота є природним пентациклічним тритерпеноїдом, спорідненим бетуліновій кислоті. Він широко поширений в рослинах, де існує у вигляді як вільної кислоти, так і аглікону тритерпеноїдних сапонінів.

Олеанолова кислота міститься в оливковій олії, американському горісі (*Phytolacca americana*), часнику (*Allium sativum*) та ряді інших рослин.



Олеанан



Олеанолова кислота

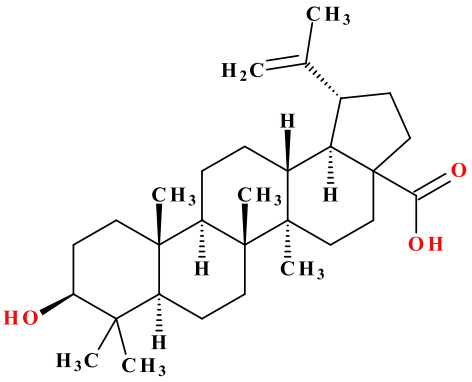
Олеанолова кислота виявляє гепатопротекторну, протипухлинну та противірусну дію. Також встановлено, що олеанолова кислота демонструє слабку анти-ВІЛ активність *in vitro*.

Дослідження 2002 року на щурах показало, що олеанолова кислота знижує якість і рухливість сперматозоїдів, викликаючи безпліддя. Після припинення впливу, самці щурів відновили фертильність і успішно запліднили самок.

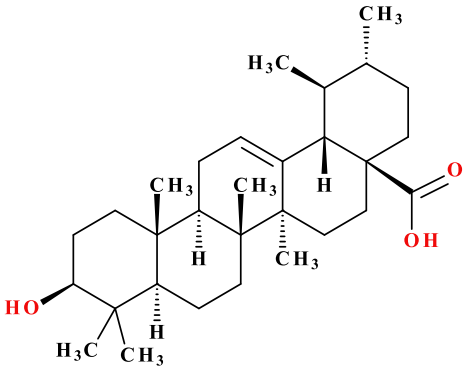
Олеанолова кислота також використовується як стандарт для порівняння інгібування гіалуронідази, еластази та матриксної металопротеїнази-1 з іншими речовинами в первинних дослідженнях (подібно до диклофенаку натрію для порівняння анальгетичної активності).

Бетулінова кислота має антиретровірусні, протималярійні та протизапальні властивості, а також нещодавно виявлений потенціал як протипухлинного засобу, який реалізується шляхом інгібування топоізомерази. Вона міститься в корі кількох видів рослин, головним чином берези білої (*Betula pubescens*).

Велика увага приділяється використанню бетулінової кислоти як антиоксидантної добавки. Креми з вмістом бетулінової кислоти допомагають боротися з високоактивними радикалами, які можуть спричинити пошкодження ДНК шкіри. Крім того, бетулінова кислота здатна протидіяти впливу УФ, що робить її важливою добавкою для сонцезахисних кремів, а також кремів для запобігання старінню.



Бетулінова кислота



Урсолова кислота

Ще в 1995 році виявлено, що бетулінова кислота є селективним інгібітором меланоми людини. Потім було продемонстровано індукцію апоптозу нейробластоми людини *in vitro* та *in vivo* в модельних системах. Також бетулінова кислота виявилась активною *in vitro* проти нейроектодермальних (нейробластома, медулобластома, саркома Юінга) і злоякісних пухлин головного мозку, карциноми яєчників у клітинах лейкемії людини HL–60. Натомість епітеліальні пухлини, такі як рак молочної залози, товстої кишки, дрібноклітинний рак легень і нирково-клітинний рак, а також клітини Т-клітинної лейкемії, абсолютно не реагували на лікування бетуліновою кислотою.

Урсолова кислота присутня в епікутикулярному воску і шкірці яблук та інших фруктів, а також у травах і спеціях, таких як розмарин і чебрець.

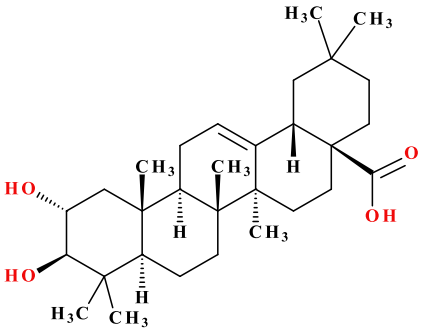
In vitro урсолова кислота пригнічує проліферацію різних типів ракових клітин і індукує апоптоз. У фізіологічних концентраціях вона індукує ериптоз (апоптоз у дефектних еритроцитах).

Було встановлено, що урсолова кислота зменшує атрофію м'язів і стимулює ріст м'язів у мишей, а також демонструє потенційну кардіопротекцію. Крім того, у мишей урсолова кислота індукує нервову регенерацію після травми сідничного нерва. У мишей з

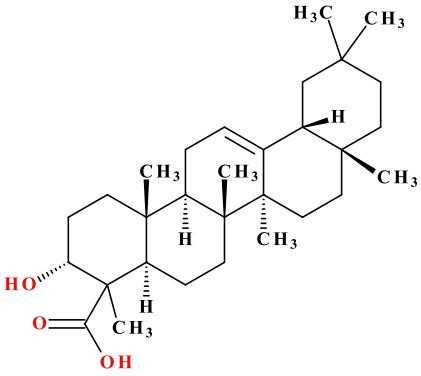
хронічним розсіяним склерозом вона зменшила подальше пошкодження нейронів і допомогла відновити захисні оболонки, що покривають нейрони.

Нещодавно було виявлено, що урсолова кислота має профілактичні властивості по відношенню до COVID-19.

Маслинова кислота була отримана з сухої оливкової олії (воск оливкової шкірки), яка є побічним продуктом екстракції оливкової олії. Дослідження *in vitro* показало, що маслинова кислота пригнічує серинові протеази, ключові ферменти, необхідні для поширення ВІЛ в організмі людини. Також в умовах *in vitro* вона проявляє антипроліферативну дію на клітини раку товстої кишки.



Маслинова кислота

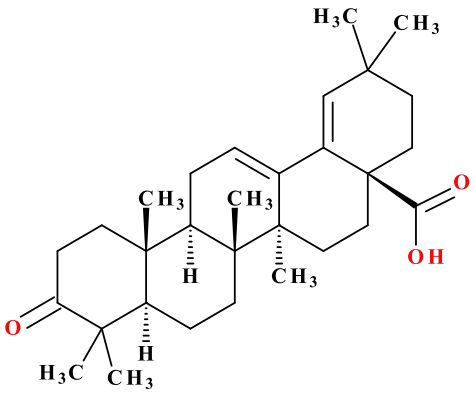


Боствелієва кислота

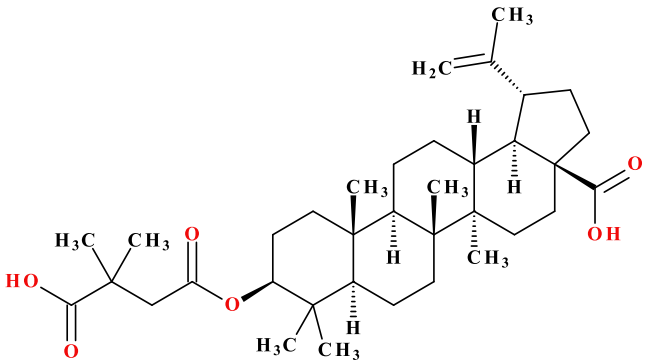
Босвелієва кислота – це серія пентациклічних терпеноїдів, які виробляються рослинами роду *Boswellia*. Як і багато інших терпенів, босвелієва кислота міститься в смолі рослини, яка їх виділяє; за оцінками, вони складають 30 % смоли *Boswellia serrata*.

β-Босвелієва кислота, кето-β-босвелієва кислота та ацетил-кето-β-босвелієва кислота (АКВА) показані для апоптозу ракових клітин, зокрема пухлин мозку та клітин, уражених лейкемією або раком товстої кишки. Ацетилбосвелієва кислота також виявляє протизапальну дію, пригнічуючи синтез лейкотрієну. Останнє дослідження показало, що низькі дози екстракту *Boswellia serrata* можуть мати гепатопротекторну дію. Вважається, що босвелієва кислота також зменшує симптоми астми.

Моронову кислоту можна отримати з *Rhus javanica* та омели білої (*Phoradendron reichenbachianum*).



Моронова кислота

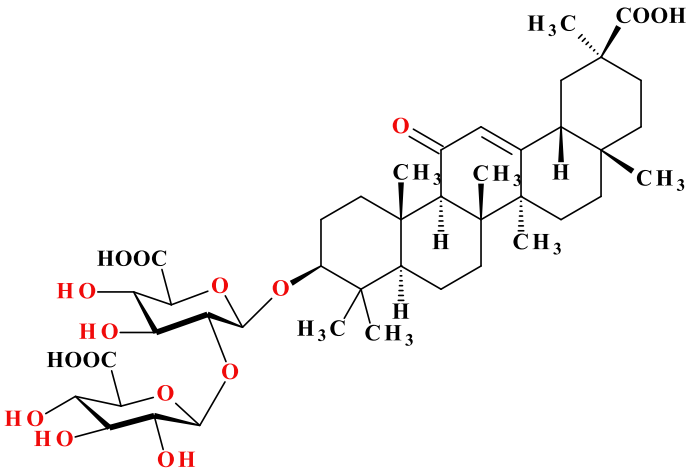


Бевірімат

Бевірімат, який є похідним спорідненого тритерпеноїду бетулінової кислоти, розробляється як препарат проти ВІЛ, але моронова кислота продемонструвала кращу противірусну дію *in vitro*, ніж бевірімат і стала новим лідером у клінічних випробуваннях проти ВІЛ та вірусу простого герпесу 1.

Гліциризин або гліциризинова кислота є головним солодким компонентом кореня солодки *(Glycyrrhiza glabra*). Це сапонін, який використовується як емульгатор і гелеутворювач в харчових продуктах і косметиці. Його агліконом є тритерпеноїд еноксолон.

Гліциризин отримують у вигляді екстракту з кореня солодки після мацерації та кип'ятіння у воді. Екстракт солодки (є у 30-50 разів солодший за сахарозу) продається у вигляді рідини, пасти або порошку, висушеного розпиленням. Він схвалений для використання у промислових харчових продуктах, напоях, цукерках, дієтичних добавках та приправах.

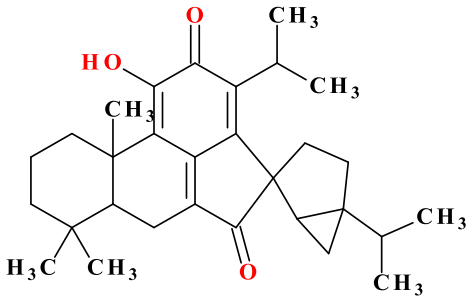


Гліциризин

Гліциризин та інші продукти з кореня солодки мають різне медичне застосування, зокрема, для лікування виразки шлунка, як

протизапальний, протигрипозний, відхаркувальний засіб, у комплексній терапії герпесу, у лікуванні бронхіальної астми та інших захворювань дихальних шляхів, вітряної віспи. Досліджено вплив гліцеризину на зниження артеріального тиску, набряків та рівня тестостерону у чоловіків. В експериментальних дослідженнях не було встановлено ембріотоксичної та тератогенної дії гліциризинової кислоти.

1.6.7. Гексациклічні тритерпени



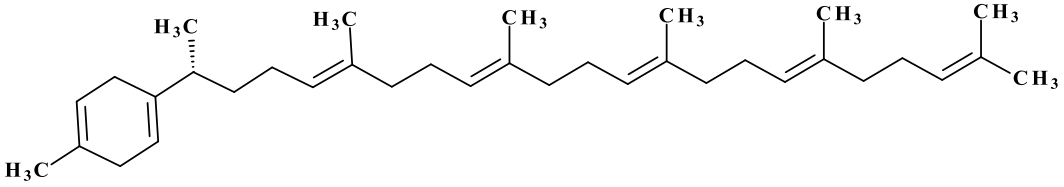
Хамецидин

Хамецидин є шестичленним тритерпеном і зустрічається лише в певному сімействі хвойних, підродини болотних кипарисів (*Taxodioideae*), зокрема, він був найбільше вивчений у таких видів: *Cryptomeria japonica*, *Glyptostrobus pensilis*, *Taxodium distichum* і *Taxodium mucronatum*. Хамецидин демонструє значну антифідантну дію (відлякування травоїдних через огиду до рослин або їх токсичність) проти личинок тютюнових совок (*Spodoptera litura)* і має антифідерний індекс (AFI) 0,44. Також хамецидин є біомаркером і його можна простежити аж до крейдяного періоду (~145,5 млн. років).

1.7. Сесквартерпени

Сесквартерпени складаються з семи ізопренових ланок і мають молекулярну формулу $C_{35}H_{56}$.

Тетрапренілкуркумен належить до класу куркуміноїдів. Його отримують з кореневища *Curcuma longa*, широко відомого як куркума. Наявність пренілових груп у тетрапренілкуркумені підвищує його біологічну активність і стабільність порівняно з іншими куркуміноїдами.



Тетрапренілкуркумен

Попередні дослідження показали багатообіцяючі результати щодо потенційної користі тетрапренілкуркумену для здоров'я людини. У нього було вивчено протизапальну активність та виявлено, що він демонструє значний інгібуючий вплив на виробництво Нітроген(I) оксиду, яке пов'язане із запаленням. При вивченні антиоксидантних властивостей було показано, що тетрапренілкуркумен демонструє потужну антиоксидантну активність, що може сприяти його потенційній ролі в профілактиці хронічних захворювань, таких як рак, серцево-судинні захворювання та нейродегенеративні розлади.

Для тетрапренілкуркумену також виявлено значну пригнічувальну дію як на грампозитивні, так і на грамнегативні бактерії, що свідчить про його потенціал як природнього антимікробного агента.

Окрім його біологічної активності, тетрапренілкуркумен також вивчався на предмет його застосування як природного барвника. Яскравий жовтий колір робить його кандидатом для застосуваня як харчового барвника, так і пігмента для фарбування текстилю.

1.8. *Тетратерпени*

Тетратерпени ($C_{40}H_{64}$) складаються з восьми ізопренових ланок і включають каротиноїдні пігменти. За будовою вони всі є полієновими спряженими системами. Каротиноїди є жовтими, помаранчевими та червоними органічними пігментами, які виробляють рослини та водорості, а також кілька бактерій і грибів. Вони надають характерний колір гарбузу, моркві, пастернаку, кукурудзі, помідорам, фламінго, лососю, омарам, креветкам і нарцисам. Понад 1100 ідентифікованих каротиноїдів можна додатково розділити на два класи – ксантофіли (які містять Оксиген) і каротини (які є суто вуглеводнями і не містять Оксигену). Загалом каротиноїди поглинають довжини хвиль від 400 до 550 нанометрів (від фіолетового до зеленого). Це призводить до того, що сполуки забарвлюються в жовтий, оранжевий або червоний колір. Каротиноїди є домінуючим пігментом осіннього забарвлення листя приблизно 15-30 % видів дерев, але багато кольорів рослин, особливо червоні та фіолетові, зумовлені поліфенолами.

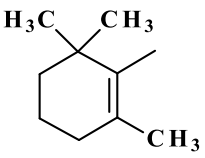
Каротиноїди відіграють дві ключові ролі в рослинах і водоростях: вони поглинають світлову енергію для фотосинтезу та забезпечують фотозахист за допомогою нефотохімічного гасіння.

Каротиноїди виконують важливі біологічні функції, відіграючи роль у антиоксидантній активності та захисті від вільних радикалів, синтезі рослинних гормонів і є структурними компонентами мембран та цінними сполуками для харчової та фармацевтичної промисловості.

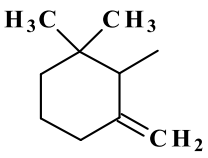
Довжина кратних спряжених систем у каротиноїдів визначає їх колір і фотофізику. Після поглинання фотона каротиноїд передає свій збуджений електрон хлорофілу для використання у фотосинтезі. Синглет-синглетне перенесення енергії є передачею нижчого енергетичного стану і використовується під час фотосинтезу. Триплет-триплетне перенесення є вищим енергетичним станом та важливим для фотозахисту. Світло створює шкідливі речовини під час фотосинтезу, причому найбільш шкідливими є активні форми кисню (АФК). Оскільки ці високоенергетичні АФК утворюються в хлорофілі, енергія передається до полієнового хвоста каротиноїду та проходить серію реакцій, під час яких електрони переміщуються між каротиноїдними зв'язками, щоб знайти найбільш збалансований (з найменшою енергією) стан для каротиноїду.

Каротиноїди убезпечують рослини від синглетного кисню, захищаючи ліпіди від пошкодження вільними радикалами, які утворюють заряджені пероксиди ліпідів та інші окислені похідні.

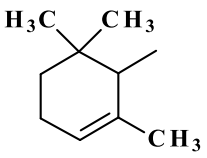
В залежності від розміщення подвійного зв'язку у кільці каротиноїдів розрізняють β-, γ- та ε-кільця. Ациклічний фрагмент позначають буквою ψ.



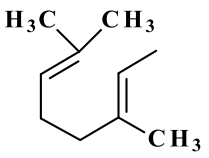
β-кільце



γ- кільце



ε-кільце

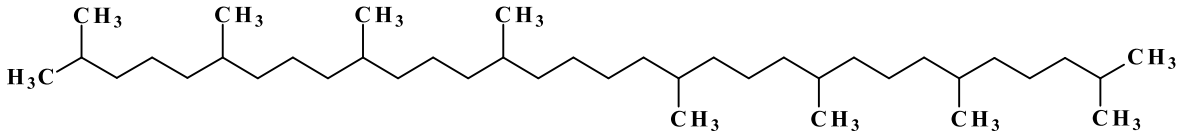


ψ-фрагмент

1.8.1. Каротини

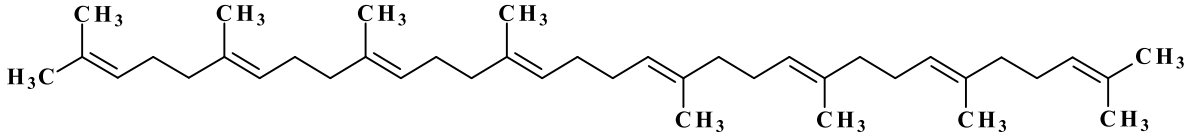
Лікопан, ізопреноїд, який є широко поширеним біомаркером. Він був ідентифікований у безкисневих озерних відкладеннях (таких як формація Мессел і родовище горючих сланців Кондор). Також був

виявлений у сучасних морських відкладеннях, включаючи Перу, Чорне море та жолоб Каріако. Однак його рідко можна знайти в сирій нафті.



Лікопан

Лікопан ще не був безпосередньо виділений з жодного біологічного організму, тому його зв'язок із метаногенними археями є наразі припущенням. Однак біосинтез було підтверджено на іншому ізопреноїдному алкані - сквалані. Спочатку не вважалося, що сквалан безпосередньо синтезується біологічним шляхом, але пізніше було встановлено, що він присутній в археях.



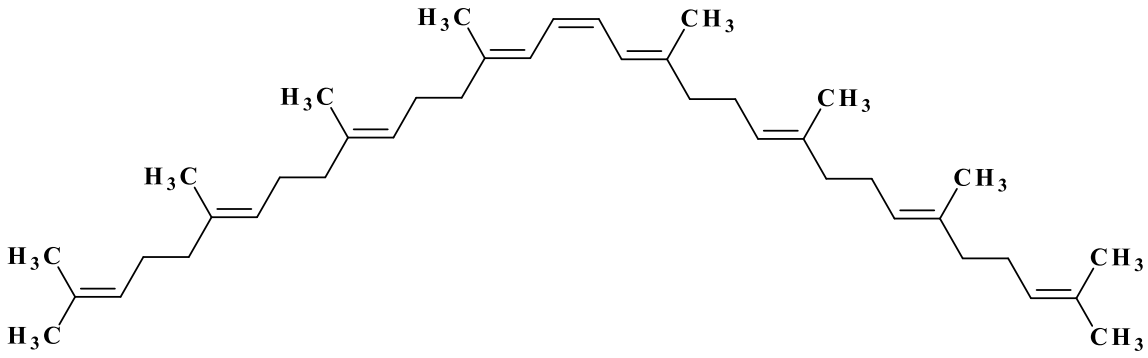
Лікоперсен

Лікоперсен — це каротиноїд, який міститься в *Corynebacterium*, *Lemna minor* і *Zea mays*. Він проявляє антиоксидантну, антимутагенну, антипроліферативну, цитотоксичну, антибактеріальну та пестицидну дію.

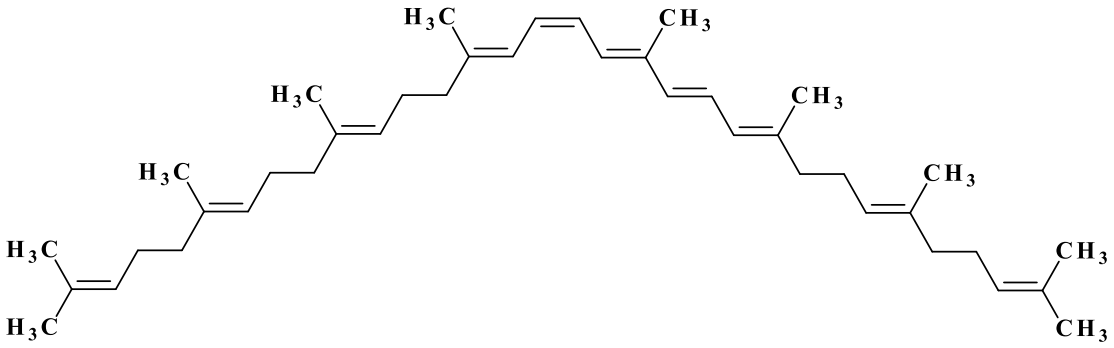
Фітоєн є проміжним продуктом в біосинтезі каротиноїдів. Його синтез є першим кроком у синтезі каротиноїдів у рослинах. Він утворюється з двох молекул геранілгеранілпірофосфату (GGPP) під дією ферменту фітоєнсинтази.

Фітоєн і фітофлуєн містяться в ряді тканин людини, включаючи печінку, легені, молочну залозу, простату, товсту кишку та шкіру. Накопичення цих каротиноїдів у шкірі може захищати шкіру кількома механізмами: поглиначи УФ-променів і як антиоксиданти та протизапальні засоби.

Аналіз деяких фруктів і овочів показав, що фітоєн і фітофлуєн містяться в більшості.



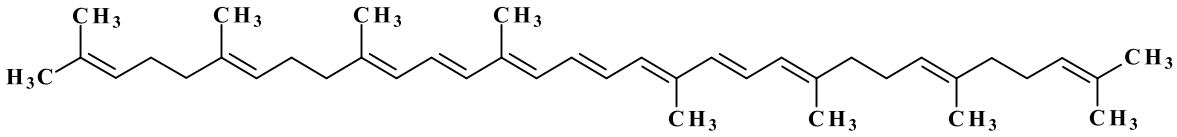
Фітоєн



Фітофлуєн

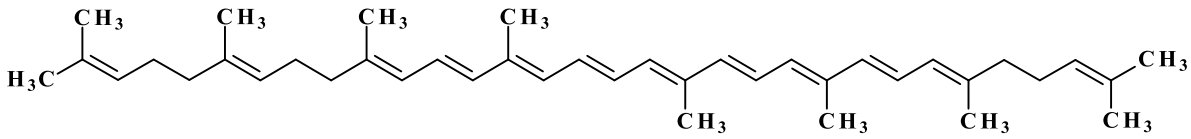
Фітофлуєн є безбарвним каротиноїдом, який міститься в томатах та інших овочах. Це другий продукт біосинтезу каротиноїдів. Він утворюється з фітоєну в реакції дегідрогенізації, що призводить до утворення п'яти спряжених подвійних зв'язків.

ζ-Каротин відрізняється від α-каротину та β-каротину ациклічною будовою і міститься в *Lonicera japonica* та *Rhodospirillum rubrum*. ζ-Каротин може бути проміжним продуктом в біосинтезі β-каротину. Реакція дегідрування перетворює ζ-каротин на лікопен, який потім може бути перетворений на β-каротин під дією β-циклази лікопену.



ζ-Каротин

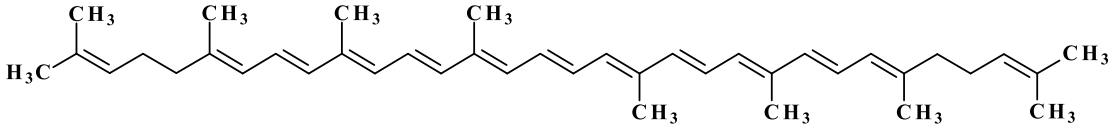
Нейроспорен, який було виділено з *Rhodopseudomonas capsulata,* є проміжним продуктом у біосинтезі лікопену та різноманітних бактеріальних каротиноїдів.



Нейроспорен

Лікопен (від новолатинського *Lycopersicum*, вид помідорів) — яскраво-червоний каротиноїдний вуглеводень, який міститься в помідорах та інших червоних фруктах і овочах (червоній моркві, кавунах, грейпфрутах і папаїї). А в полуниці та черешні він відсутній.

У рослинах, водоростях та інших фотосинтезуючих організмах лікопен є проміжною ланкою в біосинтезі багатьох каротиноїдів, включаючи β-каротин, який відповідає за жовту, оранжеву або червону пігментацію, фотосинтез і фотозахист. Одинадцять спряжених подвійних зв'язків надають лікопену темно-червоний колір.

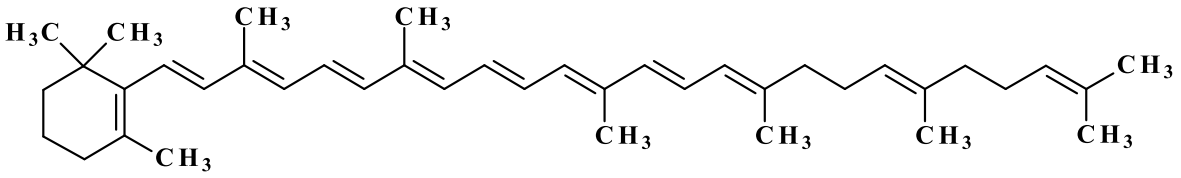


Лікопен

Він нетоксичний, але бувають випадки непереносимості або алергічної реакції на лікопен, що може спричинити діарею, нудоту, біль або спазми в животі, гази та втрату апетиту. Лікопен може збільшити ризик кровотечі, якщо його приймати з антикоагулянтами.

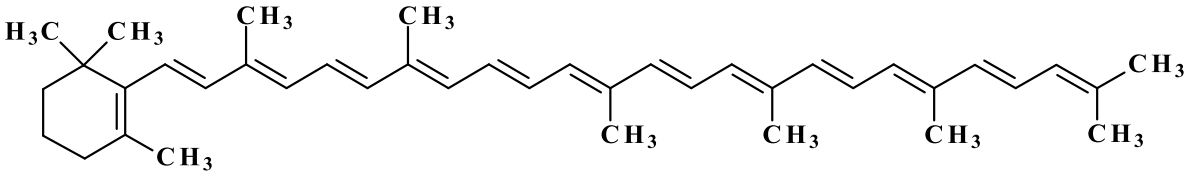
Лікопенемія — це помаранчеве забарвлення шкіри, яке спостерігається при високому споживанні лікопену. Зазвичай пігментація зникне після припинення надмірного споживання лікопену.

β-Зеакаротин використовується як барвник у харчовій і фармацевтичній промисловості. Було виявлено, що він зустрічається в невеликих кількостях у грибі *Phycomyces blakeseeanus,* коли його вирощували з дифеніламіном, сполукою, яка пригнічує синтез β-каротину.



β-Зеакаротин

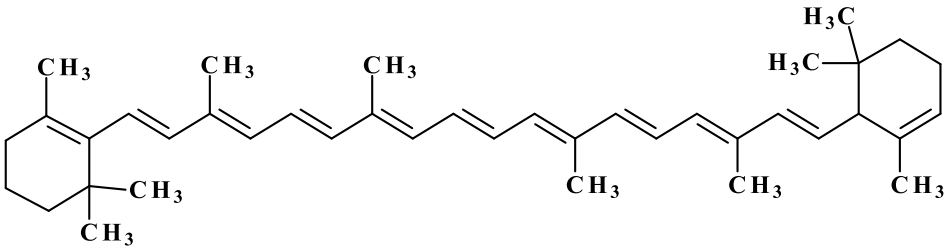
Торулен — це каротин, який синтезується червоною гороховою попелицею (*Acyrthosiphon pisum*), надаючи попелиці природного червоного кольору, який і створює камуфляж для захисту від хижаків. Рослини, гриби та мікроорганізми можуть синтезувати каротиноїди, але торулен, що виробляється гороховою попелицею, є єдиним каротиноїдом, який, як відомо, синтезується тваринами.



Торулен

α-Каротин є формою каротину з β-іононовим кільцем на одному кінці та α-іононовим кільцем на протилежному кінці молекули. Це друга за поширеністю форма каротину.

У дорослих людей середня концентрація α-каротину в сироватці крові становила 4,71 мкг/дл. У тому числі 4,22 мкг/дл серед чоловіків і 5,31 мкг/дл серед жінок.

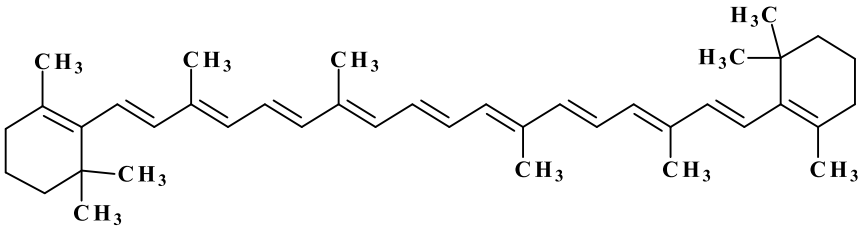


α-Каротин

Джерелами α-каротину є морква, солодка картопля, гарбуз, брокколі, зелена квасоля, зелений горошок, шпинат, салат листовий та авокадо.

β-Каротин — це червоно-помаранчевий пігмент яскравого кольору, який у великій кількості міститься в грибах, рослинах і фруктах. Серед каротинів β-каротин виділяється тим, що має β-

кільця на обох кінцях молекули. β-Каротин є найпоширенішою формою каротину в рослинах. Його також можна добути з водоростей *Dunaliella salina*.

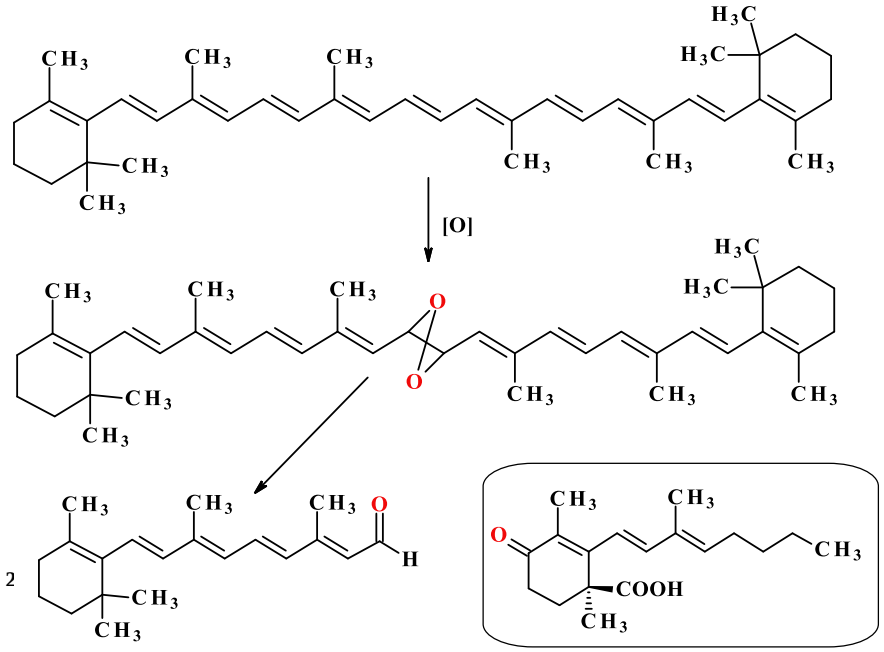


β-Каротин

β-Каротин не знижує ризик раку, включаючи рак підшлункової залози, колоректального раку, простати, молочної залози, меланоми або раку шкіри в цілому.

Високий рівень β-каротину може збільшити ризик раку легенів у курців. Результати щодо раку щитовидної залози нечіткі. В одному дослідженні, опублікованому в 1989 році, природний β-каротин зменшував передракові ураження шлунка.

Вітамін А (ретинол, ретиналь та ретиноєва кислота) є жиророзчинним вітаміном і необхідною поживною речовиною для тварин, яка синтезується з β-каротину (схема 1.15). У деяких грибах роду *Mucoralean* β-каротин є попередником синтезу триспорової кислоти (є феромоном, відповідальним за статеву диференціацію цих видів грибів).

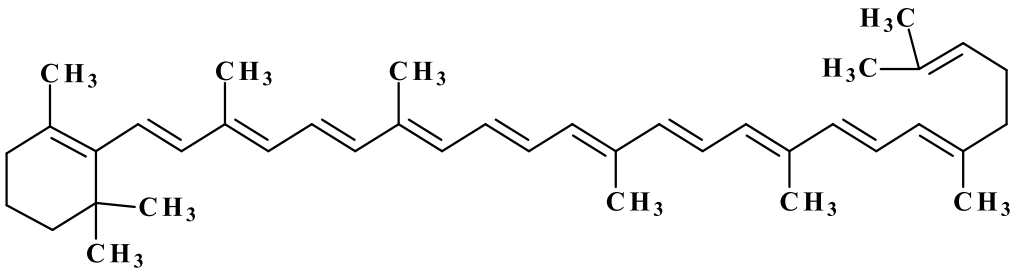


Ретиналь Триспорова кислота

Схема 1.15. Біосинтез ретиналю із β-каротину

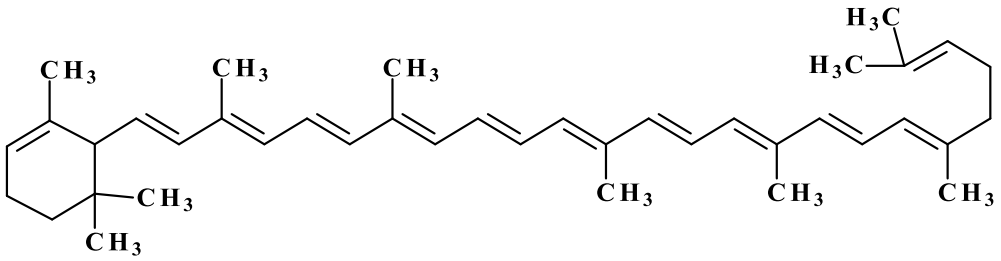
γ-Каротин є проміжним продуктом синтезу каротиноїдів у рослинах. Він утворюється в результаті циклізації лікопену лікопенциклазою.

γ-Каротин був попередньо ідентифікований як біомаркер для зелених і фіолетових сірчаних бактерій у зразку з формації Барні-Крік віком 1,640 ± 0,003 млрд. років у Північній Австралії, яка складається з морських відкладень. Це важливо для реконструкції минулих умов океану, але поки що γ-каротин потенційно ідентифіковано лише в одному виміряному зразку.

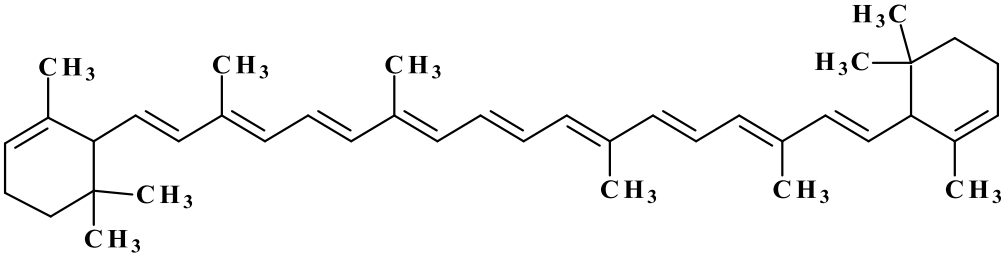


γ-Каротин

δ-Каротин, або ε,ψ-каротин, є формою каротину з ε-кільцем на одному кінці, а іншим нециклізованим, позначеним ψ. Він є проміжним продуктом синтезу в деяких фотосинтезуючих рослинах між лікопеном і α-каротином (β,ε-каротин) або ε-каротином (ε,ε-каротином).



δ-Каротин



ε-Каротин

Хлоробактан є діагенетичним продуктом ароматичного каротиноїду, який виробляється виключно зеленими сірчаними бактеріями порядку *Chlorobiales*. Він є біомаркером і спостерігається в органічній речовині ще з палеопротерозою.

Хлоробактен — моноциклічний допоміжний пігмент, який використовують зелені сірчані бактерії для захоплення електронів із довжинами хвиль у спектрі видимого світла. Він є продуктом метаболічного перетворення γ-каротину.

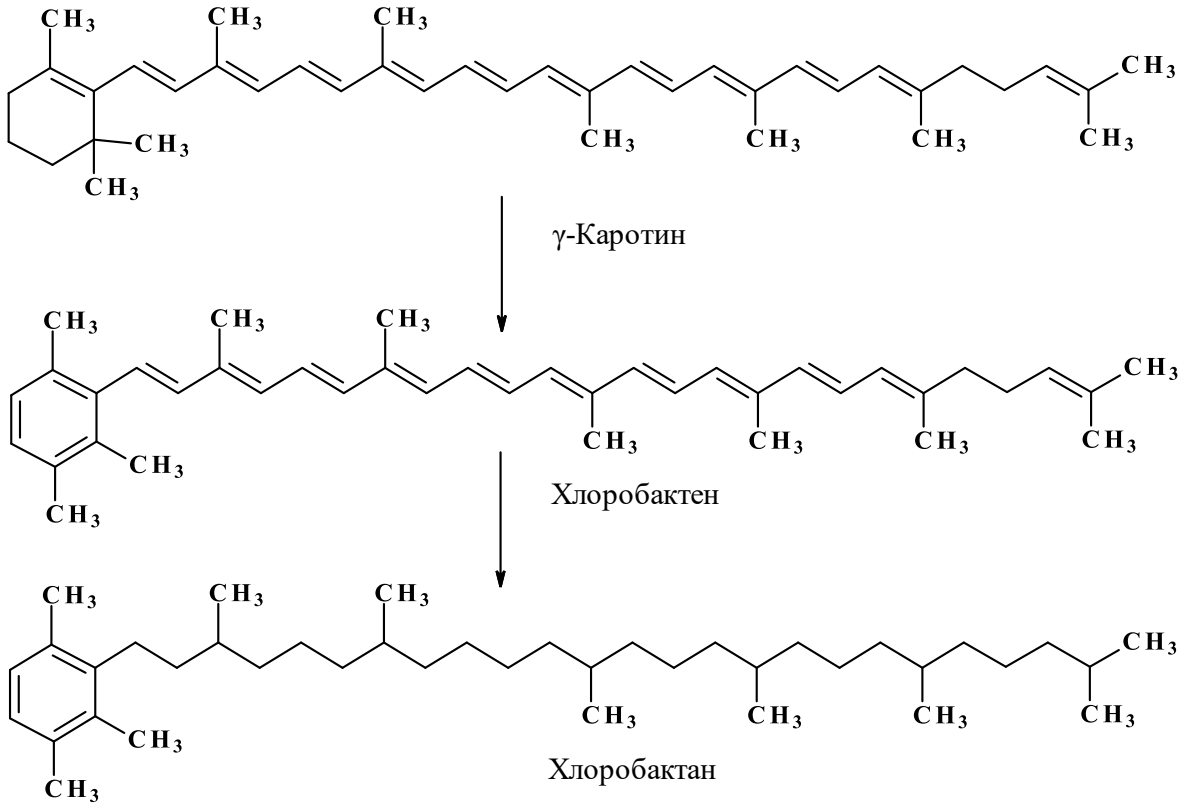
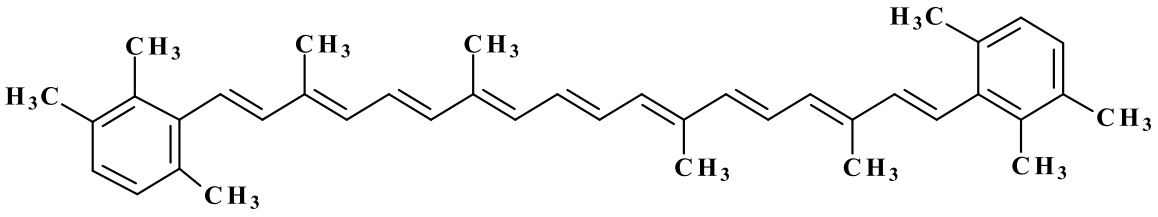


Схема 1.16. Діагенез хлоробактену в хлоробактан

Після потрапляння у відкладення діагенетичні процеси насичують вуглеводневий ланцюг, перетворюючи його на повністю насичену структуру хлорбактану (схема 1.16).



Ізоренієратен

Ізоренієратен — це каротиноїдний пігмент, що виробляється виключно представниками роду *Chlorobium* (облігатні аеробні фотоавтотрофні зелені сірчані бактерії).

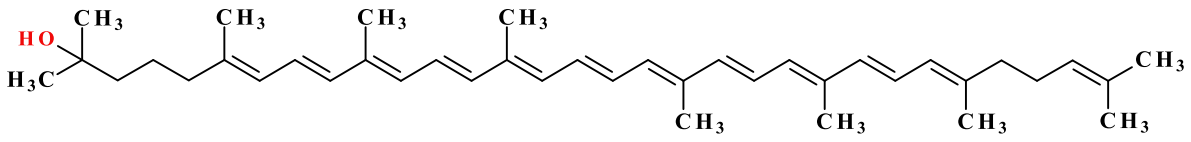
1.8.2. Ксантофіли

Ксантофіли — ще одна група тетратерпенових пігментів, широко поширених у природі. Ксантофіли та каротини схожі за структурою, але ксантофіли містять атоми Оксигену, тоді як каротини є суто вуглеводнями. Через це ксантофіли є більш полярними, ніж каротин. Каротини зазвичай мають більш помаранчевий колір, ніж ксантофіли. Атом Оксигену у ксантофілів входить до складу гідроксильних та/або епоксидних груп.

Ксантофіли зазвичай знаходяться найбільше в листі більшості зелених рослин, де вони модулюють світлову енергію і, можливо, служать нефотохімічним гасильником для боротьби з триплетним хлорофілом (збуджена форма хлорофілу), який надмірно виробляється при високому рівні освітлення під час фотосинтезу.

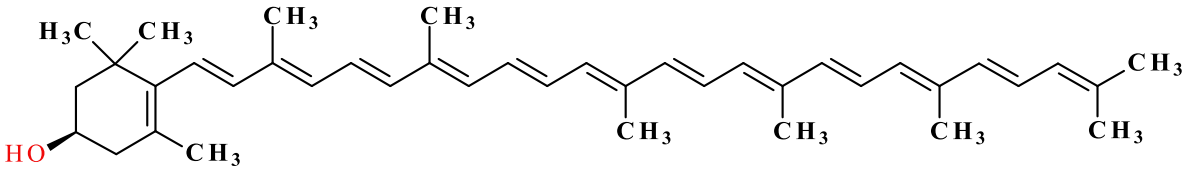
Ксантофіли, які містяться в організмах тварин, включаючи людей, отримуються з рослинних джерел у раціоні. Наприклад, жовтий колір курячих яєчних жовтків, жиру та шкіри походить від спожитих ксантофілів, головним чином лютеїну, який з цією метою додають у корм для курей.

Родопін (1,2-дигідро-ψ,ψ-каротин-1-ол) є основним каротиноїдом фототропних бактерій, таких як *Rhodomicrobium vannielii* і *Rhodopseudomonas acidophila* штам 7050.



Родопін

Рубіксантин, або **натуральний жовтий 27**, є природним ксантофіловим пігментом червоно-помаранчевого кольору, який міститься в шипшині. Як харчова добавка він використовується під номером E161d в Австралії та Новій Зеландії.

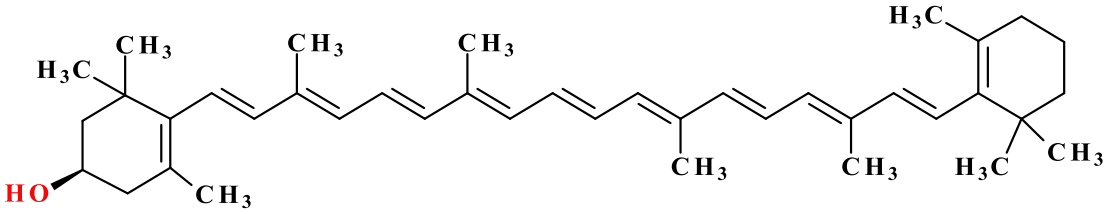


Рубіксантин

β-Криптоксантин було виділено з різних джерел, включаючи плоди рослин роду *Physalis*, апельсинову шкірку, папайю, яєчний жовток, вершкове масло, яблука та сироватку крові великої рогатої худоби. З точки зору структури, β-криптоксантин тісно пов'язаний з β-каротином (відрізняється наявністю лише гідроксильної групи). У чистому вигляді β-криптоксантин є червоною кристалічною твердою речовиною з металевим блиском.

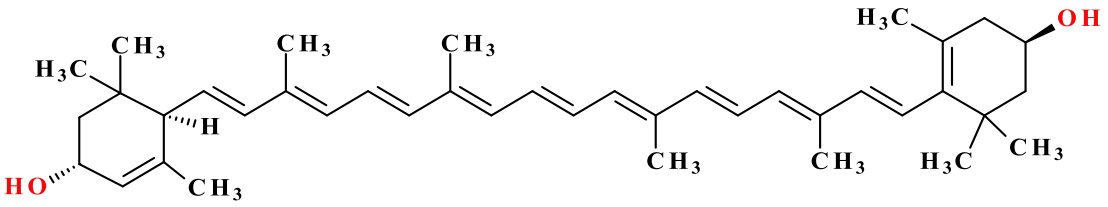
В організмі людини β-криптоксантин перетворюється на вітамін А (ретинол) і, отже, вважається провітаміном А. Як і інші каротиноїди, β-криптоксантин є антиоксидантом і може допомогти запобігти пошкодженню клітин і ДНК вільними радикалами, а також стимулювати відновлення окисного пошкодження ДНК.

Нещодавні результати свідчать про те, що β-криптоксантин потенційно може діяти як хіміопрофілактичний засіб проти раку легенів. З іншого боку, у групі дорослих пацієнтів із діагнозом злоякісна гліома, споживання β-криптоксантину від середнього до високого було пов’язано з гіршим виживанням.



β-Криптоксантин

Лютеїн (від лат. luteus, «жовтий») синтезується лише рослинами і міститься у великих кількостях у зелених листових овочах, таких як шпинат, капуста, мангольд та ін. Найбільший вміст лютеїну було зафіксовано в садовій настурції (*Tropaeolum majus*). Тварини і людина отримують лютеїн, споживаючи рослинну їжу, де він присутній у вигляді естерів жирних кислот з однією або двома жирними кислотами. Також він міститься в яєчних жовтках і тваринних жирах, але це результат кумуляції після вживання рослинної їжі.

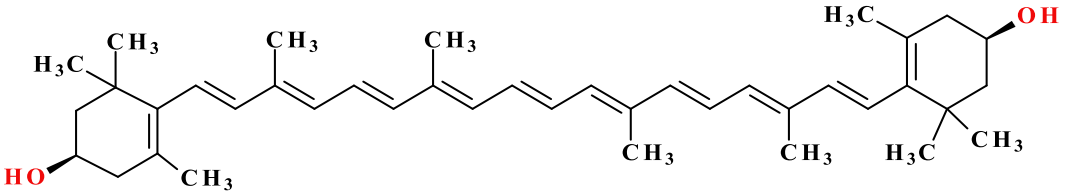


Лютеїн

У сітківці людини лютеїн поглинається з крові саме в жовту пляму, хоча його точна роль в організмі невідома.

У 2013 році дослідження вікових захворювань очей показали, що лютеїн зменшує прогресування вікової макулярної дегенерації (ВМД) на 25 відсотків. Пізніше, у 2017 році, вийшов Кокранівський огляд по 19 дослідженнях, де було зроблено висновок, що дієтичні добавки, які містять зеаксантин і лютеїн, практично не впливають на прогресування ВМД. Загалом залишається недостатньо доказів для оцінки ефективності зеаксантину чи лютеїну в лікуванні або профілактиці ранньої ВМД.

Існують попередні дані про те, що збільшення споживання лютеїну та зеаксантину знижує ризик розвитку катаракти. Споживання понад 2,4 мг лютеїну/зеаксантину щодня корелювало зі зниженням частоти помутніння кришталика.



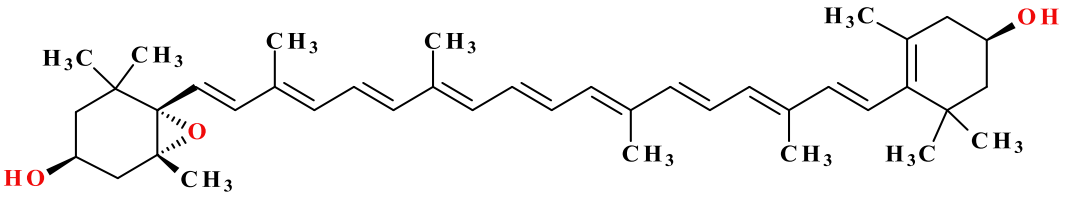
Зеаксантин

Зеаксантин є одним із найпоширеніших каротиноїдів у природі. Це пігмент, який надає паприці (виготовленій з болгарського перцю), кукурудзі, шафрану, годжі (вовчі ягоди) і багатьом іншим рослинам і мікробам характерний колір.

Зеаксантин є одним із двох основних ксантофілових каротиноїдів, які містяться в сітківці ока. Добавки зеаксантину зазвичай приймаються з припущенням, що вони підтримують здоров'я очей.

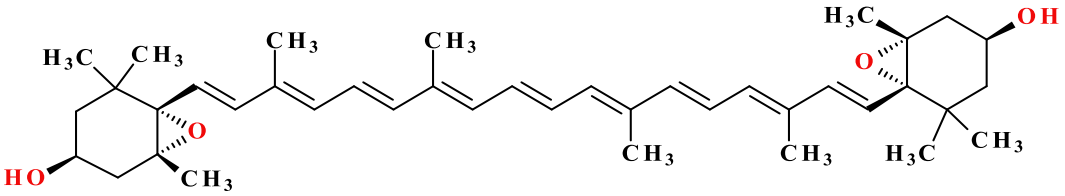
Зеаксантин матаболізується, утворюючи пікрокроцин і сафраналь, які відповідають за смак і аромат шафрану.

Антераксантин (від *ánthos*, грец. «квітка» і *xanthos*, грец. «жовтий») — яскраво-жовтий допоміжний пігмент, що міститься в багатьох фотосинтезуючих організмах. Антераксантин є як компонентом, так і продуктом клітинних механізмів фотозахисту у фотосинтезуючих зелених та червоних водоростях, евгленоїдах та рослинах.



Антераксантин

Віолаксантин — це пігмент ксантофіл оранжевого кольору, який зустрічається в різних рослинах. Він є продуктом епоксидування зеаксантину активними формами кисню (АФК).



Віолаксантин

Ксантофіловий цикл включає ферментативне видалення епоксидних груп у ксантофілів (наприклад, у віолаксантину, антераксантину чи діадиноксантину) для отримання так званих деепоксидованих ксантофілів (наприклад, діатоксантину чи зеаксантину). Ці ферментативні цикли відіграють ключову роль у стимулюванні розсіювання енергії в білках антен, що збирають світло, шляхом нефотохімічного гасіння – механізму зменшення кількості енергії, яка досягає реакційних центрів фотосинтезу. Нефотохімічне гасіння є одним із основних способів захисту. У вищих рослинах є три каротиноїдні пігменти в циклі ксантофілу: віолаксантин, антераксантин і зеаксантин. Під час легкого стресу віолаксантин відновлюється до зеаксантину через проміжний антераксантин, який відіграє пряму фотозахисну роль, діючи як антиоксидант, що захищає ліпіди та стимулює нефотохімічне гасіння в білках, що збирають світло. Це перетворення віолаксантину в зеаксантин здійснюється ферментом віолаксантиндеепоксидазою

(VDE), тоді як зворотна реакція, тобто окислення, зеаксантинепоксидазою (ZE) (схема 1.17).

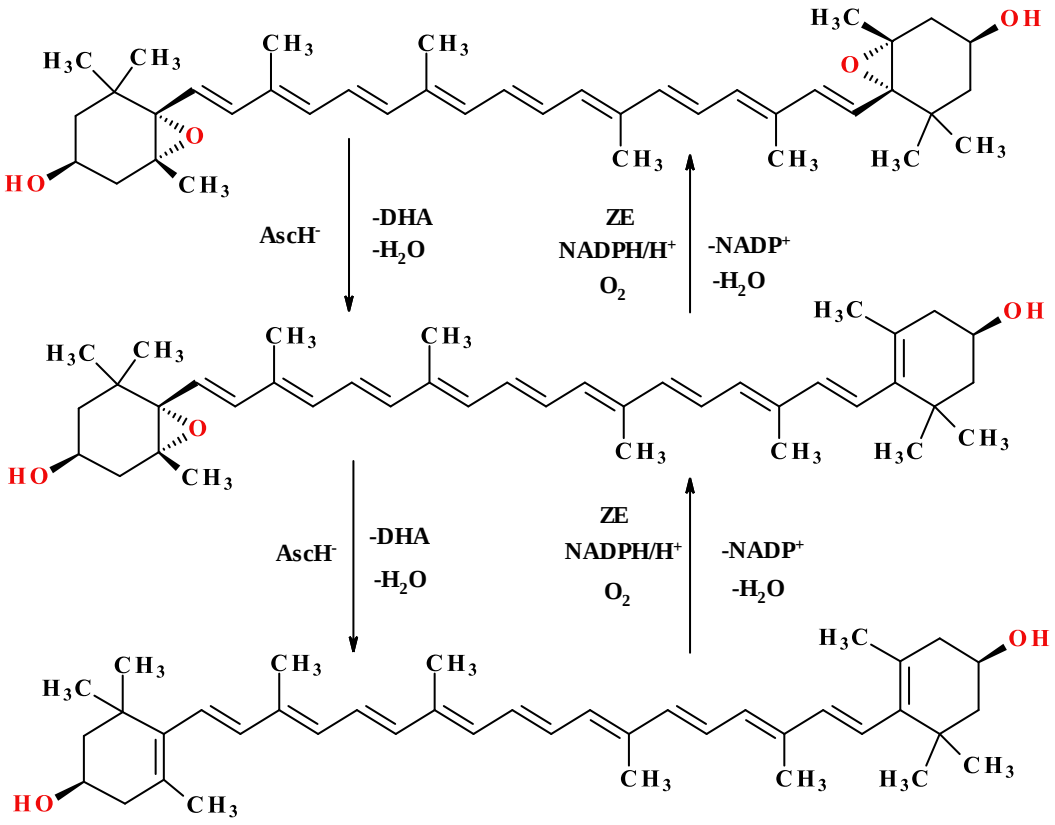
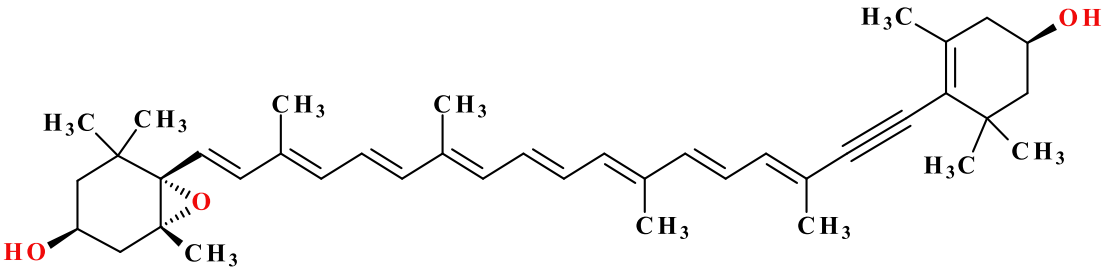


Схема1.17. Ксантофіловий цикл

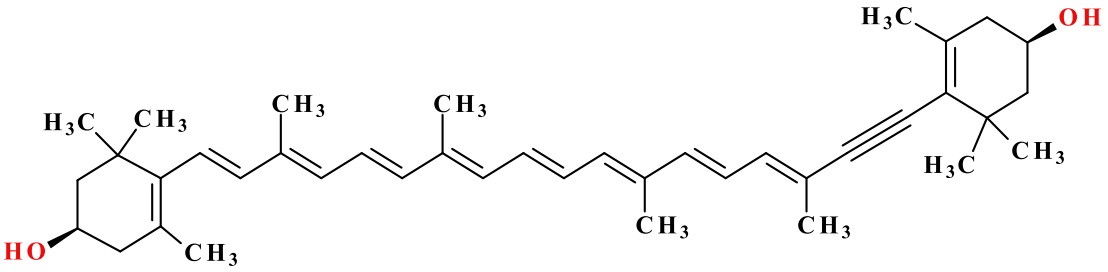
У діатомових водоростей і динофлагелят ксантофіловий цикл складається з пігменту діадиноксантину, який перетворюється на діатоксантин (діатомові водорості) або диноксантин (динофлагеляти) в умовах сильного освітлення.



Діадіноксантин

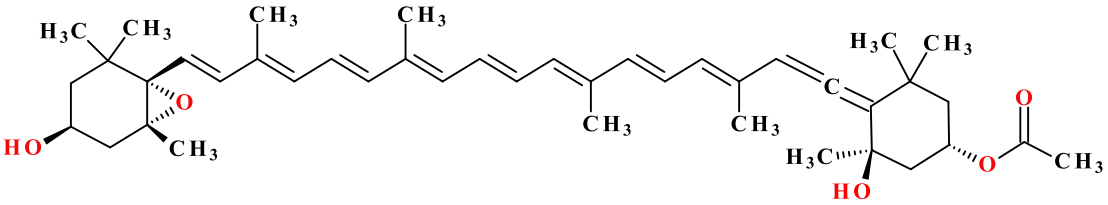
Діадіноксантин — це пігмент, що міститься у фітопланктоні. Він є попередником ксантофілів діатоксантину і диноксантину. Міститься в діатомових водоростях разом з іншими каротиноїдами,

такими як фукоксантин і β-каротин. Це неактивний попередник діатоксантину, який є розсіювачем активної енергії.



Діатоксантин

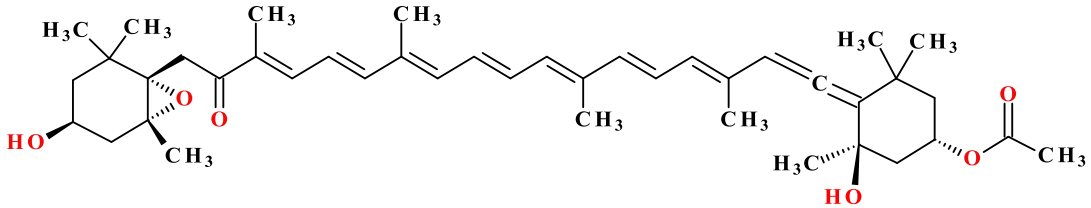
Диноксантин — це ксантофіл, що міститься в динофлагелятах (*Dinoflagellata*) і є потенційним антиоксидантом, що захищає динофлагеляти від активних форм кисню.



Діатоксантин

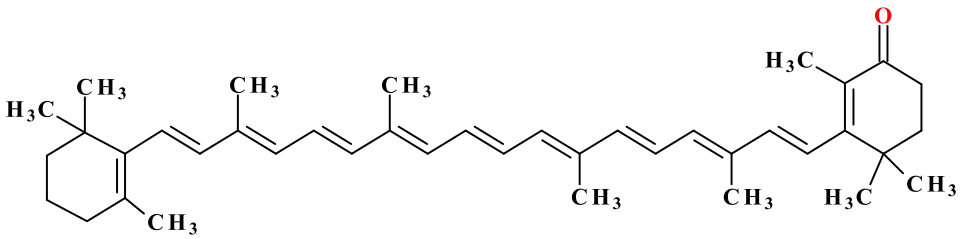
Фукоксантин присутній у бурих морських та діатомових водоростях і вперше був виділений з *Fucus*, *Dictyota* та *Laminaria* у 1914 році. Зазвичай діатомові водорості містять у 4 рази більше фукоксантину, ніж морські, що робить їх промисловим джерелом фукоксантину.

Було показано, що фукоксантин індукує зупинку клітинного циклу G1 і апоптоз у різних лініях ракових клітин і ріст пухлини на тваринних моделях раку. Фукоксантин також знижує вагу, покращує ліпідний профіль крові та знижує резистентність до інсуліну на моделях ожиріння у тварин. У доклінічних оцінках фукоксантин продемонстрував здатність помітно пригнічувати ріст *Mycobacterium tuberculosis*.



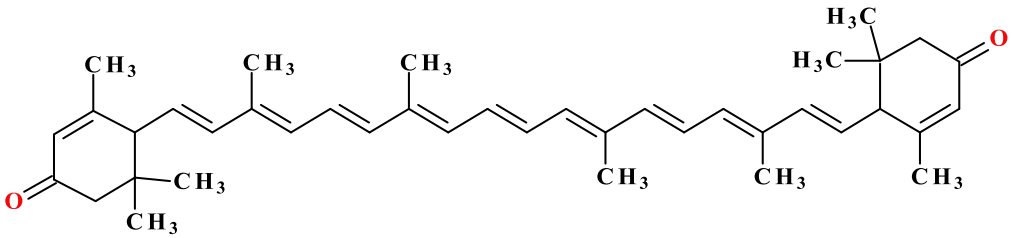
Фукоксантин

Ехіненон міститься в деяких ціанобактеріях і синтезується з β-каротину за допомогою ферменту β-каротинкетолази. Нещодавно його було виділено з морських їжаків (*Echinus esculentus*).



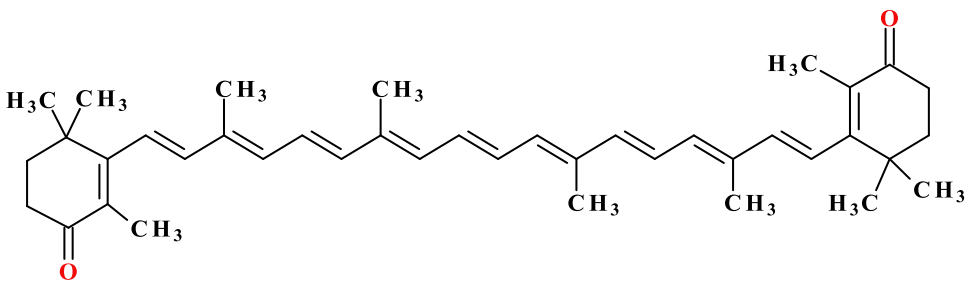
Ехінонон

Родоксантин — це пігмент фіолетового кольору, який міститься в невеликих кількостях у різноманітних рослинах, включаючи тис звичайний (*Taxus baccata*). Він також міститься в пір'ї деяких птахів. Ймовірно, родоксантин утворюється із ε-каротину.



Родоксантин

Кантаксантин є кето-каротиноїдним пігментом, широко поширеним у природі. Вперше його було виділено з їстівних грибів. Також він був знайдений у зелених водоростях, бактеріях, ракоподібних. Кантаксантин має здатність до біоакумулювання в таких рибах, як короп, золотиста кефаль, морський дорада та губан. Він не міститься в дикому атлантичному лососі, але є другорядним каротиноїдом у тихоокеанському лососі.



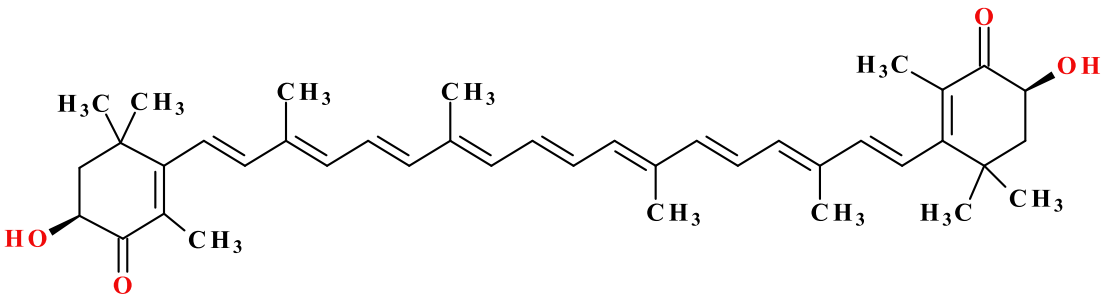
Кантаксантин

Часто як барвник його використовують для форелі, вирощеної на фермах та в комбінації з астаксантином в кормах для лосося. Ліміт Європейського Союзу становить 80 мг/кг кормів, 8 мг/кг у комбікормі для курей-несучок і 25 мг/кг у комбікормі для іншої птиці та лососевих.

При попаданні в організм людини з метою імітації засмаги його накопичення надає шкірі золотисто-оранжевий відтінок.

Таблетки для засмаги, які містять кантаксантин, пов'язують із захворюванням очей, яке називається кантаксантиновою ретинопатією, тобто утворенням жовтих відкладень на сітківці ока. Також в деяких роботах повідомлялося, що кантаксантин може спричиняти ураження печінки.

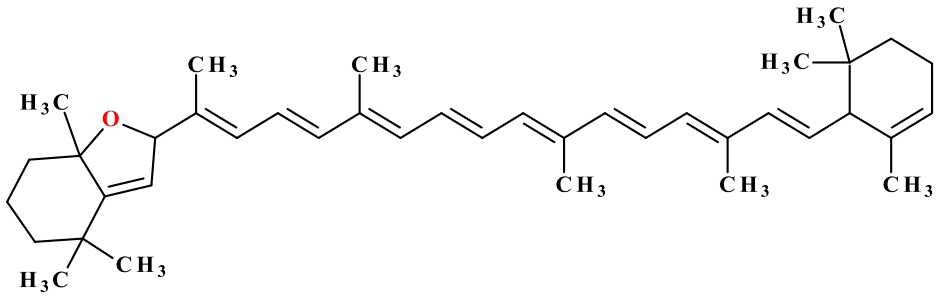
Астаксантин є метаболітом зеаксантину та кантаксантину, що містить в циклогексенових фрагментах гідроксильні та кетонові функціональні групи. Він виробляється природним шляхом у прісноводній мікроводорості *Haematococcus pluvialis* та дріжджовому грибі *Xanthophyllomyces dendrorhous* (також відомому як *Phaffia rhodozyma*). Коли водорості відчувають стрес через брак поживних речовин, підвищену солоність або надмірне сонячне освітлення, вони виробляють астаксантин. Тварини, які харчуються водоростями, такі як лосось, червона форель, червоний морський лящ, фламінго та ракоподібні (креветки, криль, краби, омари та раки), згодом отримують червоно-помаранчеву пігментацію.



Астаксантин

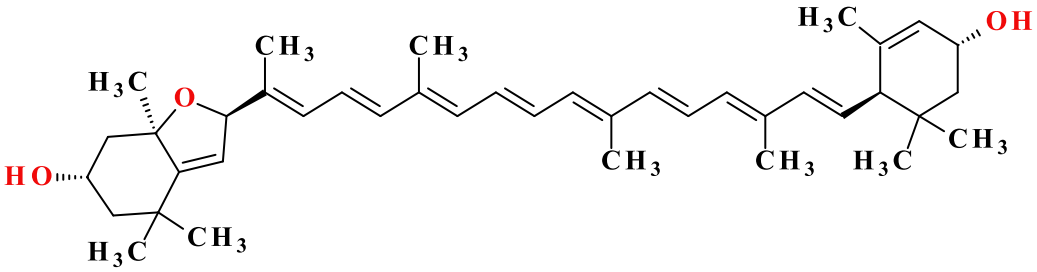
Управління з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США схвалило астаксантин як харчовий барвник для використання в кормах для тварин і риб. Європейське агентство з безпеки харчових продуктів встановило прийнятну добову норму споживання 0,2 мг на кг маси тіла, станом на 2019 рік.

Мутатохром (5,8-епокси-β-каротин) є каротиноїдом у капелюшку *Suillellus luridus* (раніше *Boletus luridus*), широко відомий як підберезник.



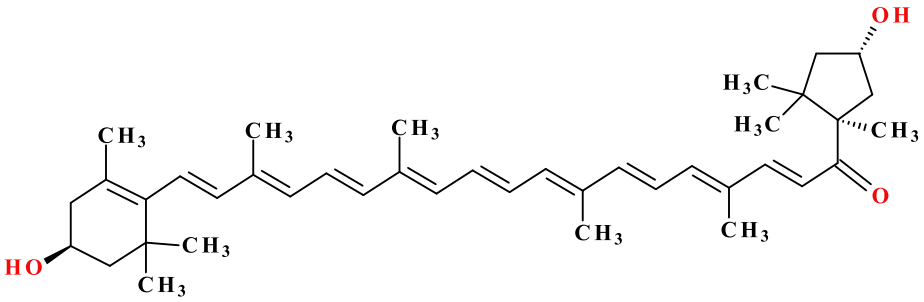
Мутатохром

Флавоксантин — природний пігмент золотисто-жовтого кольору, який у невеликих кількостях міститься в різних рослинах. Він внесений до списку харчових добавок 161a в Австралії та Новій Зеландії, де дозволено використовувати його як інгредієнт харчових продуктів.



Флавоксантин

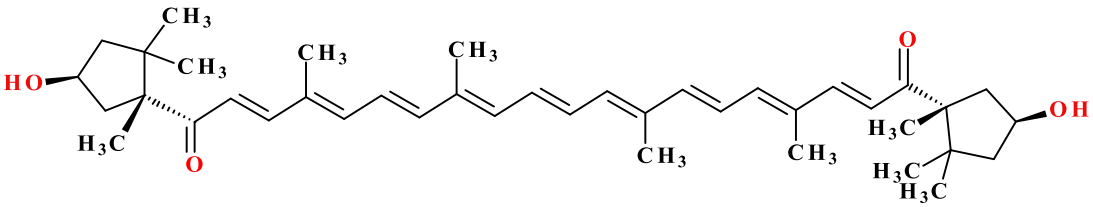
Капсантин є основним каротиноїдом рослин роду *Capsicum*, у тому числі червоного болгарського перцю, перцю чилі,каєнського перцю та компонентом олеорезину паприки. Капсантин також міститься в деяких видах лілій.



Капсантин

Серед інших каротиноїдів капсантин вважається найбільшим антиоксидантом завдяки наявності одинадцяти спряжених подвійних зв'язків, спряженої кетогрупи та циклопентанового кільця. Нещодавні дослідження показали його унікальну здатність підтримувати внутрішньоочний тиск у межах норми.

Капсорубін також міститься в червоному болгарському перці та є компонентом олеорезину паприки. Наразі є недостатньо даних про його біологічну роль, але він повинен мати значні антиоксидантні властивості.

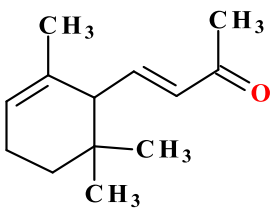


Капсорубін

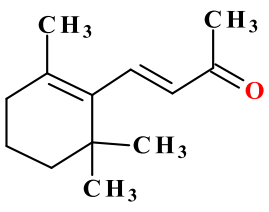
1.8.3. Апокаротиноїди

Апокаротиноїди утворюються з каротиноїдів шляхом окисного розщеплення, що каталізується каротиноїдними оксигеназами. Приклади включають вітамери вітаміну А (ретиналь, ретиноєву кислоту та ретинол) і рослинний гормон – абсцизова кислота.

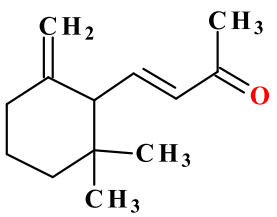
Іонони — це серія тісно пов'язаних сполук, відомих як «трояндові кетони», до якої також входять дамаскон та дамасценон. Вони містяться в різноманітних ефірних оліях, у тому числі в трояндовій. β-Іонон, незважаючи на відносно низьку концентрацію, вносить значний внесок в аромат троянд. Комбінація α-іонону та β-іонону характерна для запаху фіалок і використовується з іншими компонентами в парфумерії та ароматизаторах для відтворення їх запаху.



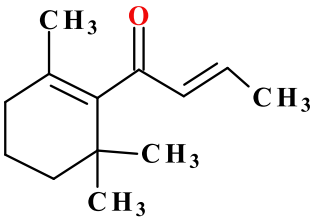
α-Іонон



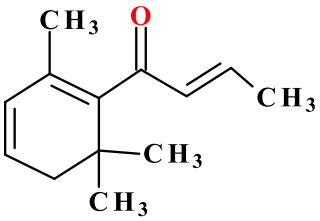
β-Іонон



γ-Іонон

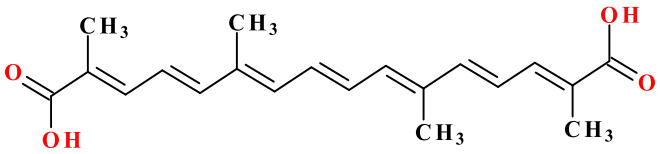


Дамаскон



Дамасценон

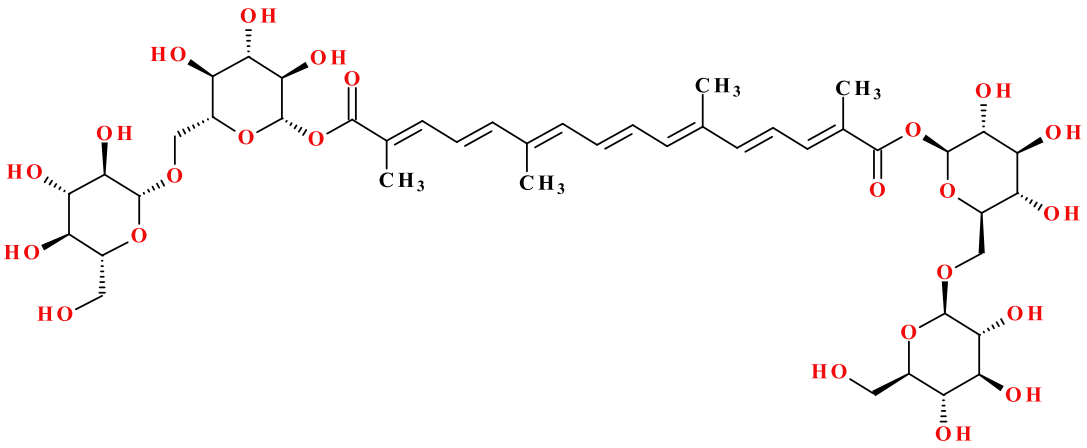
Кроцетин є дикарбоновою кислотою, яка міститься в квітці крокусу (*Crocus*) та плодах гарденії жасміноподібної (*Gardenia jasminoides)*, які є основним джерелом його добування. Він також відомий як кроцетова кислота (цегляно-червоні кристали з температурою плавлення 285°C).



Кроцетин

Кроцетин входить до складу кроцину, сполуки, що відповідає за колір шафрану.

Дослідження 2009 року за участю 14 осіб показало, що пероральний прийом кроцетину може зменшити наслідки фізичної втоми у здорових чоловіків.



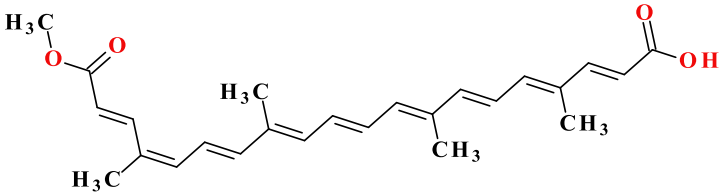
Кроцин

Пілотне дослідження 2010 року вивчало вплив кроцетину на сон. Клінічне випробування включало подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, перехресне дослідження за участі 21 здорового дорослого чоловіка з легкими скаргами на сон. Було зроблено

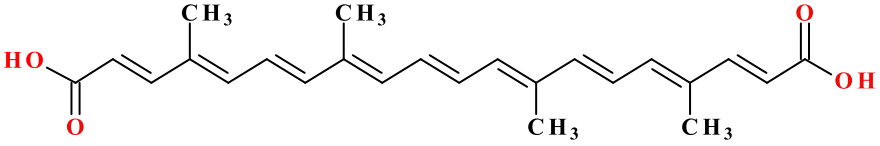
висновок, що кроцетин може (p=0,025) сприяти покращенню якості сну.

У високих концентраціях (*in vitro* та *in vivo*) він проявляє захисну дію щодо пошкодження сітківки ока.

Біксин — це апокаротиноїд, що міститься в насінні дерева ахіота (*Bixa orellana*), від якого він і отримав свою назву. Його зазвичай добувають із насіння для утворення аннато (оранжево-червона приправа та натуральний харчовий барвник), що містить близько 5 % пігментів, з яких 70–80 % — біксин. Він нестійкий і може ізомеризуватися в транс-біксин (β-біксин).

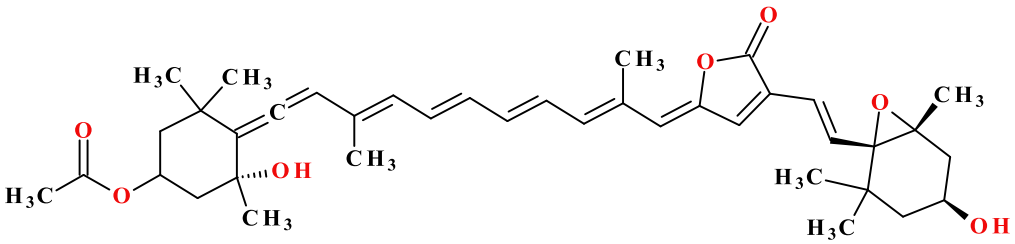


Біксин



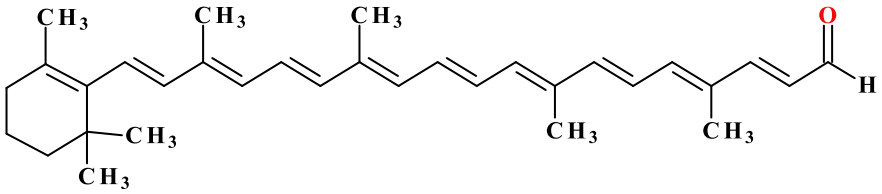
транс-Біксин (β-біксин)

Перидинін — це пігмент динофлагелятів, який найкраще вивчений в *Amphidinium carterae*. Він поглинає синьо-зелене світло в діапазоні 470-550 нм, поза діапазоном, доступним для молекул хлорофілу.



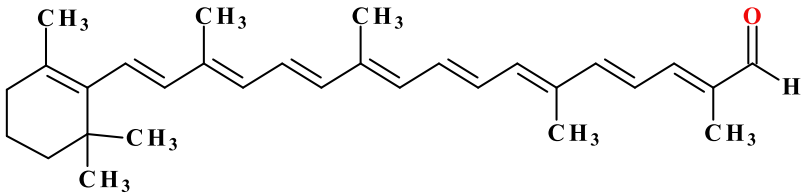
Перидинін

Цитранаксантин використовується як кормова добавка для додання жовтого кольору курячому жиру та яєчним жовткам. Зазвичай його добувають синтетичним шляхом, хоча існують і природні джерела.

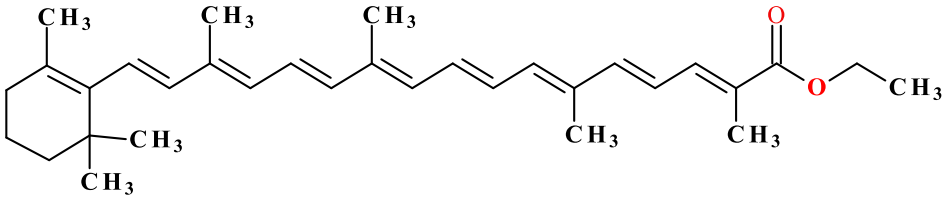


Цитранаксантин

Апокаротеналь міститься в шпинаті та цитрусових і відіграє роль попередника вітаміну А. Він має колір від оранжевого до оранжево-червоного і використовується в продуктах харчування, фармацевтичних і косметичних продуктах, як барвник під номером Е160е (схвалений в США, ЄС, Австралії та Новій Зеландії). Однак останні дослідження показали, що він може бути мутагенним та генотоксичним у клітинних культурах, які не реагують на сам β-каротин.



Апокаротеналь

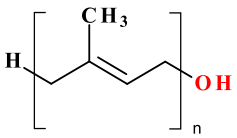


Food orange 7

Food orange 7 є каротиноїдом оранжево-червоного кольору. Він міститься в невеликих кількостях у деяких рослинах, але часто комерційно виробляється з апокаротеналю. Використовується як харчовий барвник під номером Е160f і схвалений для використання в ЄС, Австралії та Новій Зеландії.

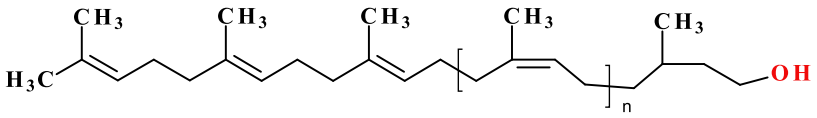
1.9. Поліпреноли

Поліпреноли — природні довголанцюгові (n > 4) ізопреноїдні спирти. Поліпреноли відіграють важливу функцію, діючи як природні біорегулятори, і містяться в невеликих кількостях у різних тканинах рослин.



Поліпреноли

У печінці поліпреноли метаболізуються до доліхолів, які містяться у всіх живих істотах, включаючи людину, і є 2,3-дигідропохідними поліпренолів.



Доліхол

Хвоя дерев є одним з найбагатших джерел поліпренолів. Вони також присутні в грибах шиітаке в слідових кількостях.

Доліхоли – натуральні довголанцюгові ізопреноїдні спирти, похідні поліпренолів, від яких відрізняються насиченням одного зв'язку (2,3-дигідрополі(*цис*)преноли). Присутні в клітинах еукаріотів та архей. У клітинах еукаріотів поширені переважно в мембранах ендоплазматичного ретикулуму та апарату Гольджі.

Доліхоли відіграють важливу роль у підтримці правильного ліпідного складу мембран. Зниження рівня доліхолів реєструється при гострому ревматизмі та інших імунодефіцитних станах.

Доліхоли запропоновано використовувати як біомаркер старіння. Під час старіння людський мозок демонструє прогресивне підвищення рівня доліхолу, зниження рівня убіхінону , але відносно незмінні концентрації холестерину та доліхілфосфату. При нейродегенеративному захворюванні Альцгеймера ситуація зворотна: рівень доліхолу знижується, а рівень убіхінону підвищується. Також підвищується концентрація доліхілфосфату, а холестерин залишається незмінним. Зміни при хворобі Альцгеймера відрізняються від тих, що відбуваються під час нормального старіння, і, отже, цю хворобу не можна розглядати як результат передчасного старіння. Збільшення вмісту носія вуглеводів (доліхілфосфату) може відображати підвищену швидкість глікозилювання в ураженому мозку, а збільшення ендогенного антиоксиданту убіхінону є спробою

захистити мозок від окислювального стресу, спричиненого, наприклад, перекисним окисленням ліпідів.

При транспортуванні вуглеводів через клітинну мембрану поліпреноли спочатку зв'язуються з ними через залишок дифосфорної кислоти. Утворений естер має дифільний характер (має полярну головку та неполярний хвіст). У такому вигляді він проходить через клітинну мембрану і потім гідролізується, вивільняючи молекули вуглеводів.

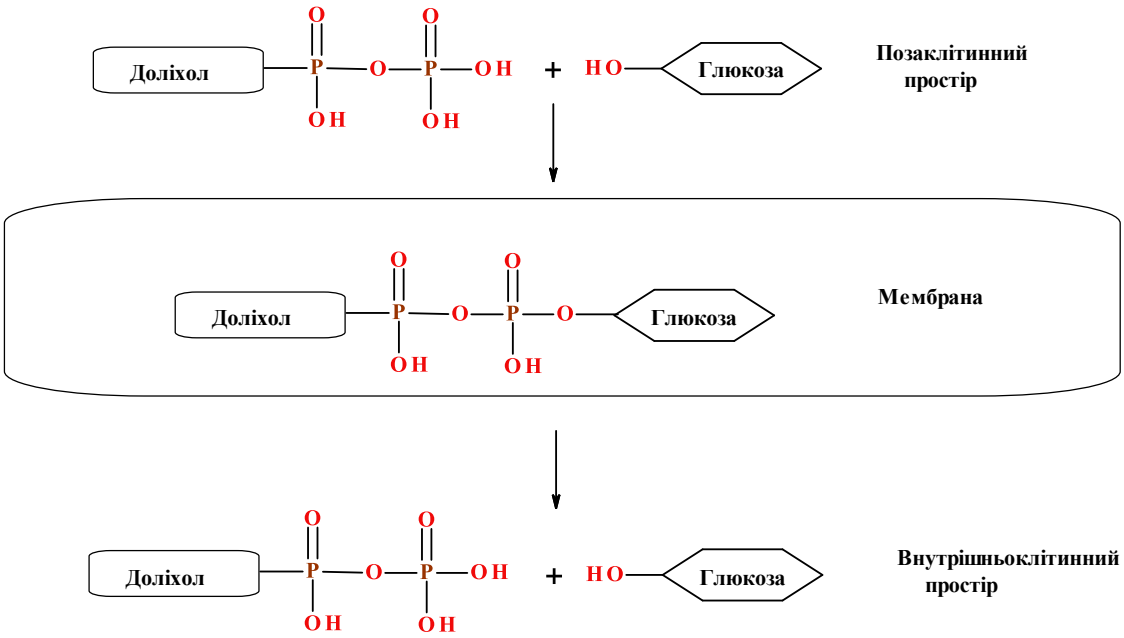
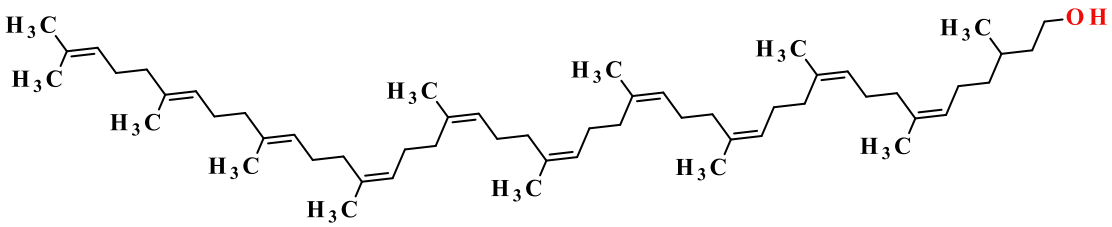


Схема1.18. Транспорт моносахаридів через клітинну мембрану

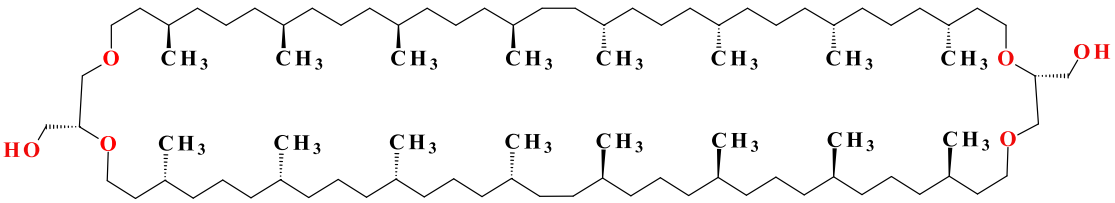
Бактопренол, також відомий як доліхол-11 або C_{55}-ізопреніловий спирт, є ліпідом, який вперше виявлено в певних видах лактобактерій. Бактопренол міститься як у мезосомальних, так і в плазматичних мембранах. Виявлено, що мезосомальний і плазмовий бактопренол синтезуються незалежно один від одного.



Бактопренол

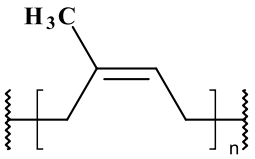
Поліпреноли більш складної будови було виявлено в клітинних мембранах археобактерій *Thermoplasma acidophilu*, які знайдено в сильнокислих термічних джерелах.

Їх циклічна структура складається з 16 насичених ізопренових ланок та двох залишків гліцеролу.



Поліпренол археобактерій *Thermoplasma acidophilu*

1.10. Політерпени



Каучук

Каучук — еластичний матеріал, який отримують при коагуляції латексу каучуконосних рослин, які культивуються в Південно-Східній Азії, Малайзії, Індонезії, Шрі-Ланці, Камбоджі, Таїланді і Брунеї.

Основним деревом, з якого добувають каучук, є гевея (*Hevea brasiliensis*). Інші джерела каучуку, включають каучуковий інжир (*Ficus elastica*), панамське каучукове дерево (*Castilla elastica*), різні молочаї (*Euphorbia spp.),* салат (*Lactuca*), козелець тау-сагиз (*Scorzonera tau-saghyz*), різні види *Taraxacum*, у тому числі кульбаба звичайна (*Taraxacum officinale*) а також гваюла (*Parthenium argentatum*).

Головний компонент каучуку — поліізопрен містить від 1000 до 3000 елементарних ланок. З вулканізованих каучуків одержують міцну й еластичну гуму, яка застосовується для електроізоляції, виробництва шин, амортизаторів, виробів санітарії та гігієни та ін.

Перше використання каучуку було в корінних культурах Мезоамерики. Найдавніші археологічні докази використання натурального латексу походять із культури Ольмеків, де каучук вперше використовувався для виготовлення м'ячів для мезоамериканської гри в м'яч. Пізніше каучук використовувався в культурах майя та ацтеків. Окрім виготовлення вищезгаданих м'ячів, ацтеки використовували каучук для виготовлення контейнерів і для

того, щоб зробити тканини водонепроникними, просочуючи їх соком латексу.

Наукова історія каучуку почалася з середини 18 сторіччя. У 1751 р. було представлено французькій Академії статтю Франсуа Фресно (опубліковану в 1755 р.), яка описувала багато властивостей каучуку. Це була перша наукова стаття про каучук. В Англії Джозеф Прістлі в 1770 році зауважив, що шматок такого матеріалу надзвичайно добре відтирає сліди олівця на папері. У 1764 році Франсуа Фресно виявив, що скипидар є гарним розчинником каучуку. Джованні Фабброні приписують відкриття нафти як розчинника каучуку в 1779 році. Чарльз Гуд'їр запровадив вулканізацію в 1839 році, хоча мезоамериканці використовували стабілізовану гуму для м'ячів та інших предметів ще в 1600 році до нашої ери.

Південна Америка залишалася основним джерелом латексного каучуку. У 1876 році Генрі Вікхем контрабандою вивіз 70 000 насінин амазонського каучуконосного дерева з Бразилії та доставив їх до Англії. Лише 2400 з них проросли. Отримані саджанці відправили до Індії, Британського Цейлону (Шрі-Ланка), Голландської Ост-Індії (Індонезія), Сінгапуру та Британської Малайї (нині півострів Малайзія), що згодом вивело Англію у лідери виробників каучуку.

На початку 1900-х років вільна держава Конго в Африці також була значним джерелом натурального каучукового латексу, здебільшого зібраного примусовою працею.

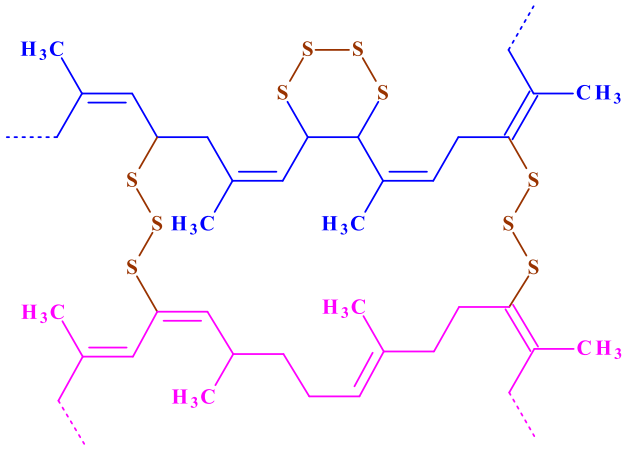
Попередником каучуку є ізопентенілпірофосфат (алільна сполука), який полімеризується за дії Mg^{2+}-залежної каучуктрансферази. Це приводить до утворення *цис*-полімеру.

Сирий каучук має низьку міцність і дуже липкий, особливо при нагріванні, а на морозі стає твердим і ламким. Тому для виготовлення різних виробів у сирому вигляді каучук непридатний. Свої цінні властивості каучук набуває при вулканізації, тобто при нагріванні з сіркою. Вулканізований каучук називають гумою.

При процесі вулканізації з каучуку, сірки і наповнювача (переважно сажі) виготовляють суміш, якою наповнюють відповідні форми і під тиском нагрівають. При 145—160°С каучук взаємодіє з сіркою і його молекули зв'язуються між собою атомами Сульфуру.

Вміст Сульфуру у вулканізованому каучуку становить 1—3 %. Вулканізований каучук більш еластичний і міцніший, ніж сирий.

Сирий каучук розчиняється в органічних розчинниках, зокрема в бензині (каучуковий клей), а вулканізований не розчиняється, а лише набухає.



Фрагмент вулканізованого каучуку (гуми)

Натуральний каучук чутливий до розкладання багатьма бактеріями. Бактерії *Streptomyces coelicolor*, *Pseudomonas citronellolis* і *Nocardia spp*. здатні руйнувати також вулканізований натуральний каучук.

Ебоніт (дав.-гр. ἔβενος — чорне дерево) — вулканізований каучук з великим вмістом Сульфуру (30...50 % в розрахунку на масу каучуку), зазвичай темно-бурого або чорного кольору.

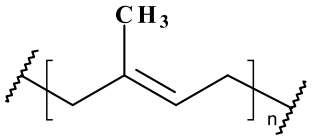
Ебоніти застосовувалися як електроізолятори і кислотостійкі матеріали при виробництві електроізоляційних деталей приладів, різних місткостей для агресивних рідин, корпуси кислотних акумуляторів і т. д. Ебоніти також використовувалися як замінники дорогих матеріалів типу слонової кістки, рогу чи черепахового панцира.

На початку і середині XX століття з ебоніту виготовляли гребінці, рукоятки ножів, мундштуки для люльок, грамплатівки, мундштуки для кларнетів і саксофонів. Також виготовляли з ебоніту сопілки, флейти і кларнети.

З 1980-х років ебоніт практично витіснений пластмасами, що переважають його за діелектричними властивостям і хімічною стійкістю.

Чикл — загальний термін для позначення латексу, що виділяється з дерев роду *Manilkara* (*Manilkara zapota*, *Manilkara bidentata*) при їх пораненні. На сьогодні лише декілька компаній досі

роблять жувальну гумку з натурального каучуку (чиклу). У 1960 році, чикл був майже замінений полібутадієном, на основі якого отримують синтетичний каучук, який дешевший у виробництві.



Гутаперча

Гутаперча (гута) — природний *транс*-поліізопрен, твердий, подібний до шкіри продукт коагуляції латексу гутаперченосних рослин, який містить до 90 % гути, а також природні смоли, білки і вологу. Вона водонепроникна і при нагріванні витягується в довгі смуги і має властивості гуми.

Задовго до того, як гутаперча була завезена до західного світу, її використовували в менш обробленому вигляді корінні жителі Малайзійського архіпелагу для виготовлення ручок ножів, палиць та інших цілей. Першим європейцем, який відкрив цей матеріал, був Джон Традескант (1656 рік). Він назвав цей матеріал «Мазерове дерево». Вільям Монтгомері , офіцер-медик на імперській службі, був першим, хто оцінив потенціал цього матеріалу в медицині, за що був нагороджений золотою медаллю Королівського товариства мистецтв у Лондоні в 1843 році.

З кожним роком матеріал набував популярності. У 1851 році до Великобританії було імпортовано 30 000 довгих тонн (1 500 000 кг) гутаперчі. У другій половині 19-го століття гутаперча використовувалася в багатьох побутових і промислових цілях і стала загальноприйнятим словом.

Гутаперчою були захищені електричні кабелі, прокладені через протоку Ла-Манш (від Дувра до Кале), вздовж річки Гудзон; перший трансатлантичний кабель, прокладений у 1866 р. Гутаперча залишалася найліпшим ізолюючим матеріалом аж до винаходу синтетичних пластмас в 1930-х роках.

Видобувають її з молочного соку гутаперчевих дерев, які ростуть на островах Малайського архіпелагу, Філіппінських островах.

Та сама біоінертність, яка зробила гутаперчу придатною для морських кабелів, стала запорукою використання в різноманітних хірургічних пристроях і під час лікування кореневих каналів. Це основний матеріал, який використовується для обтурації або заповнення порожнього простору всередині кореня зуба після ендодонтичної терапії.

Головний гутаперчанос *Palaquium gutta* (дерево з родини *Sapotaceae)* походить із Суматри, півострова Малайзія, Сінгапуру та Борнео. Наразі перебуває під загрозою зникнення через вирубку лісів, повязану з звільненням землі для виробництва пальмової олії.

Насіння *Palaquium gutta* використовують для виготовлення мила та свічок, іноді в кулінарії.

Питання для самостійної роботи з теми: «*Терпеноїди*»

1. Дайте характеристику групи ізопреноїди.
2. Що вплинуло на виникнення назви класу ізопреноїдів.
3. Наведіть структурну формулу ізопрену.
4. На які класи можна розділити ізопреноїди.
5. Наведіть схему та поясніть утворення умовного ациклічного монотерпену.
6. Наведіть приклади ізопреноїдів, які ви знаєте.
7. Дайте характеристику класу терпенів.
8. Зробіть порівняльну характеристику терпенів і терпеноїдів.
9. Наведіть класифікацію терпенів.
10. Назвіть та охарактеризуйте представників ряду гемітерпенів.
11. Назвіть та охарактеризуйте представників ряду монотерпенів.
12. Назвіть та охарактеризуйте представників ряду сесквітерпенів.
13. Назвіть та охарактеризуйте представників ряду дитерпенів.
14. Назвіть та охарактеризуйте представників ряду сестертерпенів.
15. Назвіть та охарактеризуйте представників ряду тритерпенів.
16. Назвіть та охарактеризуйте представників ряду сескватерпенів.
17. Назвіть та охарактеризуйте представників ряду тетратерпенів.

Глава 2. Стероїди

Стероїди зазвичвай діляться на наступні важливі групи низькомолекулярних біорегуляторів:

- стерини;
- жовчні кислоти;
- кортикостероїди;
- статеві гормони;
- аглікони серцевих глікозидів.

Окремо виділяється ще група сполук з різними фізіологічними функціями.

Попередником стероїдів є холестерол, який утворюється з сквалену через ланостерол. На вдіміну від сквалену та ланостеролу, холестерол має на 3 атоми Карбону менше. При біосинтезі інших сполук стероїдного ряду також відмічається втрата атомів Карбону.

Стерини та споріднені сполуки відіграють важливу роль у фізіології еукаріотичних організмів. Наприклад, холестерин є частиною клітинної мембрани у тварин, де він впливає на плинність клітинної мембрани та служить вторинним месенджером у сигналізації. У людей та інших тварин кортикостероїди, такі як кортизол, діють як сигнальні сполуки в міжклклітинному інформуванні та загальному метаболізмі. Стерини є звичайними компонентами жирів шкіри людини.

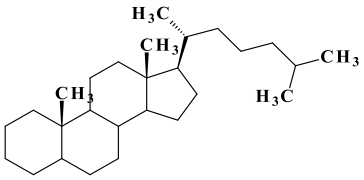
2.1. Стерини

Стерини або стероли містять в своїй будові структуру гонану (циклопентанпергідрофенантренову систему) та в положенні 3 гідроксильну групу. Загалом, будь-які сполуки, які містять структуру гонану, додаткові функціональні групи та/або модифіковані кільцеві системи, отримані з гонану, називаються стероїдами. Отже, стерини є підгрупою стероїдів. Вони зустрічаються в природі у більшості

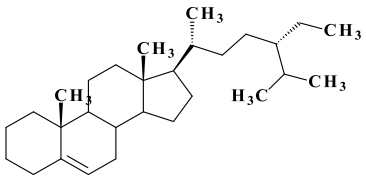
еукаріотів, включаючи рослини, тварин і гриби, а також можуть вироблятися деякими бактеріями.

Стерини рослин називаються фітостеринами, а стерини тварин — зоостеринами. Найважливішим зоостеролом є холестерин; відомі фітостероли включають кампестерол, ситостерин і стигмастерин. Ергостерин — це стерол, присутній у клітинній мембрані грибів, де він виконує роль, подібну до холестерину в клітинах тварин.

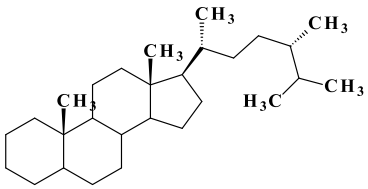
В основі тваринних стеринів лежить холестан (C_{27}). Рослинні стерини побудовані на основі стигмастану (C_{29}), а базовою структурою мікостеринів є ергостан (C_{28}).



Холестан



Стигмастан



Ергостан

Холестерол є основним стеролом усіх вищих тварин, розподіленим у тканинах організму, особливо в головному та спинному мозку, а також у тваринних жирах. Він біосинтезується всіма клітинами тварин і є важливим структурним компонентом клітинних мембран тварин. Холестерол також служить попередником для біосинтезу стероїдних гормонів, жовчної кислоти і вітаміну D. Людина вагою 68 кг зазвичай синтезує приблизно 1 грам (1000 мг) холестеролу на день, а його тіло містить близько 35 г, в основному в клітинних мембранах. Типова добова дієтична норма холестерину для людини становить 307 мг.

Більшість холестерину, що потрапляє в організм, естерифікується, що призводить до його поганого всмоктування в кишечнику. Організм також компенсує поглинання холестеролу шляхом зниження синтезу власного холестеролу. З цих причин холестерин у їжі через сім-десять годин після прийому мало впливає, якщо взагалі впливає, на концентрацію холестеролу в крові.

Рослини синтезують холестерол у дуже невеликих кількостях. У більших кількостях вони виробляють фітостероли, які можуть конкурувати з холестеролом за реабсорбцію в кишковому тракті, таким чином потенційно знижуючи реабсорбцію холестерину. Коли клітини внутрішньої оболонки кишечника поглинають фітостероли замість холестерину, вони зазвичай виділяють молекули

фітостеролів назад у шлунково-кишковий тракт, що є важливим захисним механізмом.

Не синтезують холестерол деякі бактерії, найпростіші, гриби, кільчасті черви, молюски, членистоногі та морські їжаки, а із хордових – акули.

Холестерол має 256 стереоізомерів (8 стереоцентрів), хоча лише два із стереоізомерів мають біохімічне значення (*nat*-холестерол і *ent*-холестерол), і лише тільки один зустрічається в природних об'єктах (*nat*-холестерол).

Вважається, що стерини стабілізують мембрану еукаріотів. Надлишок холестеролу виводиться з організму в незмінному вигляді, головним чином через кишківник. Деяка частина його метаболізується мікрофлорою до 3α- та 3β-копростерину.

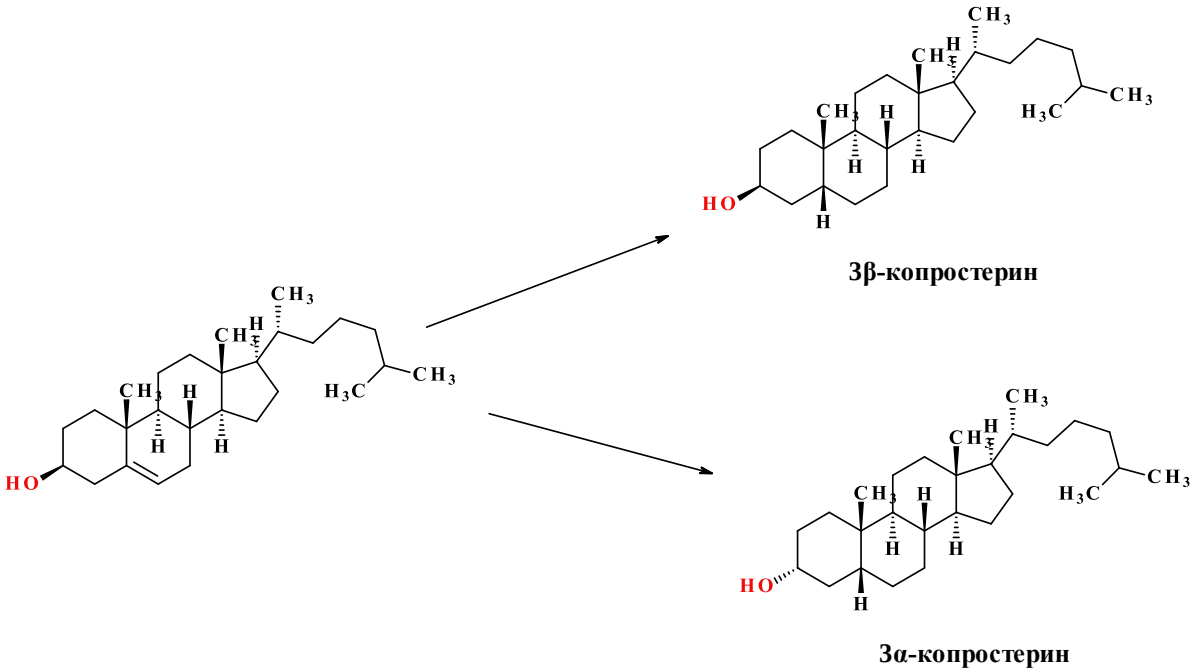


Схема 2.1. Метаболізм холестеролу

Ергостерол міститься в клітинних мембранах грибів і найпростіших. Він виконує багато тих самих функцій, які холестерин виконує в клітинах тварин. Оскільки багато грибів і найпростіших не можуть вижити без ергостеролу, ферменти, які приймають участь в його біосинтезі, стали важливими мішенями для пошуку ліків. Такі протигрибкові препарати як флуконазол, міконазол, ітраконазол, клотримазол і міклобутаніл діють пригнічуючи синтез ергостеролу з ланостеролу. Деякі найпростіші, включаючи *Trichomonas* і

Leishmania, пригнічуються препаратами, які спрямовані також на біосинтез ергостеролу.

У харчуванні людини ергостерин є провітамінною формою вітаміну D_2.

Вживання великих кількостей ергостерину може спричинити гіперкальціємію, яка може призвести до відкладення солей кальцію в м'яких тканинах і нирках.

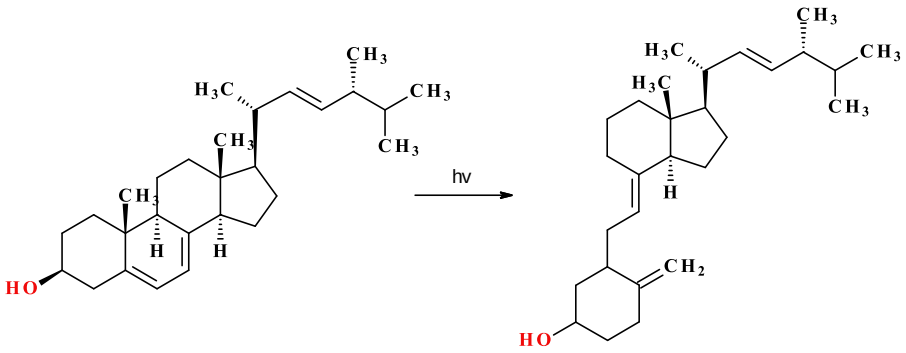


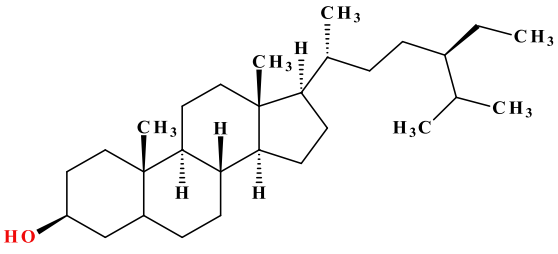
Схема 2.2. Утворення ергокальциферолу (вітаміну D_2)

Фітостерини є також попередниками ряду інших стероїдів і входять до складу мембран рослин. Клінічні випробування показали, що вони блокують місця всмоктування холестеролу в кишечнику людини, таким чином допомагаючи зменшити всмоктування холестерину в організмі людини. У даний час Американська кардіологічна асоціація рекомендує приймати додаткові рослинні стероли лише тим, у кого діагностовано підвищений рівень холестеролу, і особливо рекомендує не приймати їх вагітним жінкам і годуючим матерям. Попередні дослідження показали, що фітостероли можуть мати протиракову дію.

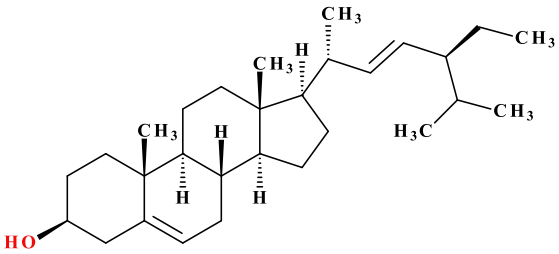
β-Ситостерин є одним із кількох фітостеролів (рослинних стеролів), хімічна структура яких подібна до холестерину. Він широко поширений у рослинному світі і міститься в рослинній олії, горіхах, авокадо. *Olavius algarvensis*, вид морських кільчастих червів, переважно містить ситостерин у своїх клітинних мембранах замість холестерину, хоча холестерин також там присутній. На сучасному етапі ведеться дослідження β-ситостерину на предмет його потенціалу для зниження доброякісної гіперплазії передміхурової залози і рівня холестерину в крові.

Стигмастерин є одним із найбільш поширених рослинних стеролів, який виконує основну функцію для підтримки структури та

фізіології клітинних мембран. Він входить до складу різних овочів, бобових, горіхів, насіння та непастеризованого молока . Пастеризація інактивує стигмастерин. Харчові олії містять більшу його кількість ніж овочі.



β-Ситостерин

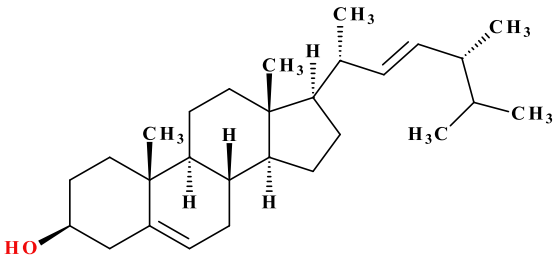


Стигмастерин

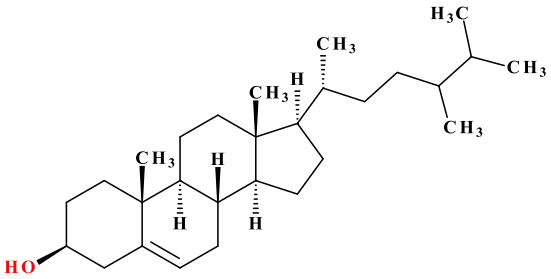
Стигмастерин є попередником для промислового великомасштабного виробництва напівсинтетичного прогестерону, цінного людського гормону.

Як один із основних фітостеролів, стигмастерин включений до числа стеринових сполук у раціоні, що потенційно може знизити ризик серцево-судинних захворювань. Споживання 2 грамів рослинних стеролів на день пов'язане зі зниженням рівня холестерину у крові на 8–10 %. Також було показано, що стигмастерин проявляє антиангіогенну та протиракову дію.

Брасікастерол синтезується декількома одноклітинними водоростями (фітопланктоном) і деякими наземними рослинами, такими як ріпак (*Brassica napus* subsp. *napus*). Ця сполука часто використовується як біомаркер присутності (морських) водоростей у навколишньому середовищі. Існують деякі дані, які свідчать про те, що він також може бути відповідним додатковим біомаркером при хворобі Альцгеймера.

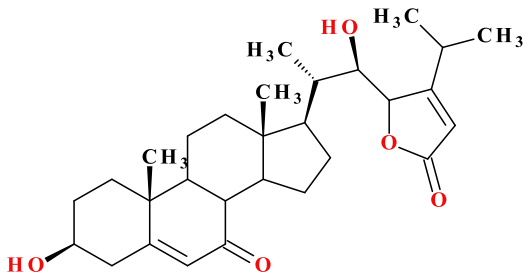


Брасікастерол



Кампестерол

Кампестерол міститься в багатьох фруктах, овочах, горіхах і насінні. Його особливо багато в кукурудзяній олії. Він служить попередником для різноманітних стероїдних гормонів, включаючи анаболічні стероїди, такі як тестостерон і болденон. Дослідження показали, що кампестерол може знижувати рівень ЛПНЩ і холестерину. Крім того, кампестерол конкурує з холестерином, тим самим знижуючи його всмоктування в кишечнику людини. Надмірне вживання рослинних стеринів може призвести до зниження рівня β-каротину та лікопену та потенційно призвести до дефіциту вітаміну Е.

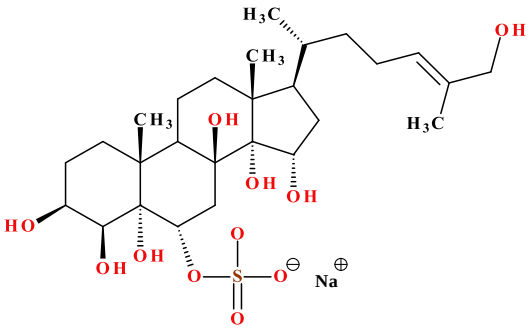


Антеридіол

Антеридіол є статевим гормоном водорості *Achlya bisexualis,* який регулює утворення антеридіальних гіфів на чоловічому міцелії.

У морських безхребетних (губки, молюски, морські зірки та м'які корали) було відмічено велику кількість стеринів з холестановим скелетом. Наприклад, із екстракту морської губки *Axinella connabina* було виділено 74 стеринових спирти.

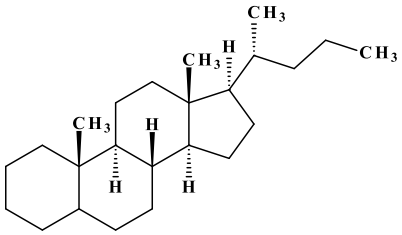
Із морської зірки *Archaster typicus* було виділено стерин, який містить 9 гідроксильних груп.



Стерин морської зірки *Archaster typicus*

2.2. Жовчні кислоти

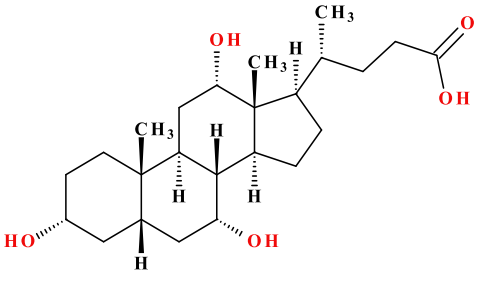
Жовчні кислоти - це стероїдні кислоти, які містяться переважно в жовчі ссавців та інших хребетних. Вони є похідними воглеводню холану.



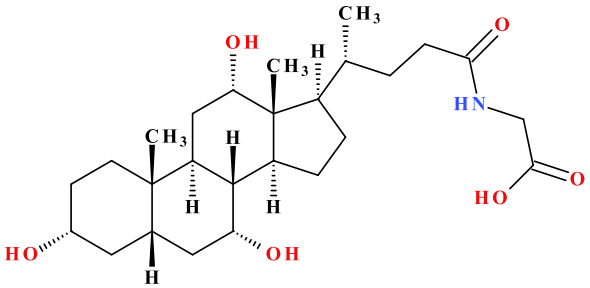
Холан

Первинні жовчні кислоти – це кислоти, які синтезуються в печінці. Вторинні жовчні кислоти є результатом дії бактерій у товстій кишці. У людини таурохолева кислота і глікохолева кислота (похідні холевої кислоти), а також таурохенодезоксихолева кислота і глікохенодезоксихолева кислота (похідні хенодезоксихолевої кислоти) є основними жовчними солями. Жовчні кислоти складають близько 80 % органічних сполук у жовчі (решта фосфоліпіди та холестерин), які полегшують перетравлення жирів та служать міцелоутворюючими поверхнево-активними речовинами, що інкапсулюють поживні речовини, полегшуючи їх засвоєння. Вони також мають гормональну дію на весь організм, зокрема через фарнезоїдний Х-рецептор.

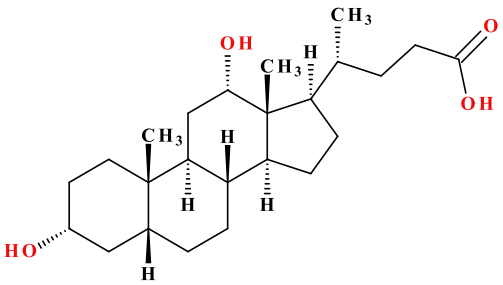
Жовчні кислоти можна використовувати в підшкірних ін'єкціях для видалення небажаного жиру. Дезоксихолева кислота як ін'єкційний засіб отримала схвалення FDA для розчинення підчеревного жиру. Дослідження III фази показали гарний результат, хоча у багатьох пацієнтів спостерігалися легкі побічні реакції у вигляді синців, набряку, болю, оніміння, еритеми та твердості навколо обробленої ділянки.



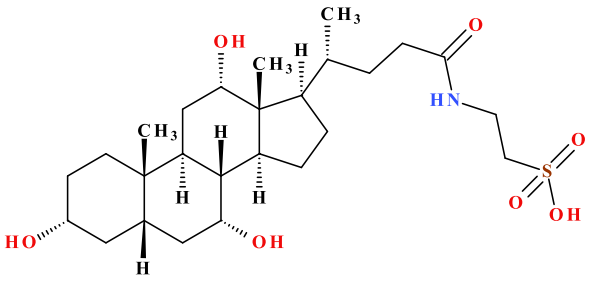
Холева кислота



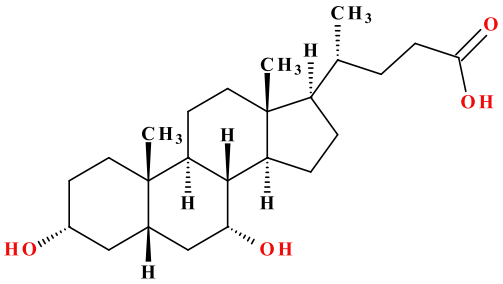
Глікохолева кислота



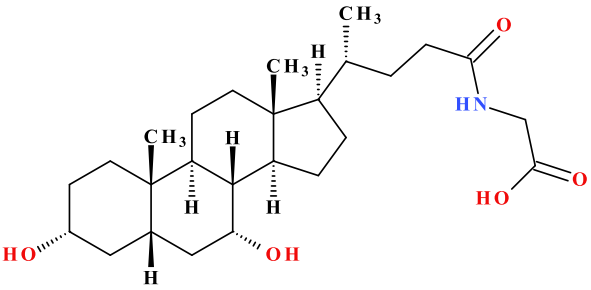
Дезоксихолева кислота



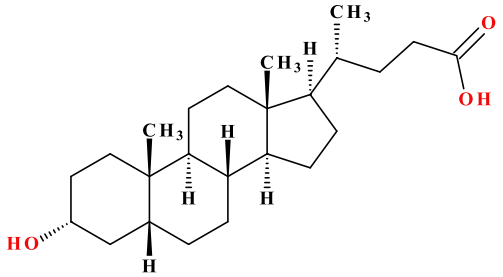
Таурохолева кислота



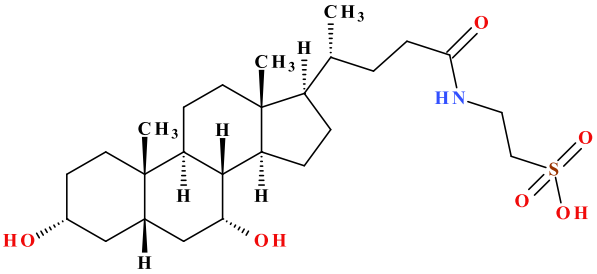
Хенодезоксихолева кислота



Глікохенодезоксихолева кислота



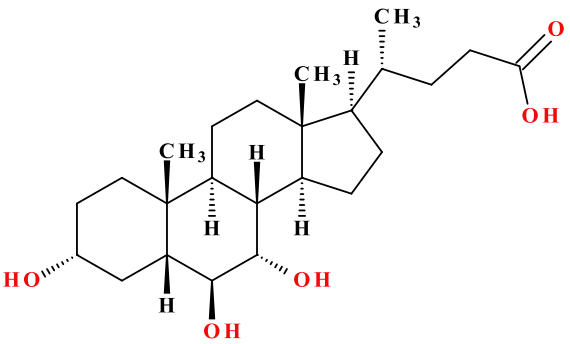
Літохолева кислота



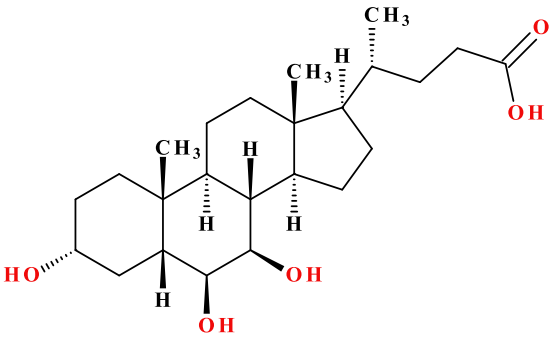
Таурохенодезоксихолева кислота

Молекули більшості жовчних кислот включають 24 атоми Карбону. Однак зустрічаються кислоти, молекули яких мають 27 чи 28 атомів вуглецю. Структура домінуючих жовчних кислот у різних видів тварин відрізняється. У жовчних кислотах ссавців характерна наявність у молекулі 24 атомів вуглецю, в деяких земноводних – 27 атомів.

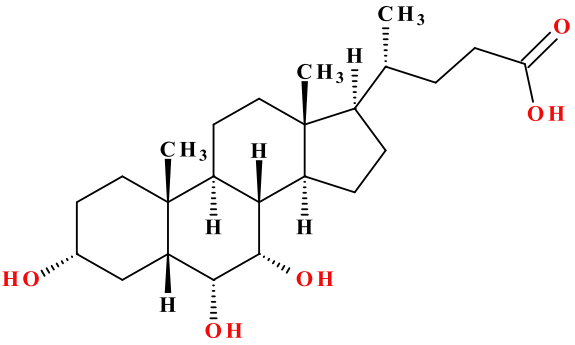
Муріхолева кислота — це група жовчних кислот, які є однією з основних форм у мишей, а також у низьких концентраціях у інших видів. Муріхолева кислота відрізняється від первинних жовчних кислот людини (холєвої кислоти та хенодезоксихолевої кислоти) наявністю гідроксильної групи в β-конфігурації в положенні 6. Орієнтація гідроксильної групи в положенні 7 визначає α- або β-муріхолеву кислоту. Гіохолева кислота зустрічається у свиней.



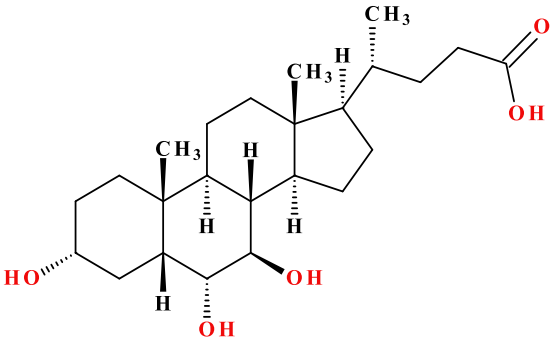
α-Муріхолева кислота



β-Муріхолева кислота

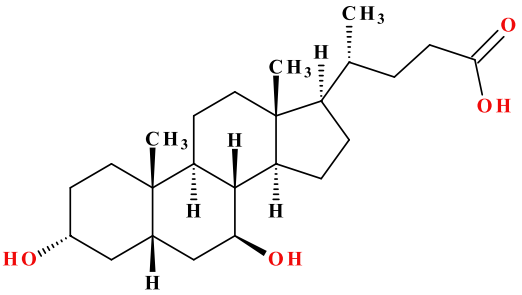


γ-Муріхолева кислота
(Гіохолева кислота)

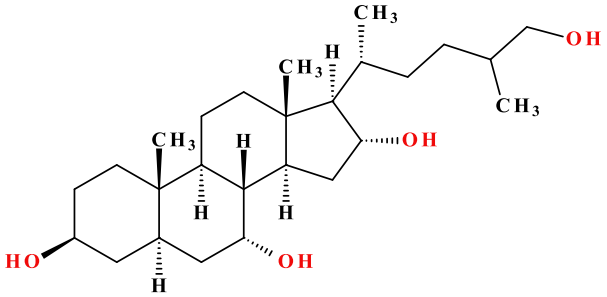


ω-Муріхолева кислота

Урсодезоксихолева кислота є вторинною жовчною кислотою, що виробляється в організмі людини та більшості інших видів під час метаболізму кишковими бактеріями. Вона синтезується в печінці деяких видів і вперше був виявлений у жовчі ведмедів роду *Ursus*.



Урсодезоксихолева кислота



Міксинол

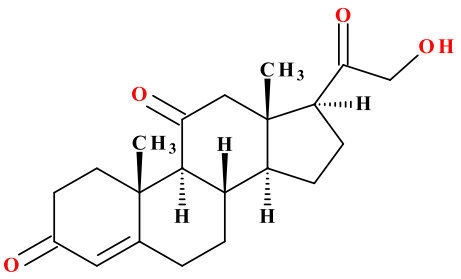
Урсодезоксихолева кислота використовувалася як лікувальна терапія при жовчнокам'яній хворобі. Вона допомагає зменшити насичення холестерином жовчі та призводить до поступового розчинення насичених холестерином жовчних каменів.

У печінці риб та амфібій знайдено жовчні спирти. Прикладом може бути спирт **міксинол**, виділений із жовчі міксин (круглоротих безщелепних риб).

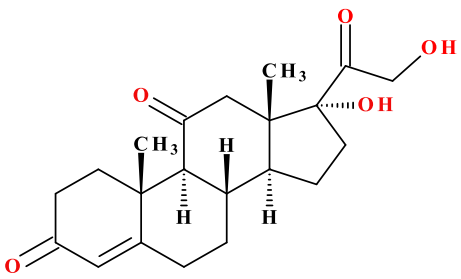
2.3. Кортикостероїди

Кортикостероїди — це клас стероїдних гормонів, які виробляються в корі надниркових залоз хребетних, а також синтетичні аналоги цих гормонів. Два основні класи кортикостероїдів, глюкокортикоїди та мінералокортикоїди, беруть участь у широкому діапазоні фізіологічних процесів, включаючи реакцію на стрес, імунну відповідь і регуляцію запалення, вуглеводний обмін, катаболізм білка, рівень електролітів у крові та поведінку. Основними кортикостероїдами, що виробляються корою надниркових залоз, є кортизол і альдостерон.

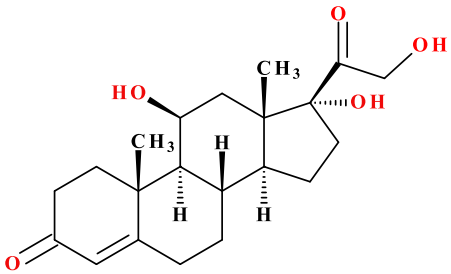
Глюкокортикоїди, такі як кортизол, впливають на вуглеводний, жировий і білковий обмін і мають протизапальну, імуносупресивну, антипроліферативну та судинозвужувальну дію.



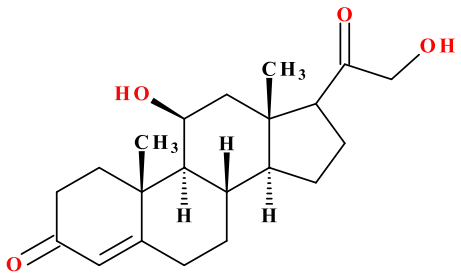
11-Дегідрокортикостерон



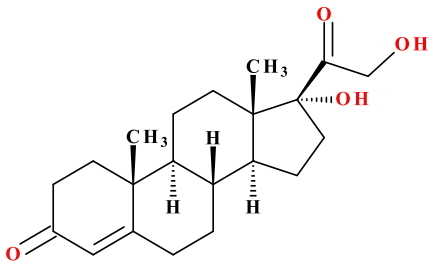
Кортизон



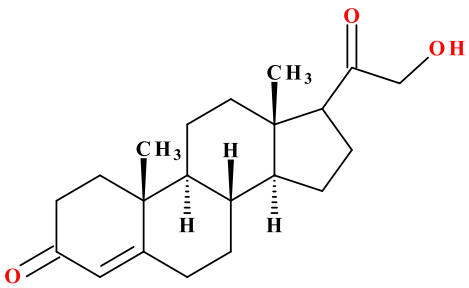
Гідрокортизон



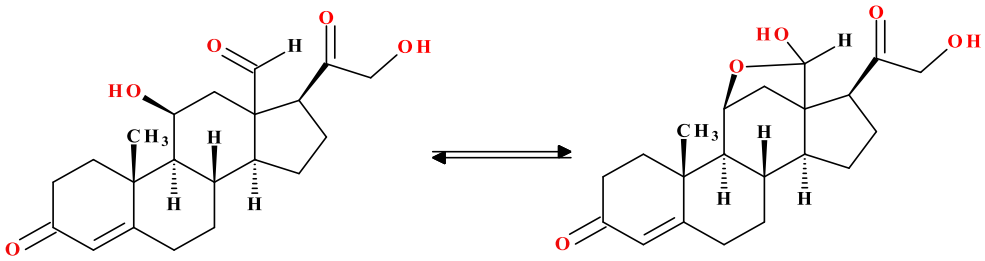
Кортикостерон



11-Дезоксикортизол



11-Дезоксикортикостерон



Альдостерон

Мінералокортикоїди, такі як альдостерон, головним чином беруть участь у регуляції електролітного та водного балансу шляхом модулювання транспорту іонів в епітеліальних клітинах канальців нирок.

2.4. Статеві гормони

Статеві гормони є стероїдами, які взаємодіють з рецепторами стероїдних гормонів хребетних. Природні статеві гормони виробляються статевими залозами (яєчниками або яєчками), надниркovими залозами або шляхом перетворення інших статевих стероїдів в тканинах, таких як печінка.

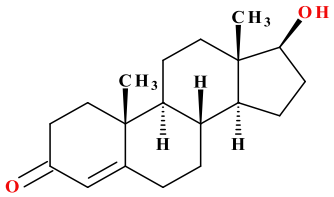
Двома основними класами статевих гормонів є андрогени та естрогени, з яких найважливішими похідними є тестостерон та естрадіол відповідно. Прогестагени як третій клас статевих стероїдів, відмінний від андрогенів та естрогенів. Прогестерон є найважливішим і єдиним природним гестагеном людини. Загалом андрогени вважаються «чоловічими статевими гормонами», оскільки вони мають ефект маскулінізації, тоді як естрогени та прогестагени вважаються «жіночими статевими гормонами», хоча всі типи присутні в кожної статі на різних рівнях.

2.4.1. Андрогенні гормони

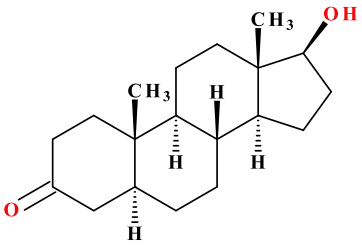
Андрогенні гормони керують розвитком та функціонуванням репродуктивної системи самців. Головним андрогенним гормоном є **тестостерон**, який проявляє найбільш високу активність. Таку ж активність проявляє і **дигідротестостерон**, а от **андростендіон** має лише 20 % від активності тестостерону.

У людей тестостерон відіграє ключову роль у розвитку чоловічих репродуктивних органів, таких як яєчка та простата, а також сприяє розвитку вторинних статевих ознак, таких як

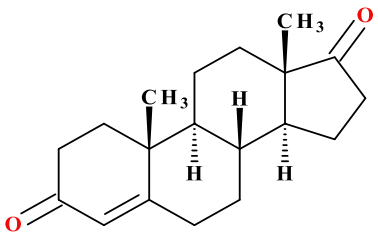
збільшення м’язової та кісткової маси та ріст волосся на тілі. Він пов'язаний часто з підвищеною агресією, насильством і злочинною поведінкою, сексуальним потягом, схильністю справити враження на партнерів та іншими способами залицяння. Крім того, тестостерон в обох статей впливає на стан здоров’я та самопочуття (вплив на загальний настрій, когнітивні здібності, соціальну та сексуальну поведінку, метаболізм та вироблення енергії, серцево-судинну систему та запобігання остеопорозу).



Тестостерон



Дигідротестостерон



Андростендіон

У середньому у дорослих чоловіків рівень тестостерону приблизно в сім-вісім разів вищий, ніж у дорослих жінок.

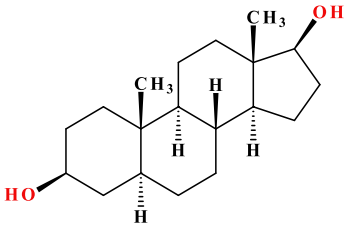
Недостатній рівень тестостерону у чоловіків може призвести до ряду аномалій, включаючи слабкість, накопичення жирової тканини в організмі, тривожність і депресію, проблеми з сексуальною активністю та втрату кісткової маси.

Надмірний рівень тестостерону у чоловіків може бути пов’язаний з гіперандрогенією (частіше зустрічається у жінок і може включати акне, себорею, випадання волосся на шкірі голови, збільшення волосся на тілі чи обличчі та зниження частоти менструацій або їх відсутність.), високим ризиком серцевої недостатності, підвищеною смертністю чоловіків із раком простати, облисінням за чоловічим типом, злочинністю, імпульсивністю та гіперсексуальністю.

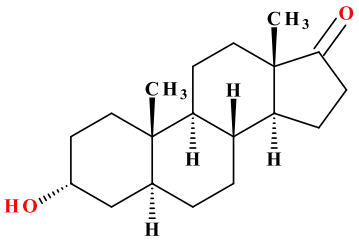
Тестостерон незаконно використовують для покращення статури та продуктивності, наприклад, у спортсменів. Всесвітнє антидопінгове агентство внесло його в список заборонених анаболічних речовин.

Деякі естери андрогенних гормонів мають більш високу активність у порівнянні з тестостероном, що пояснюється більш тривалим процесом їх метаболізму.

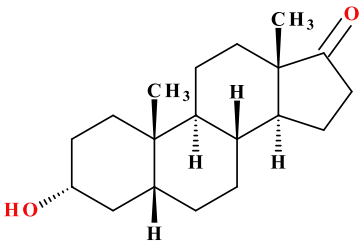
Також слід відмітити деякі метаболіти андрогенних гормонів. Андростандіол має активність 60 % від активності тестостерону, у андростерону вона складає лише 10 %, а у тестанолону вона взагалі відсутня.



Андростандіол



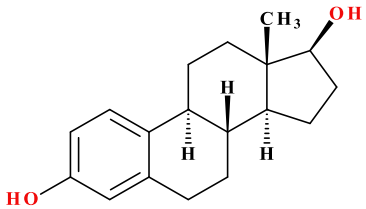
Андростерон



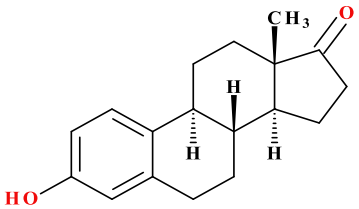
Тестанолон

2.4.2. Естрогенні гормони

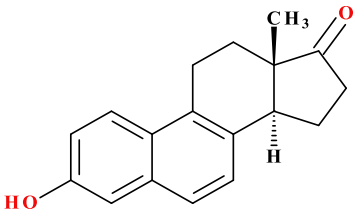
Естрогенні гормони регулюють жіночу репродуктивну функцію. Найбільш активними естрогенами є **естрадіол**, **естрон та еквіленін**.



Естрадіол



Естрон



Еквіленін

Естрадіол секретується фолікулярними клітинами фолікула. Синтезується він з андрогенів, що надходять у фолікулярні клітини із клітин теки. У фолікулярних клітинах під дією ароматази андрогени стають естрадіолом. У лютеральну фазу естрадіол секретується клітинами жовтого тіла. При вагітності - жовтим тілом і плацентою.

Невеликі кількості естрадіолу виробляються також корою надниркових залоз у всіх статей та яєчками у чоловіків . До того ж, естрагени секретуються в головному мозку.

У чоловіків основним джерелом естрадіолу є не синтез у яєчках, а конверсія (ароматизація) андрогенів (таких як тестостерон та андростендіон) в естрогени в периферичних тканинах, що відбувається за участю ферменту Р450-ароматази.

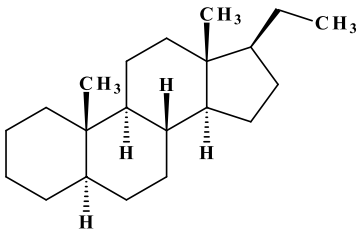
Естрон виробляється фолікулярним апаратом яєчників у жінок. Невеликі кількості естрону також виробляються корою надниркових залоз у обох статей і яєчками у чоловіків. Він синтезується з

андростендіону та похідних прогестерону і здатний конвертуватися в печінці та в периферичних тканинах в естрадіол і навпаки. Естрон менш активний, ніж естрадіол, у 4-5 разів. Існує припущення, що фізіологічна роль естрадіолу та естрону може бути різною, у зв'язку з тим, що вони неоднаково зв'язуються з естрогенними рецепторами.

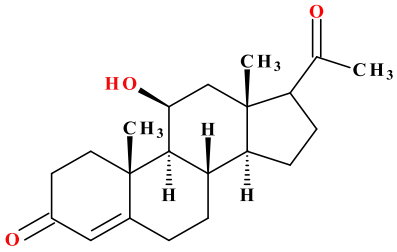
2.5. Гестогенні гормони

Гестогенні гормони разом з естрогенами та білковими (лютеїнізуючими та фолікулостимулюючими) гормонами регулюють жіночий статевий цикл. Особливо важливий їх вплив на перебіг вагітності.

Гестогенні гормони за будовою схожі на кортикостероїди та є похідними вуглеводню прегнану.



Прегнан



Прогестерон

Прогестерон також є ключовою метаболічною проміжною ланкою у виробництві інших ендогенних стероїдів, включаючи статеві гормони і кортикостероїди, і відіграє важливу роль у функціонуванні мозку як нейростероїд.

Крім своєї ролі природного гормону, прогестерон також використовується у комбінації з естрогеном для контрацепції, для зниження ризику раку матки або шийки матки, до того ж, у гормональній терапії менопаузи та гормональної замісної терапії при видаленні яєчників.

2.6. Серцеві глікозиди

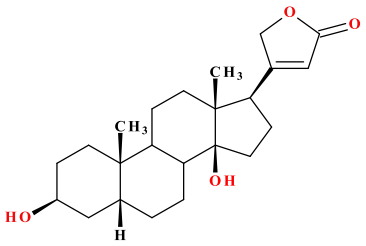
Серцеві глікозиди — група стеринів рослинного походження, що мають вплив на серцево-судинну систему. Раніше надзвичайно широко використовувались в кардіології, однак з розвитком фармакології були витіснені сучасними безпечнішими препаратами.

Серцеві глікозиди, як і будь-які глікозиди, складаються із вуглеводної (глікону) та аглікону стероїдної будови. Глікон може містити від однієї до трьох моносахаридних ланок.

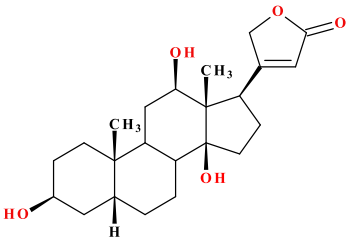
В залежності від його будови серцеві глікозиди поділяють на дві групи:

Карденоліни, які містять п'ятичленне лактонне кільце, і буфадієноліди, у яких лактонне кільце є шестичленним.

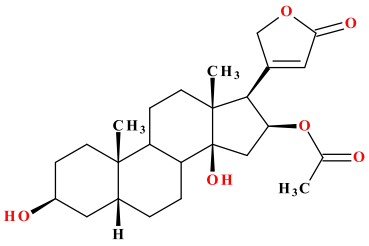
Аглікони деяких серцевих глікозидів



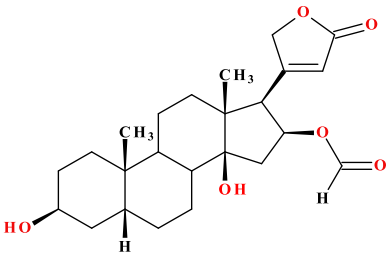
Дигітоксигенін



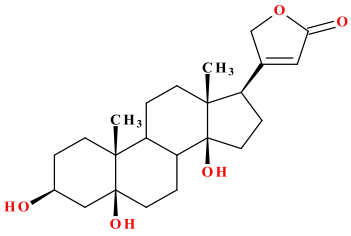
Дигоксигенін



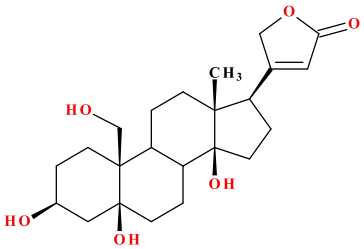
Олеандригінін



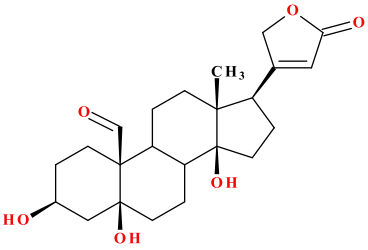
Гіталоксигенін



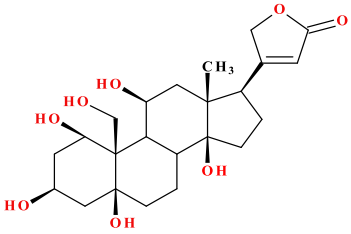
Периплогенін



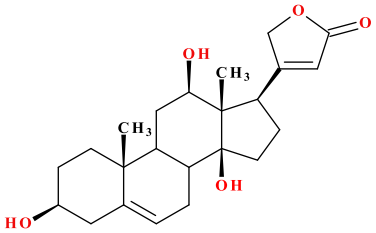
Строфантидол



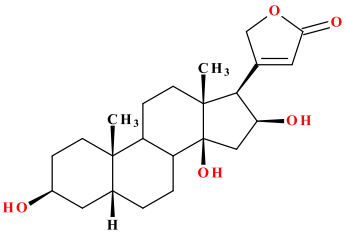
Строфантидин



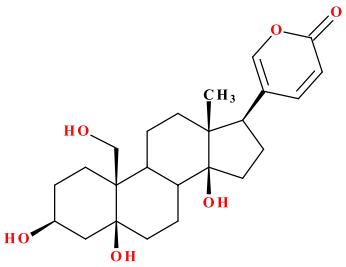
Уабагенін



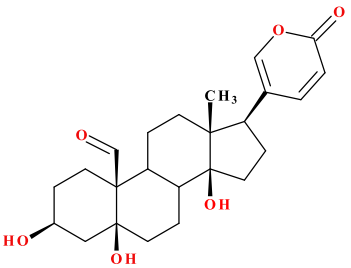
Ксісмалогенін



Гітоксигенін



Геллібригенол

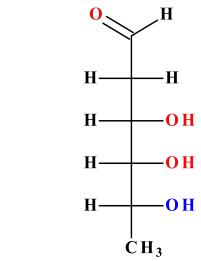


Геллебригенін

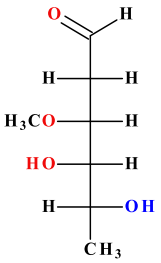
До складу серцевих глікозидів входять в основному незвичайні моносахариди, які не зустрічаються в інших природних сполуках. Всього при гідролізі серцевих глікозидів було виділено біля 35 різноманітних моносахаридів.

Особливістю цих моносахаридів є те, що переважна кількість їх є 6-дезокси- та 2,6-дидезоксивуглеводами.

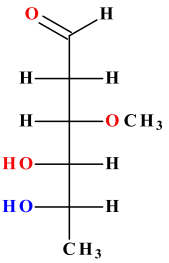
Моносахариди деяких серцевих глікозидів



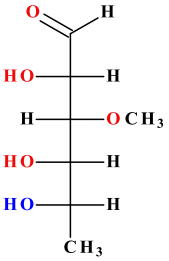
D-Дігітоксоза



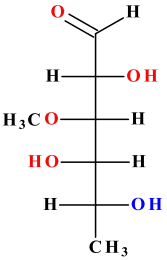
D-Дігіноза



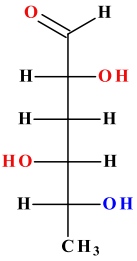
L-Теветоза



L-Олеандроза

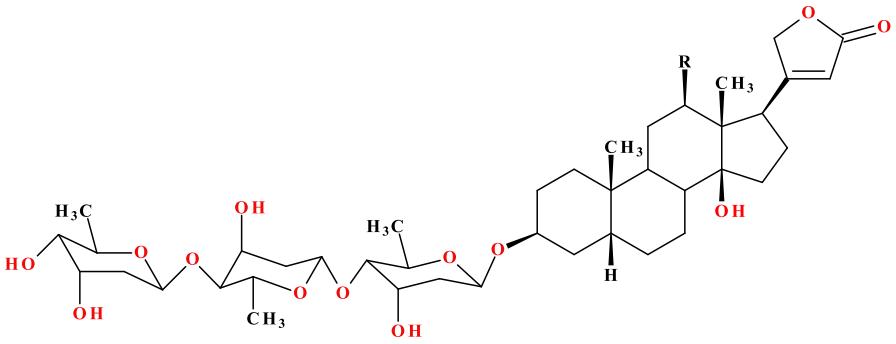


D-Дигіталоза



D-Саментоза

Дигітоксин (лат. *Digitoxinum*) отримують із листя наперстянки пурпурової (*Digitalis purpurea*), у меншій кількості міститься також і у листях наперстянки шерстистої (*Digitalis lanata*). Дигітоксин належить до групи серцевих глікозидів та застосовується переважно перорально, може застосовуватись також ректально та місцево у вигляді очних крапель.



Дигітоксин (R=H)
Дигоксин (R=OH)

Натепер дигітоксин застосовується рідше, поступившись місцем дигоксину внаслідок більшої ефективності в лікуванні та більшої контрольованості у застосуванні останнього.

Третинні гідроксильні групи агліконів серцевих глікозидів в кислому середовищі відщеплюються з утворенням подвійного зв'язку. Також легко відщеплюється група в положенні 16β циклопентанового циклу (схема 2.3).

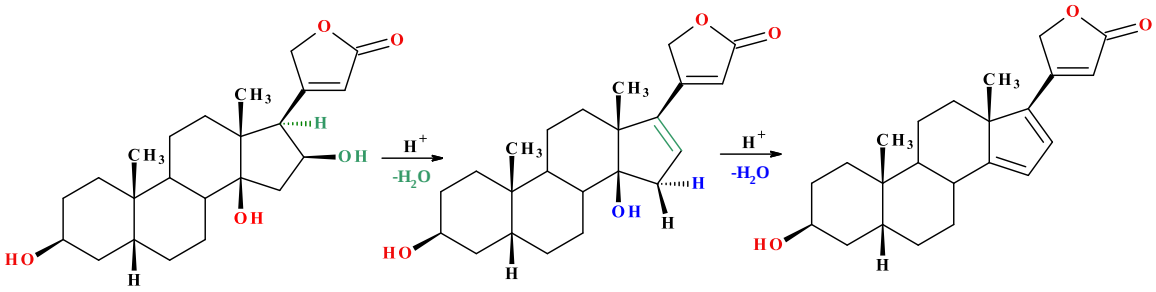


Схема 2.3. Дегідратація гітоксигену в кислому середовищі

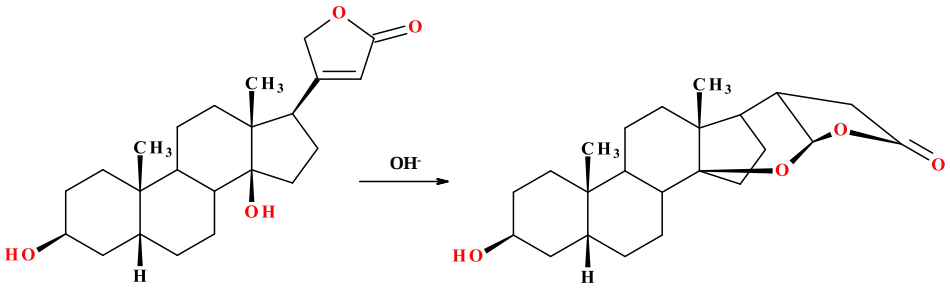


Схема 2.4. Перетворення дигітоксигеніну в лужному середовищі

В лужному середовищі вони можуть ізомеризуватись в біологічно неактивні циклічні естери за рахунок участі в перетворенні гідрокслильної групи біля атома С-14 (схема 2.4).

2. 7. Стероїдні сапоніни

Стероїдні сапоніни мають гіркий смак і зазвичай є токсичними речовинами рослинного походження, які піняться при перемішуванні у воді. Сапоніни широко поширені і зустрічаються, зокрема, у мильнянці (рід *Saponaria*), мильній корі (*Quillaja saponaria*) та сої (*Glycine max*). Вони знайшли застосування у виробництві мила, ліків, вогнегасників та особливо в якості дієтичних добавок і в газованих напоях. Також їх використовують для синтезу стероїдів.

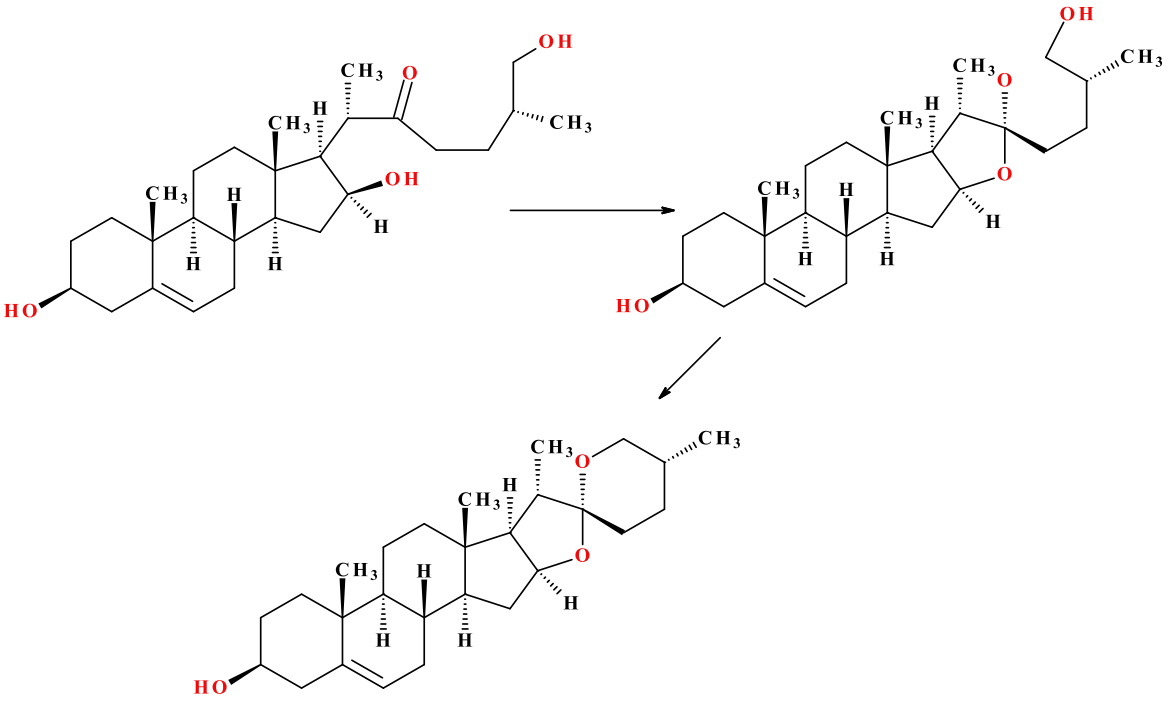
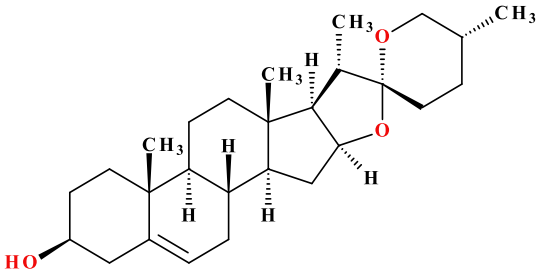
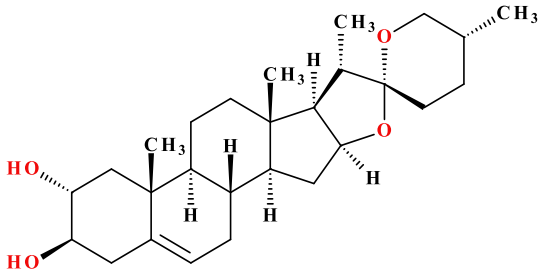


Схема 2.5. Утворення спіростанолової форми діосгеніну

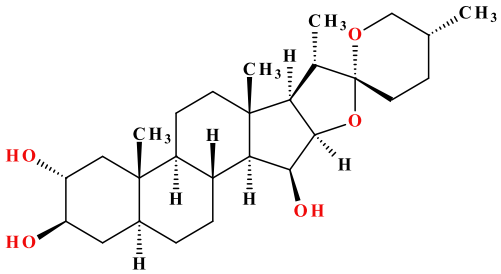
У рослинах сапоніни можуть служити антифідерантами і захищати їх від мікробів і грибків. Деякі рослинні сапоніни (наприклад, із вівса та шпинату) можуть покращувати засвоєння поживних речовин і сприяти травленню тварин. Однак часто сапоніни гіркі на смак, і тому можуть зменшити смак рослин (наприклад, у кормах для худоби) або навіть надати їм токсичності. Деякі сапоніни є токсичними для холоднокровних організмів і комах у певних концентраціях.



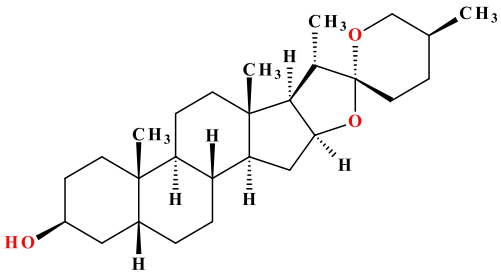
Діосгенін



Юккагенін

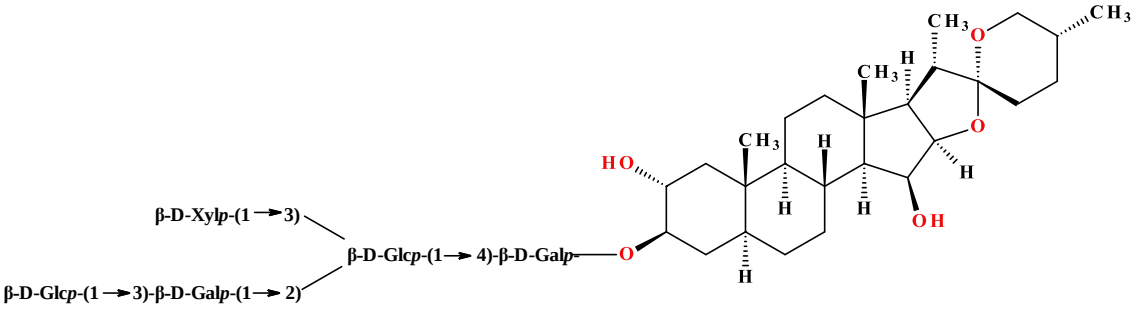


Дігітогенін



Сарсасапогенін

Спіростанолові сапоніни завдяки гідроксильній групі при С-3 утворюють глікозидні зв'язки з олігосахаридним залишком. До складу вуглеводного ланцюга зазвичай входять залишки чотирьох моносахаридів: D-глюкози, D-галактози, D-ксилози та L-рамнози. Прикладом є дигітонін, який міститься в різних видах наперстянки (*Digitalis*).



Дігітонін

У дігітоніні всі залишки моносахаридів знаходяться в піранозній формі, а всі глікозидні зв'язки мають β-конфігурацію.

Фуростанолові глікозиди мають олігосахаридний залишок біля атома С-3 та моносахаридний залишок на гідроксильній групі біля С-26 (зазвичай це глюкоза).

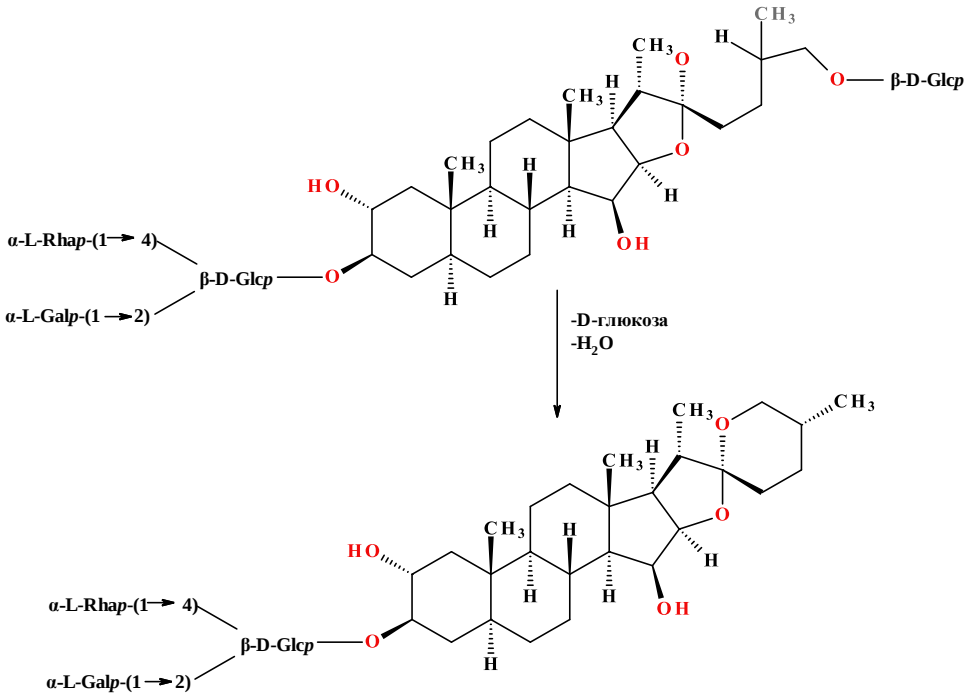
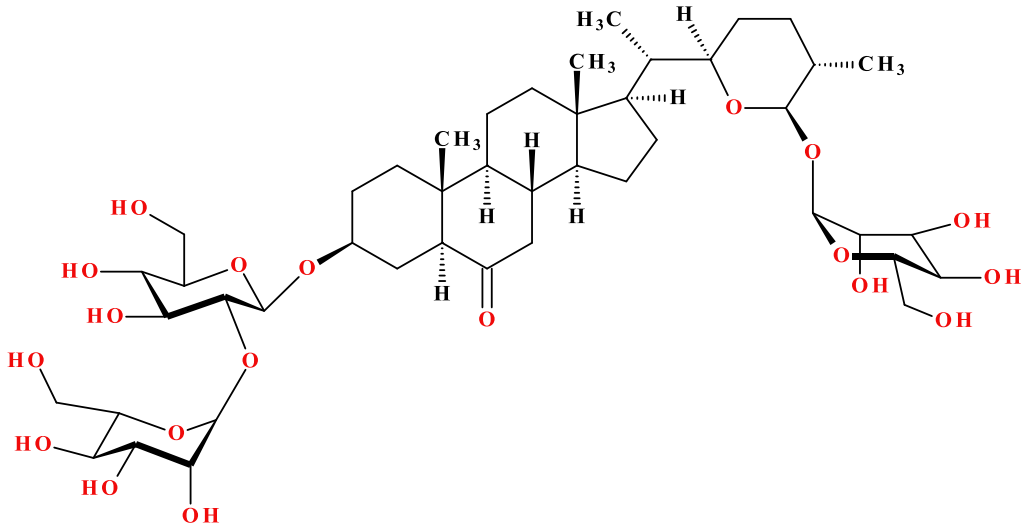


Схема 2.6. Утворення діосцину з протодіосцину шляхом замикання фурастанолової форми в спіросталонову

Існує думка, що фуростанолові сапоніни є попередниками більш активних спіростанолових глікозидів, які утворюються після відщеплення залишку глюкози та закриття циклу. Прикладом може бути протодіосцин, який перетворюється в діосцин (схема 2.6).

Осладін — це стероїдний сапонін, який міститься в кореневищі багатоніжки звичайної (*Polypodium vulgare*). Цей глікозид має солодкуватий смак, який приблизно в 500 разів більший, ніж у цукрози. Проте застосуванню його як підсолоджувача протидіє не тільки його токсичність, але й низька розчинність у воді .



Осладін

Сапоніни утворюють стійкі комплекси з 3β-гідроксистеринами, наприклад, з холестерином. Ця властивість лежить в основі методу виділення стеринів у вигляді комплексів з дігітоніном (А. Віндаус, 1909 р.). За цим же принципом відбувається і гемоліз еритроцитів (сапоніни зв'язують стерини мембран, порушуючи тим самим їх структуру та проникність). Спіростанолові сапоніни більш ефективно здійснюють гемоліз, ніж фуростанолові.

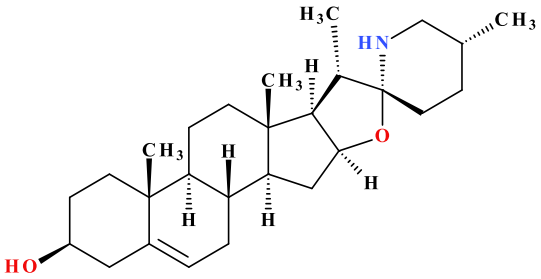
Сапоніни входять до складу гіпохолестеринемічних препаратів.

У деяких стероїдних сапонінів було виявлено протипухлинні властивості, причому всі вони є глікозидами спіростанолового ряду і містять не менше трьох залишків моносахаридів. Натомість для фуростанолових глікозидів була відкрита антиоксидантна активність.

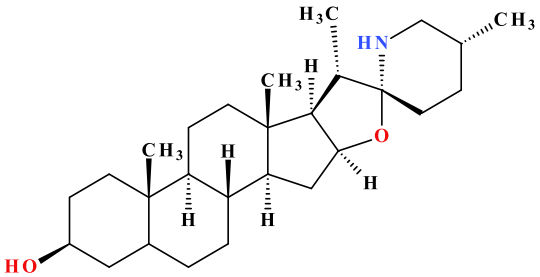
2.8. Стероїдні алкалоїди

До алкалоїдів даної групи сполук відносяться декілька груп природних сполук, які містять в складі стероїдного скелету один або декілька атомів Нітрогену**.**

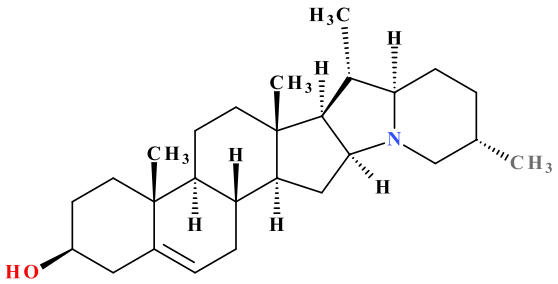
У складі рослин родини пасльонових (*Solanaceae*) знайдено алкалоїди з холестановим скелетом. Вони за структурою схожі на сапоніни. **Соласодін** є структурним аналогом діосгеніну, а томатидин – тігогеніну. Соланідин же містить конденсовану індолізинову систему.



Соласодин



Томатидин



Соланідин

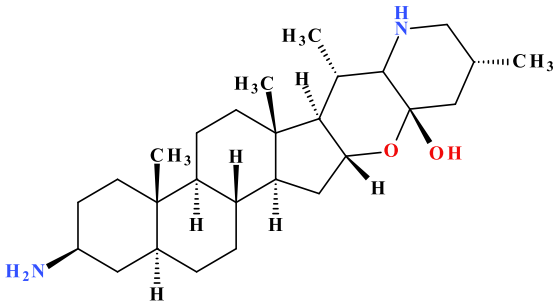
Соламаргін (похідне соласодину) є цитотоксичним алкалоїдом, який міститься в рослинах родини пасльонових, таких як картопля, помідори та баклажани. Його також було виділено з грибкового ендофіта *Solanum nigrum Aspergillus flavus*. Соламаргін був одним із компонентів невдалого експериментального препарату проти раку.

Ефекти глікоалкалоїдів (до яких належить **томатин**) можна розділити на дві основні частини: руйнування клітинних мембран і інгібування ферменту ацетилхолінестерази. Томатин відповідає за стійкість рослин томатів, наприклад,проти грибків, колорадського жука та равликів.

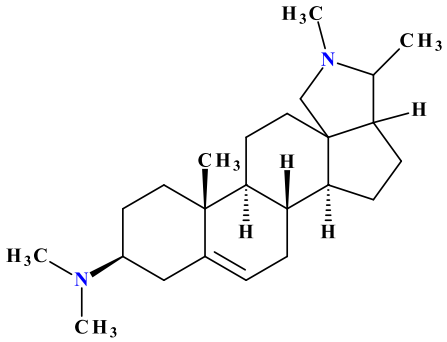
Томатин складається з аглікону, яким є томатидин, і вуглеводного ланцюга, який у випадку α-томатину складається з двох субодиниць D-глюкози, D-галактози та D-ксилози.

Соланін — отруйний рослинний глікозид, міститься в рослинах сімейства пасльонових. Аглікон представлений стероїдним алкалоїдом соланідином, вуглеводна частина - залишками трьох моносахаридів (глюкози, галактози та рамнози).

Соланокапсин — токсичний стероїдний алкалоїд з єруса-лімської вишні (*Solanum pseudocapsicum*).

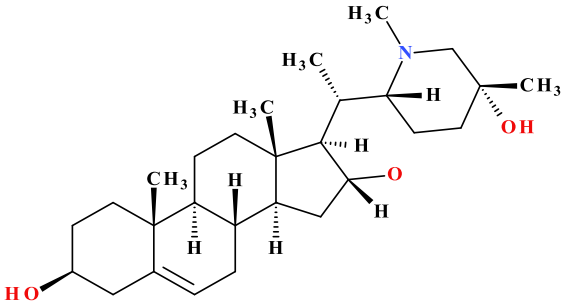


Соланокапсин

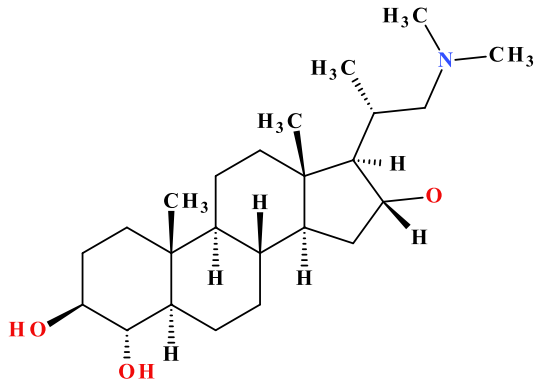


Конесин

Конесин міститься в ряді видів рослин з родини барвінкові (*Apocynaceae)*, включаючи *Holarrhena floribunda*, *Holarrhena antidysenterica* і *Funtumia elastica*. Він діє як антагоніст гістаміну. Також було встановлено, що він має високий рівень проникнення через гематоенцефалічний бар'єр і високу спорідненість до адренергічних рецепторів. Знайшов застосування як амебоцидний засіб. Використовується також для синтезу альдостерону.



Пінгбейнін

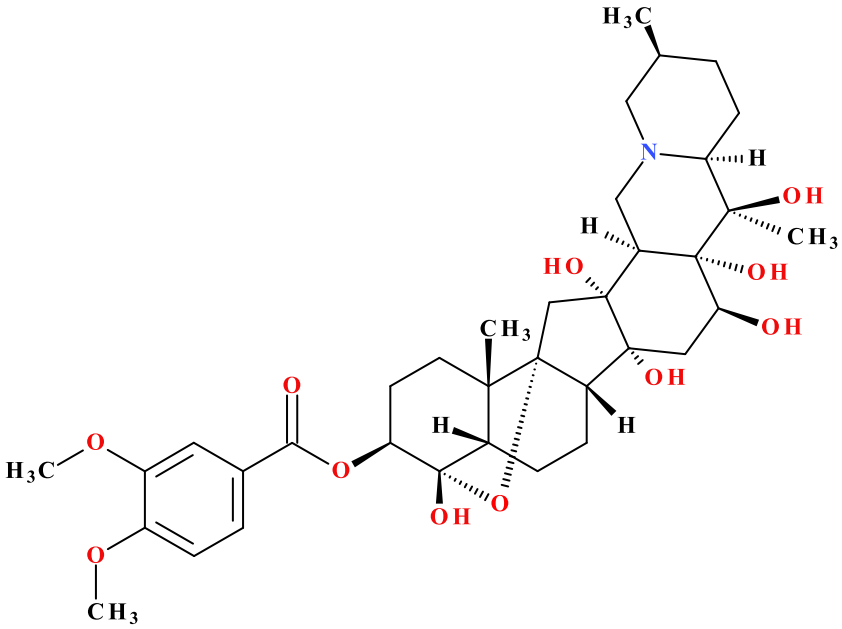


Терміналін

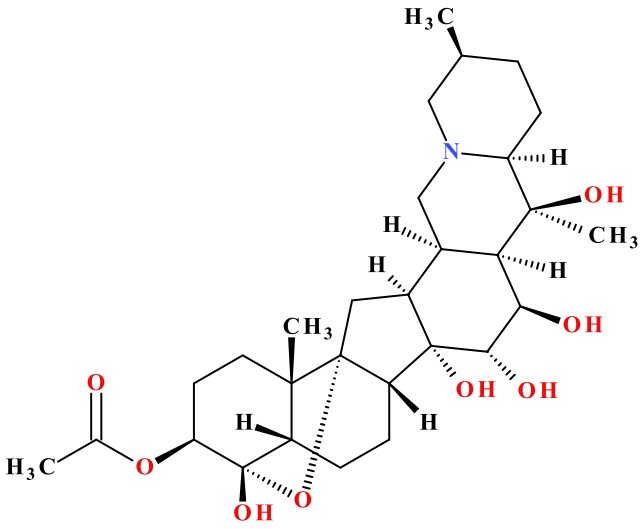
Пінгбейнін є стероїдним алкалоїдом, виділеним з *Fritillaria*, а **терміналін** виділений з *Sarcococca*.

Вератридін міститься в рослинах сімейства лілійних, зокрема в *Veratrum* і *Schoenocaulon*. Після всмоктування через шкіру або слизові оболонки він діє як нейротоксин, зв'язуючись із

напругозалежними іонними каналами натрію в мембранах клітин серця, нервів і скелетних м’язів.



Вератридін



Зігацин

Зігацин — стероїдний алкалоїд з родів *Toxicoscordion*, *Zigadenus*, *Stenantium* і *Anticlea* родини *Melanthiaceae*. Ці рослини широко поширені по всій Північній Америці і часто є джерелом отруєння для любителів активного відпочинку та худоби через його схожість з іншими їстівними рослинами, такими як дика цибуля. Наслідки споживання зігацину смертельні. Симптоми у людей включають нудоту, блювоту, сповільнений пульс, низький кров'яний тиск і атаксію. Отруєні тварини страждають від втрати апетиту,

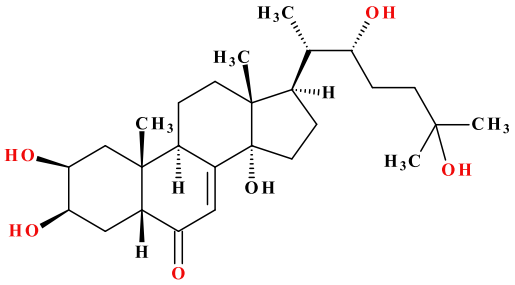
відсутності координації, розладів травлення та виділення, утрудненого дихання, прискореного серцебиття та летальності.

2.9. *Екдистероїди*

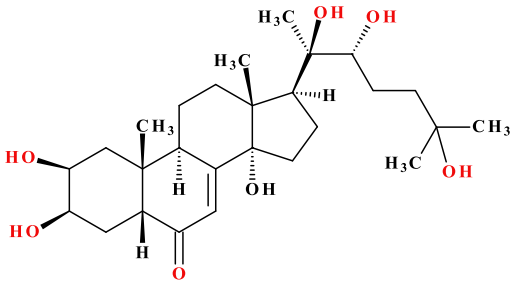
Екдистероїди — це стероїдні гормони членистоногих, які в основному відповідають за линьку, розвиток і, меншою мірою, розмноження. Фітоекдистероїди також з'являються в багатьох рослинах переважно як захисні агенти (токсини або антифіданти) проти травоїдних комах.

Важливими представниками екдистероїдів в світі комах є **α-екдизон** та **β-екдизон.** Для того, щоб отримати 25 мг α-екдизону, необхідно було переробити 500 кг коконів тутового шовкопряду (*Bombyx mori).* Комахи не здатні самостійно виробляти екдизони, оскільки в їх організмі відсутній фермент скваленциклаза, тому всі вони потрапляють в організм комах разом з рослинною їжею.

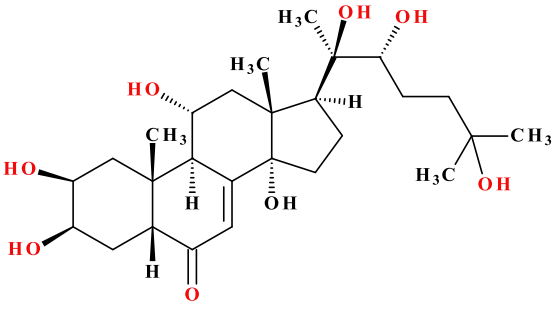
Наразі відомо біля 80 родин, в рослинах яких містяться екдистероїди, які використовують їх для захисту від травоїдних комах.



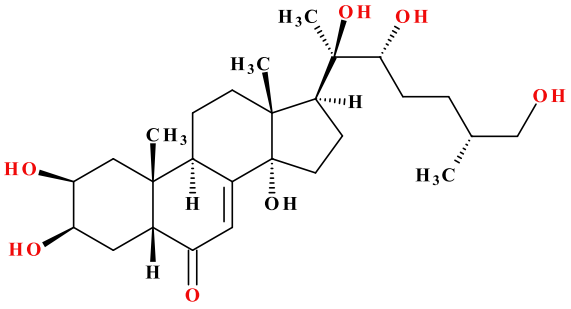
α-Екдизон



β-Екдизон



Туркестерон



Інокостерон

Туркестерон міститься в численних видах рослин, включаючи горлянку туркестанську (*Ajuga turkestanica)*, різні види *Vitex*, м'яку пшеницю (*Triticum aestivum)* і деякі види левзеї (*Rhaponticum).*

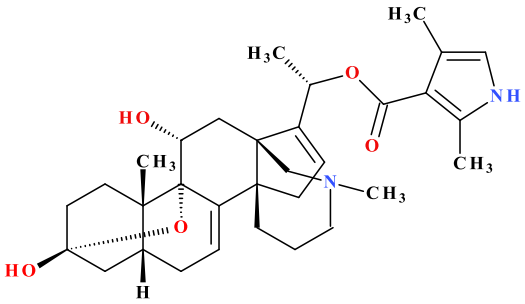
У **інокостерону**, виділеного з папороті солодиці звичайної (*Polypodium vulgare*), була виявлена анаболічна дія.

2.10. Інші стероїди

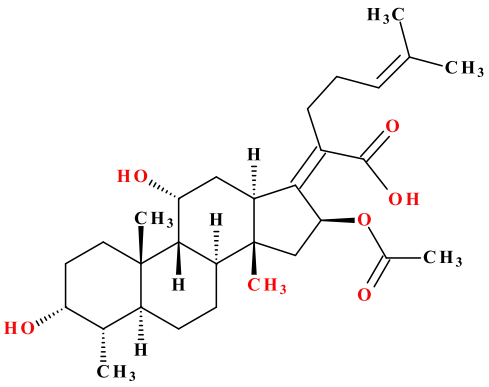
Деякі токсини тварин мають стероїдну будову.

Батрахотоксин є надзвичайно потужним кардіо- та нейротоксичним стероїдним алкалоїдом, який міститься в шкірних залозах деяких видів жаб-дереволазів з роду листолазів (*Phyllobates*). Порівняно недавно речовини з групи батрахотоксинів були виявлені у птахів Нової Гвінеї: чорно-жовтогарячої питохи з роду дроздових мухоловок (*Pitohui*) і синьоголової іфрити (*Ifrita kowaldi*), які отримують цю отруту при поїданні жуків *Choresine pulchra* (самі птахи до цієї отрути мають набутий імунітет). Батрахотоксин зв'язується з натрієвими каналами нервових клітин, незворотно відкриває їх і не дає закритися, що призводить до паралічу та смерті. Протиотрута поки ще невідома.

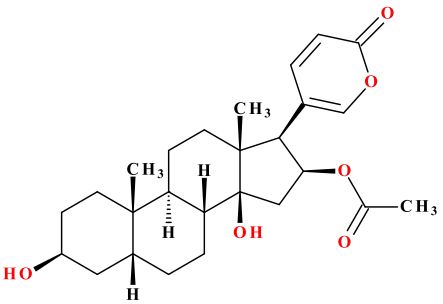
Фузідова кислота – це антибіотик, що виділяється з культуральної рідини гриба *Fusidium coccineum*, і здатний проникати в кісткову тканину. Вона використовується при захворюваннях, що викликаються грампозитивними мікроорганізмами, стійкими до інших антибіотиків.



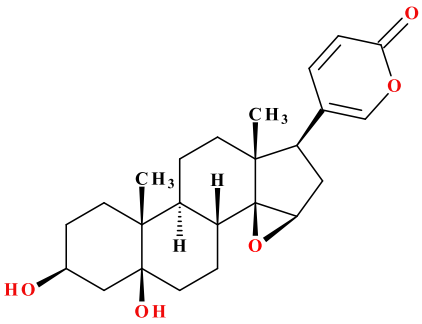
Батрахотоксин



Фузідова кислота



Буфоталін



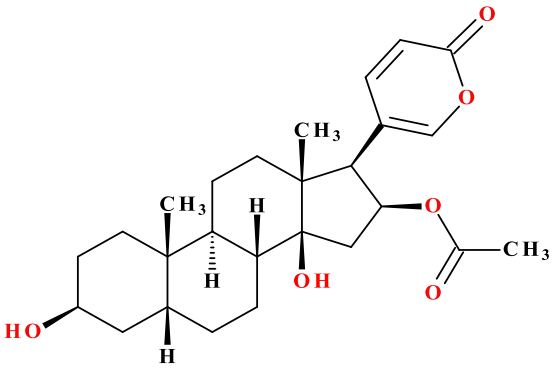
Маринобуфагенін

Буфоталін є кардіотоксичним буфанолідним стероїдом, аналогом серцевих глікозидів, що виділяється зі шкіри привушних

залоз кількох видів ропух (родина *Bufonidae*). У малих дозах стимулює роботу серцевого м'яза, у великих викликає зупинку серця в фазі систоли.

Маринобуфагенін — кардіотонічний буфадієнолідний стероїд, який виділяється жабами *Bufo rubescens, Bufo marinus* та іншими спорідненими видами. Його також можна знайти в плазмі та сечі людей з інфарктом міокарда, нирковою та серцевою недостатністю. Це судинозвужувальний засіб з дією, подібною до наперстянки.

Люцибуфагін — це захисний стероїд , який виробляють кілька видів світлячків від хижаків, таких як павуки та птахи. Спостерігалося, що деякі види світлячків, які самі не виробляють люцибуфагін, їдять інші види світлячків, які виробляють стероїд, щоб отримати захисні властивості.



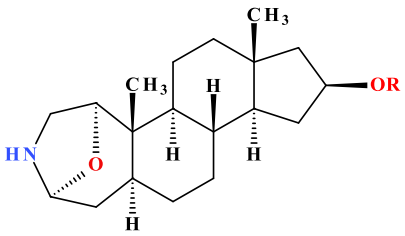
Люцибуфагін

Самандарин є основним стероїдним алкалоїдом, який виділяє вогняна саламандра (*Salamandra salamandra*). Він надзвичайно токсичний (LD_{50} = 70 мкг/кг для мишей). Отруєння може спричинити конвульсії , параліч дихання та, зрештою, смерть.

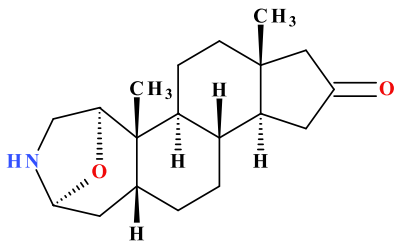
Вогняні саламандри є корінними мешканцями Центральної Європи та живуть у листяних лісах. Вони виділяють токсини самандарин для захисту від хижаків. Доведено, що отрута саламандри токсична для ссавців, птахів, риб і навіть інших земноводних. Також було припущено, що самандарин запобігає зараженню саламандри бактеріальними та грибковими інфекціями.

Вважається, що самандарин є активним інгредієнтом коньяку ***Salamander***, словенського напою, який має галюциногенну та афродизіачну дію.

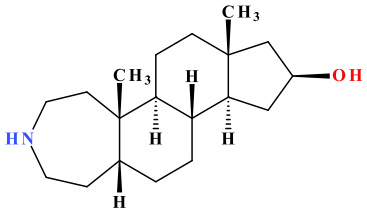
Всього відомо 9 токсинів групи самандарину, біологічна дія яких ще наразі вивчається.



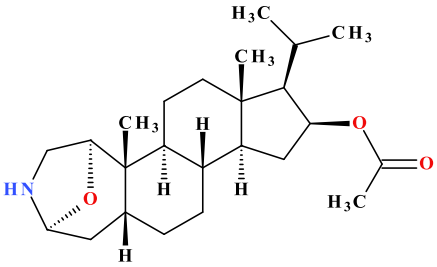
Самандарин (R=H)
О-Ацетилсамандарін (R=$COCH_3$)



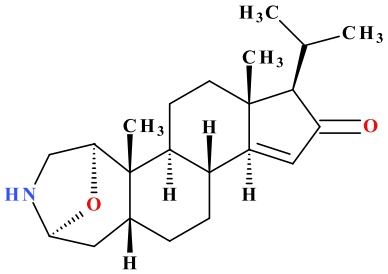
Самандарон



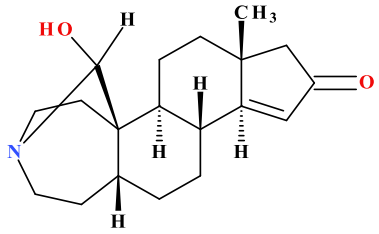
Саманін



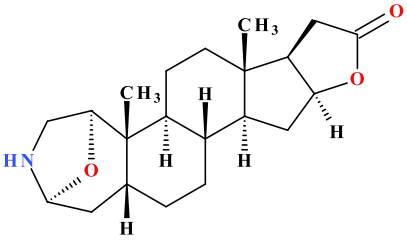
Самандінін



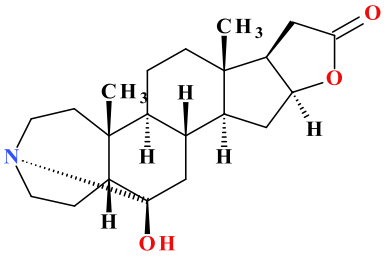
Саманденон



Циклонеосамандіон



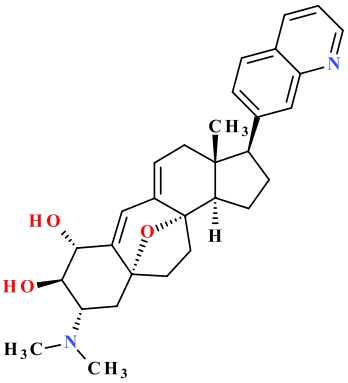
Самандарідін



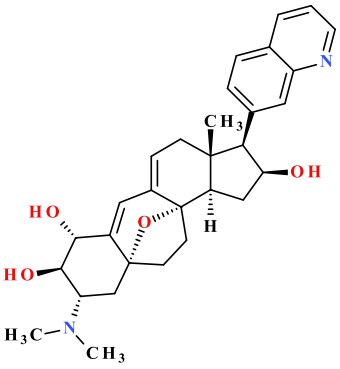
Ізоциклонеосамандарідін

Кортістатини — це група стероїдних алкалоїдів, вперше виділених у 2006 році з морської губки *Corticium simplex*.

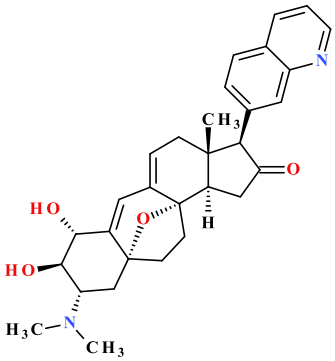
Кортістатини були виявлені під час пошуку природних сполук, які пригнічують проліферацію ендотеліальних клітин пупкової вени людини, причому **кортістатин А** виявилась найпотужнішою сполукою в цьому класі.



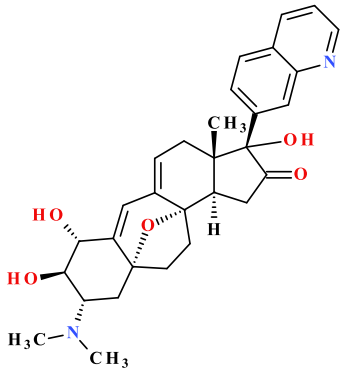
Кортістатин A



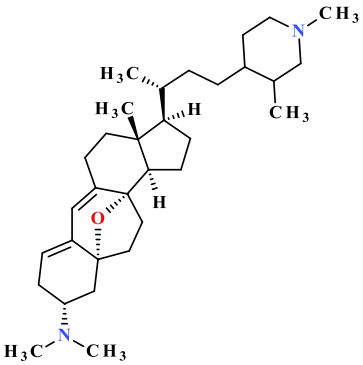
Кортістатин B



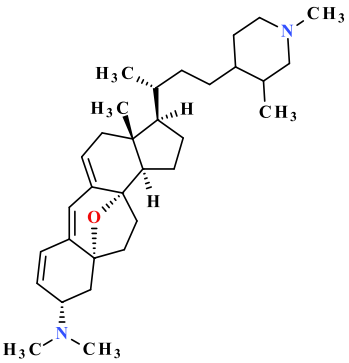
Кортістатин C



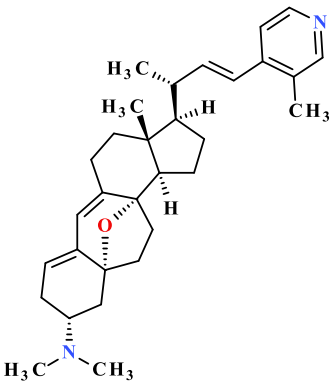
Кортістатин D



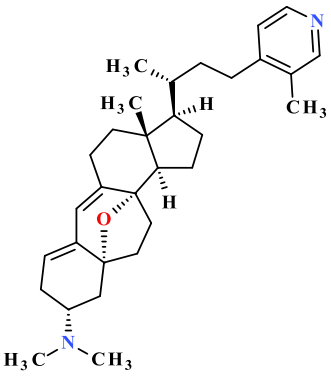
Кортістатин E



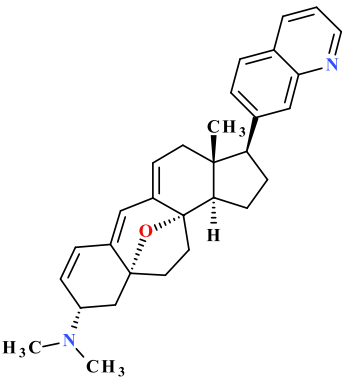
Кортістатин F



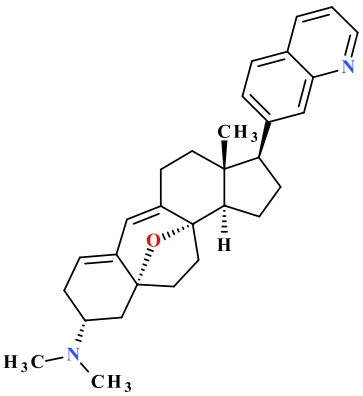
Кортістатин G



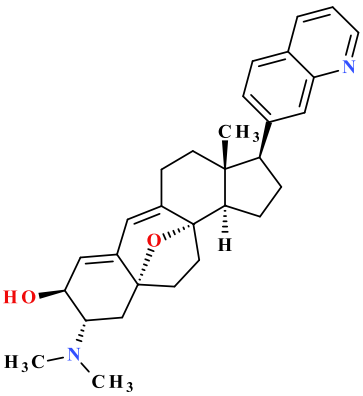
Кортістатин H



Кортістатин J

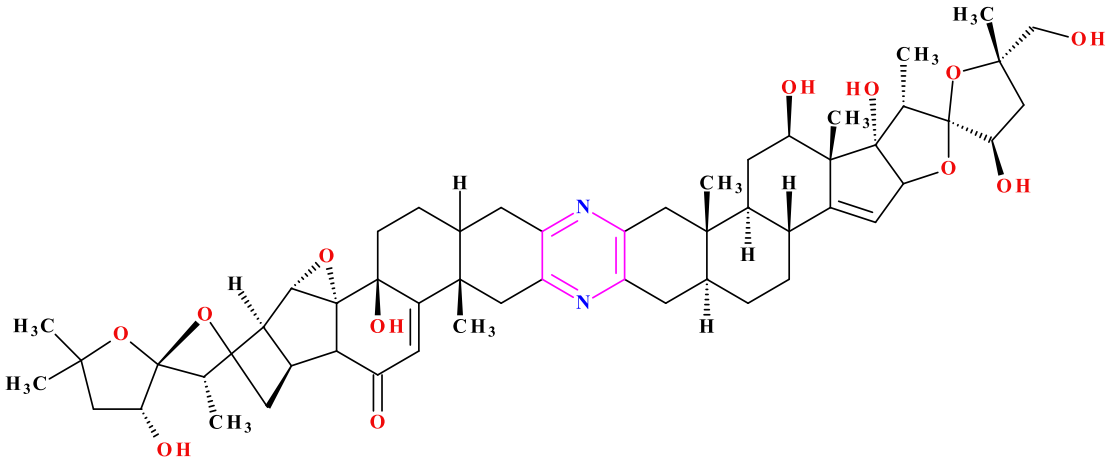


Кортістатин K



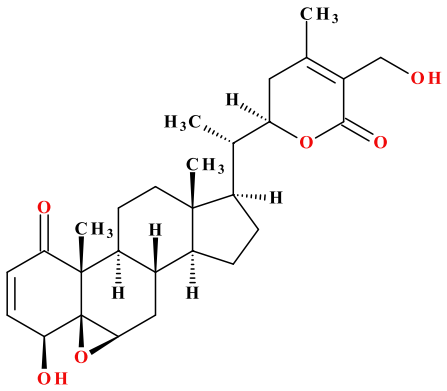
Кортістатин L

Цефалостатин 14, який виробляється деякими морськими безхребетнами (морські черв'яки та покривники), володіє дуже сильною цитотоксичною дією (LD_{50} = 10^{-7} – 10^{-9} мг/л). У структурі цефалостатину присутні два гонанових фрагменти, конденсовані з кільцем піразину та два спіроацетальні угрупування.



Цефалостатин 14

Вітаноліди — це група щонайменше з 300 природних хімічних сполук, які є лактонами і виникають в результаті окислення стероїдів. Вони в основному зустрічаються в 13 родах родини пасльонових, наприклад, у томатилло та однойменній витанії.

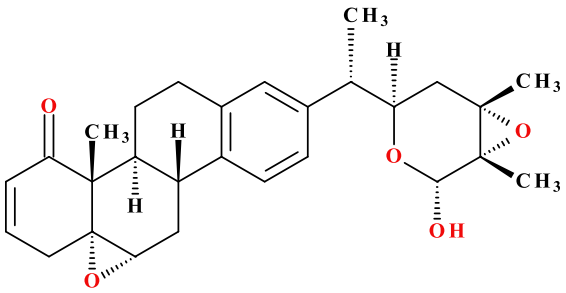


Вітаферин А

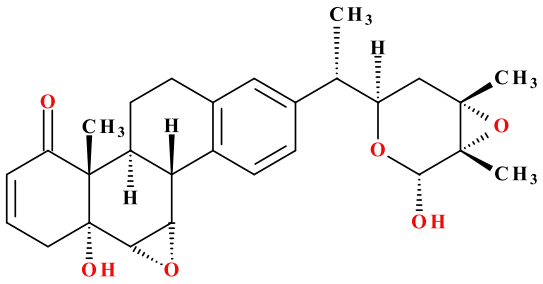
Вітаферин А є стероїдним лактоном, отриманим з *Acnistus arborescens*, *Withania somnifera* (індійська зимова вишня) та інших членів сімейства *Solanaceae*. Це перший відкритий представник класу витанолідів ергостанового типу. Він має широкий спектр фармакологічних властивостей, включаючи кардіопротекторні, протизапальні, імуномодулюючі, антиангіогенезні та антиканцеро-

генні властивості. Вітаферин А має високу реакційну здатність через ненасичене кільце А, що містить кетонну групу та епоксидну групу у кільці В і ненасичене лактонне кільце. Подвійний зв'язок у кільці А та епоксидне кільце головним чином відповідають за цитотоксичність.

Сальпіхроліди А, В і G (з *Salpichroa origanifolia*) мають пригнічуючий вплив на ріст личинок середземноморської плодової мухи (*Ceratitis capitata*). Тому вони цікаві для пошуку нових інсектицидів для сільського господарства.



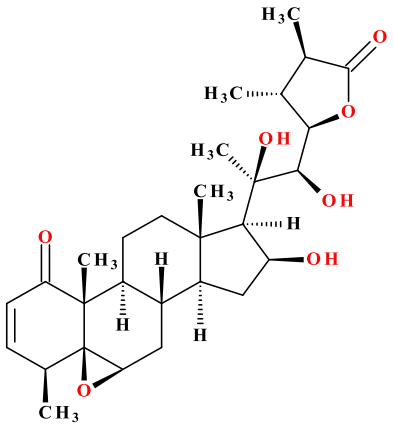
Сальпіхролід А



Нікандренон-1

Нікандренони, виділені *Nicandra physalodes*, є іншою групою витанолідів з інсектицидною дією. Їх властивості вже досліджують біля 30 років, а у 2000 р. вдалося здійснити перший синтез нікандренону.

Іксокарпалактон А з томатільйо (*Physalis philadelphica*) є багатообіцяючою сполукою для профілактики ракових захворювань.



Іксокарпалактон А

Брасіностероїди наразі були визнані шостим класом рослинних гормонів, вони беруть участь у багатьох процесах рослин:

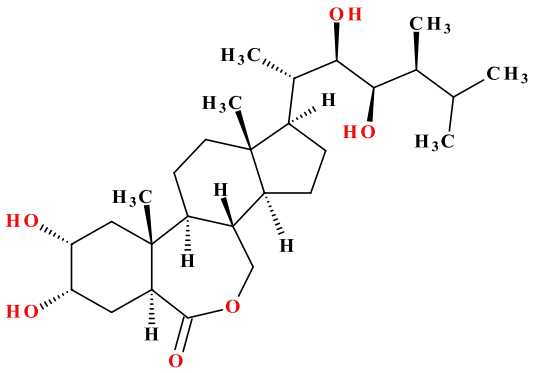
- сприяють розширенню та подовженню клітин;

- впливають на поділ клітин і регенерацію клітинної стінки;
- сприяють диференціації судин;
- впливають на формування пилкової трубки;
- прискорюють старіння культивованих клітин тканин, що відмирають;
- забезпечують певний захист рослин під час похолодання та посухи.

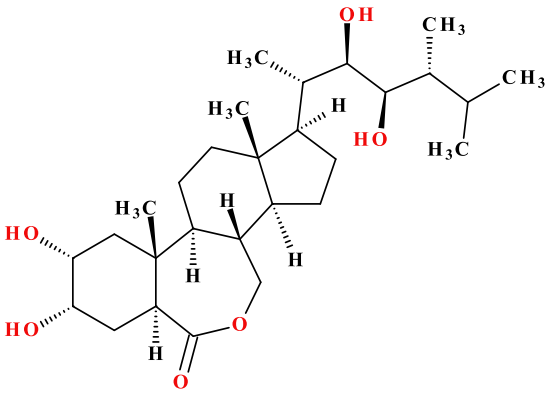
Брасінолід був першим брасіностероїдом, виділеним у 1979 році, коли було показано, що пилок *Brassica napus* сприяє подовженню стебла та поділу рослинних клітин. Вихід брасіностероїдів із 230 кг пилку *Brassica napus* становив лише 10 мг.

Дослідним шляхом було встановлено, що для двократного прискорення росту рослин необхідно від 10^{-8} – 10^{-6} мг гормону.

З моменту його відкриття з рослин було виділено уже понад 70 сполук такого типу.



Брасінолід



24-Епібрасінолід

24-Епібрасінолід виділений з бельгійської айви *Aegle marmelos* родини *Rutaceae*, був оцінений на антигенотоксичність щодо генотоксичності, спричиненої малеїновим гідразидом, у аналізі хромосомних аберацій *Allium cepa*. Було показано, що відсоток хромосомних аберацій, індукованих малеїновим гідразидом, значно знизився при додаванні 24-епібрасіноліду.

Брасіностероїди також можуть бути корисними як протипухлинні сполуки для лікування раку. Вони впливають на ендокринну систему, шляхом індукції апоптозу ракових клітин і пригнічення росту пухлин.

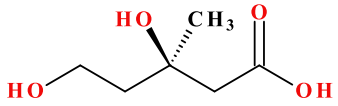
Питання для самостійної роботи з теми: «*Стероїди*»

1. Дайте характеристику групи стероїдів.
2. Назвіть та охарактеризуйте представників групи стеринів.
3. Назвіть та охарактеризуйте представників групи жовчних кислот.
4. Назвіть та охарактеризуйте представників групи кортикостероїди.
5. Назвіть та охарактеризуйте представників групи статевих гормонів.
6. Назвіть та охарактеризуйте представників групи серцевих глікозидів.
7. Назвіть та охарактеризуйте представників групи стероїдних сапонінів.
8. Назвіть та охарактеризуйте представників групи стероїдних алкалоїдів.
9. Назвіть та охарактеризуйте представників групи екдістероїдів.
10. Назвіть та охарактеризуйте представників групи інших стероїдів.

Глава 3. Біогенез ізопреноїдів та стероїдів

По суті, терпеноїди і стероїди є спорідненими класами сполук, але для кращого розуміння матеріалу нами свідомо було розділено їх на дві групи, хоча процеси біоситезу їх мають спільні шляхи.

3.1. Біогенез ізопреноїдів



(R)-Мевалонова кислота

Першим специфічним попередником терпеноїдів і стероїдів є мевалонова кислота. Вона має стереогенний центр і існує у вигляді двох енантіомерів: (S)-мевалонової кислоти та (R)-мевалонової кислоти. Остання є однією з ключових органічних кислот — метаболітів, попередником в біосинтетичному шляху, відомому як мевалонатний шлях, який веде до утворення терпенів і стероїдів. Біосинтез мевалонової кислоти здійснюється з активованих залишків ацетатної кислоти (AcSCoA). На першому етапі із двох мотекул ацетилкоферменту А під дією ацетоацетилтіолази відбувається естерна конденсація з утворенням ацетоацетилкоферменту А (схема 3.1), який з третьою молекулою AcSCoA при участі гідроксиметилглутарилсинтетази, в результаті альдольної конденсації, утворює 3-гідрокси-3-метилглутарилкофермент А. Відновлення останнього НАДФН мевалонатоксидоредуктази через напівацеталь утворюється мевалонова кислота (схема 3.2).

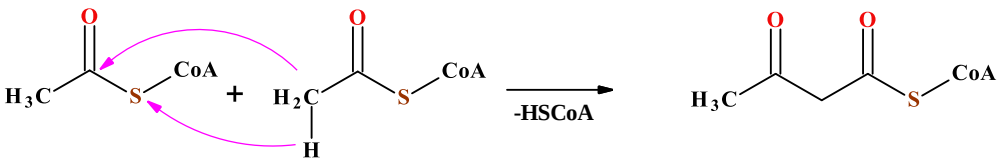


Схема 3.1. Біосинтез ацетоацетилкоферменту А

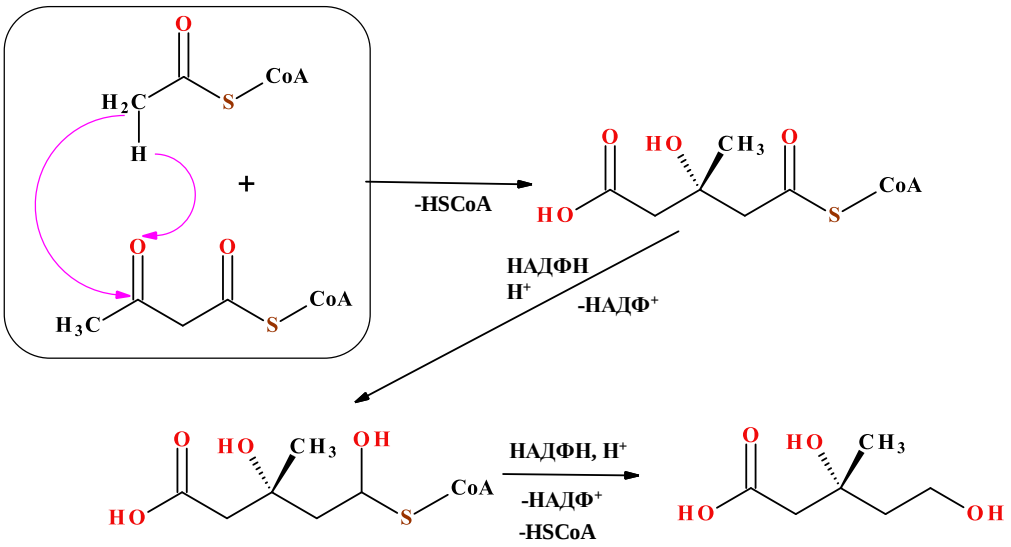


Схема 3.2. Біогенез мевалонової кислоти

За участі АТФ, іонів Mg^{2+}, в присутності мевалонаткінази відбувається фосфорилювання мевалонової кислоти з утворенням 5-дифосфомевалонової кислоти, яка після декарбоксилювання та дегідратування перетварюється в 3-метилбут-3-енілдифосфат (одна із ключових сполук в біосинтезі ізопреноїдів). За дії ізопентенілдіфосфатізомерази цей дифосфат ізомеризується в 3-метилбут-2-енілдифосфат (схема 3.3).

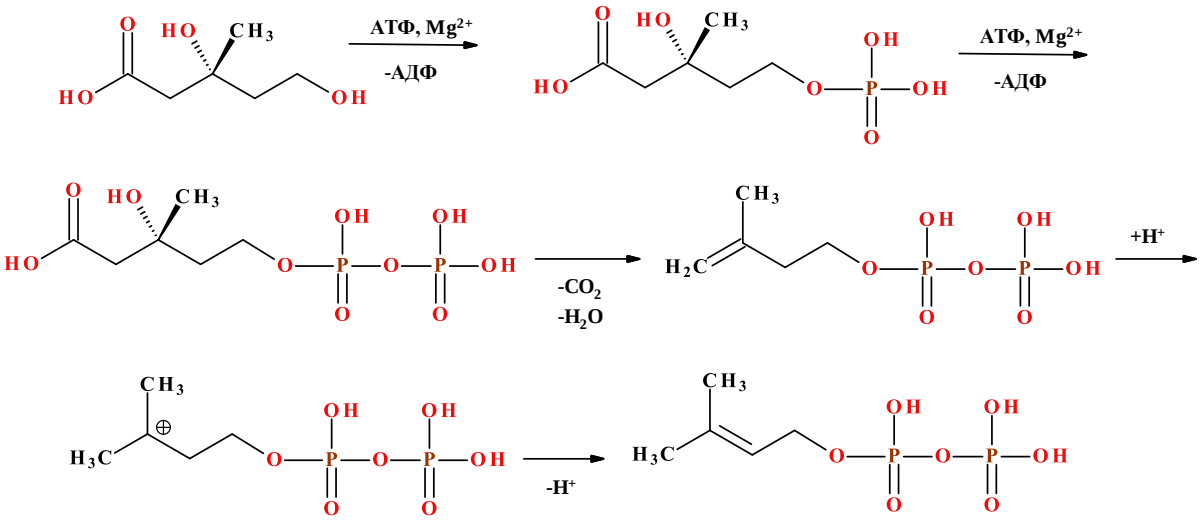


Схема 3.3. Біогенез активних форм ізопрену

3-Метилбут-3-енілдифосфат та 3-метилбут-2-енілдифосфат приймають участь в біосинтезі гераніфосфату (попередника монотерпеноїдів).

На першому етапі 3-метилбут-2-енілдифосфат відщеплює фосфатну групу утворюючи активний карбокатіон алільного типу, який атакує подвійний зв'язок 3-метилбут-3-енілдифосфату. Це призводить до біосинтезу геранілдифосфату (схема 3.4).

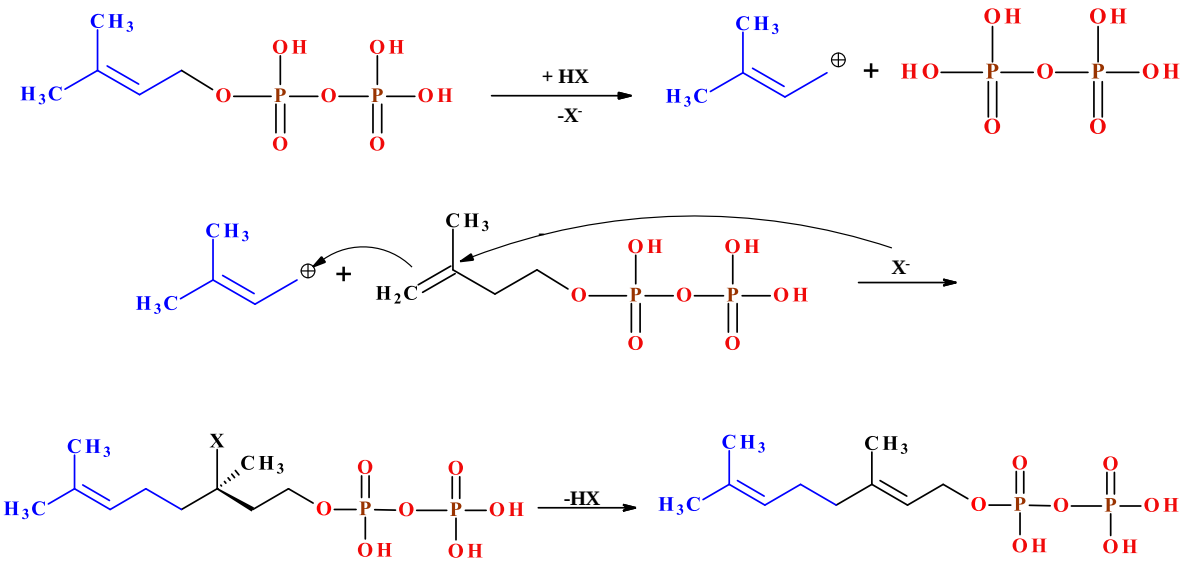


Схема 3.4. Біогенез геранілдифосфату

Аналогічно з 3-метилбут-3-енілдифосфату та геранілдифосфату утворюється попередник сесквітерпеноїдів фарнезилдифосфат (схема 3.5).

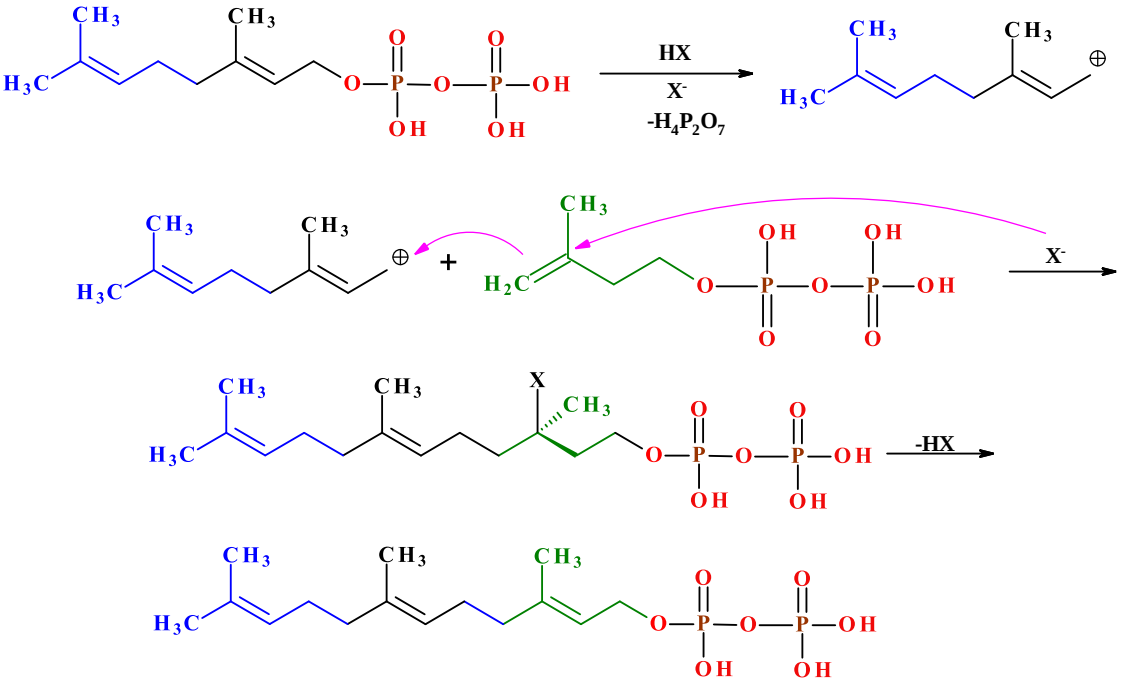


Схема 3.5. Біогенез фарнезилдифосфату

Геранілдифосфат є базовою сполукою для біосентезу монотерпеноїдів. В утворенні моно- та біциклічних терпеноїдів безпосередньо приймає участь ізомер геранілдифосфату – нерілдифосфат, у якого подвійний зв'язок після другого атома Карбону знаходиться в *цис*-конфігурації. На першій стадії нерілдифосфат утворює алільний катіон (I), який циклізується з утворенням катіону (II) зі структурою ментану. Останній в результаті циклічних перегрупувань утворює різноманітні біциклічні сполуки (схема 3.6).

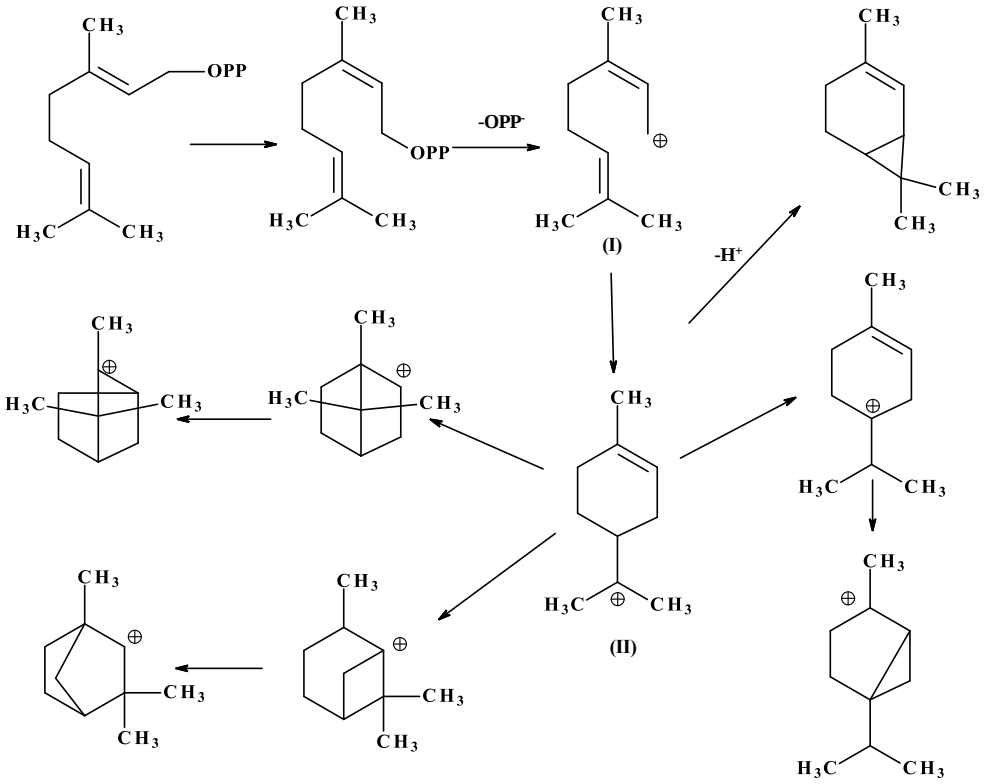


Схема 3.6. Напрямки циклізації геранілдифосфату

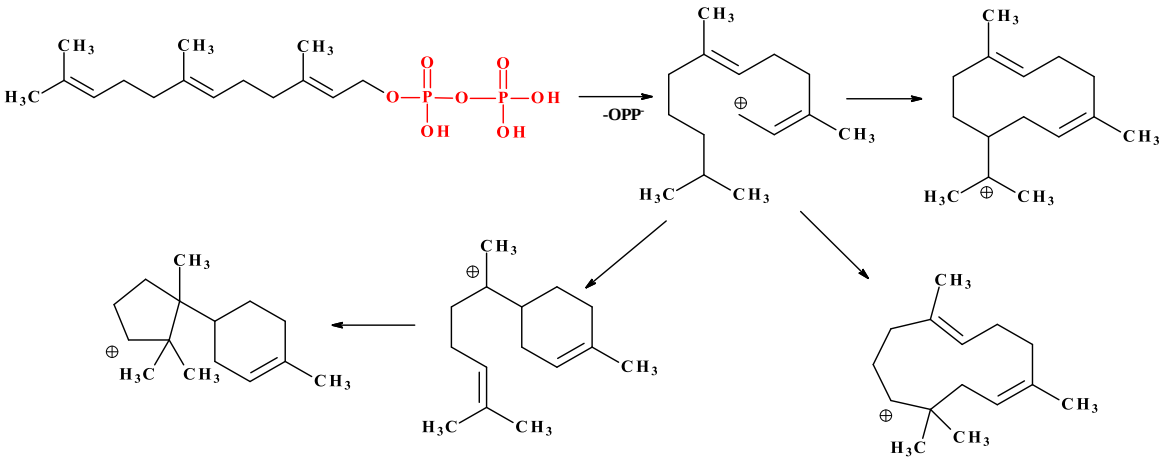


Схема 3.7. Напрямки циклізації (2*E*, 6*E*)-фарнезилдифосфату

Різноманітні структури сесквітерпеноїдів утворюються із фарнезилдифосфату також через утворення алільного катіону, який утворюється в результаті відщеплення залишку пірофосфатної кислоти. В залежності від того яка конфігурація подвійного звязку в положенні 2 фарнезильного катіону, циклізація може йти двома шляхами (схеми 3.7 та 3.8).

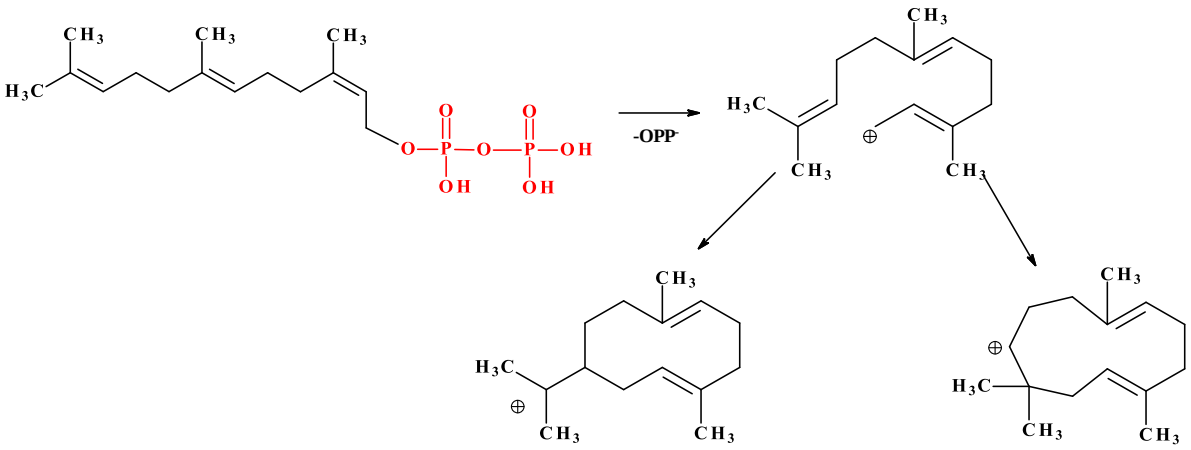


Схема 3.8. Напрямки циклізації (2*Z*, 6*E*)-фарнезилдифосфату

Синтез сквалену (попередник всіх тритерпеноїдів та стероїдів) відбувається в результаті димеризації фарнезилдифосфату. Фарнезилдифосфат, на першому етапі, втрачаючи залишок пірофосфатної кислоти утворює алільний катіон, який разом з нуклеофільною частинкою X^- приєднується по подвійному зв'язку наступної молекули фарнезилдифосфату. Утворена сполука при дії основи в результаті γ-елімінування перетворюється в циклопропанвмісну сполуку **пресквалендифосфат**. Останній, втрачаючи пірофосфат-аніон, перетворюється в карбокатіон, який в результаті алкільного зсуву перегруповується з розривом цикпропанового кільця, регенеруючи подвійний зв'язок. На останній стадії утворений карбокатіон приєднує гідрид-аніон від молекули НАДФН (схема 3.9).

Біогенез татрациклічних терпеноїдів, які є попередниками стероїдів (ланостерин та циклоартенол), здійснюється в результаті епоксидації (утворення 2,3-епоксисквалену) та наступної циклізації.

Синтез ланостерину представлено на схемі 3.10. Біогенез циклоартенолу відрізняється від ланостерину іншим способом стабілізації тетрациклічного катіону (схема 3.11).

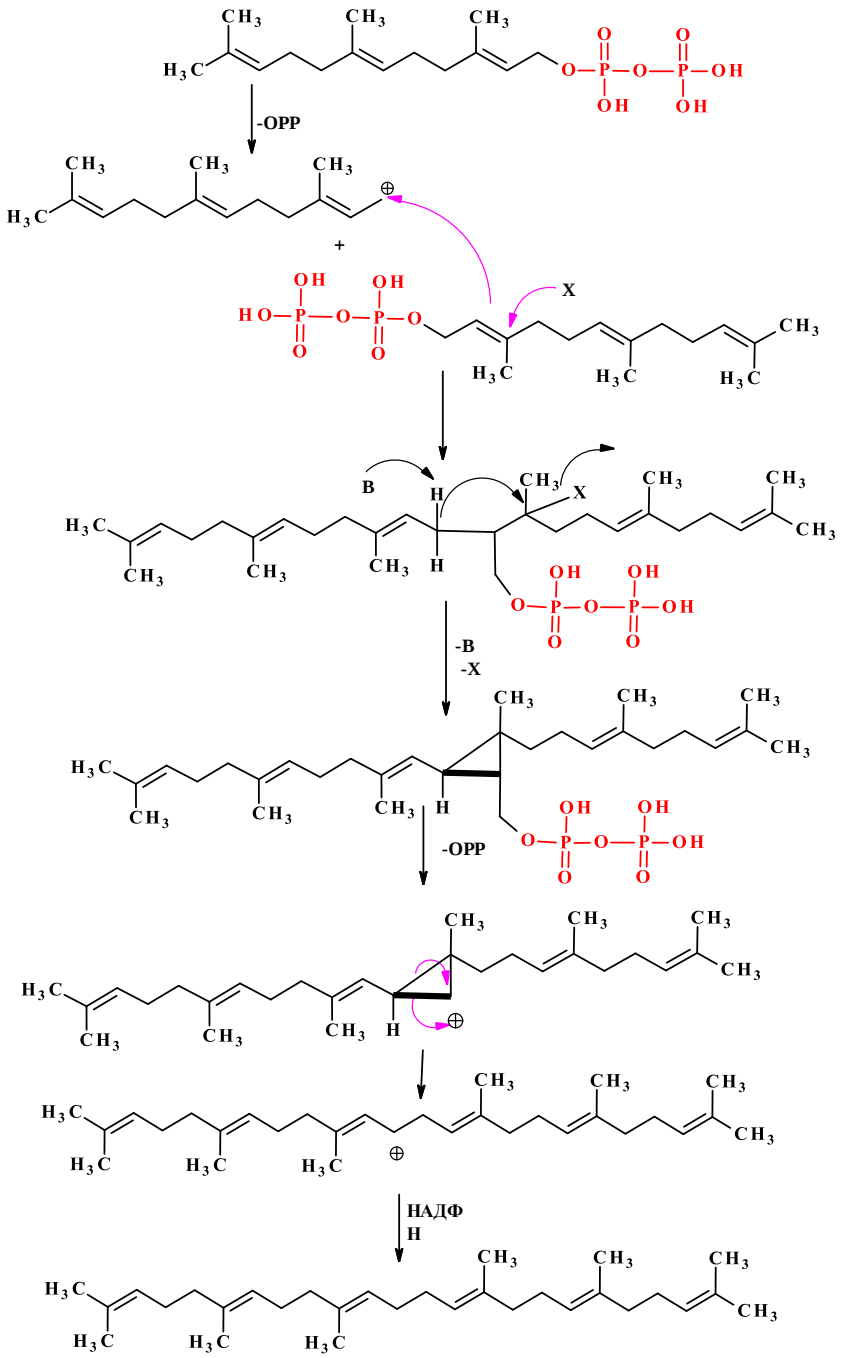


Схема 3.9. Біогенез сквалену

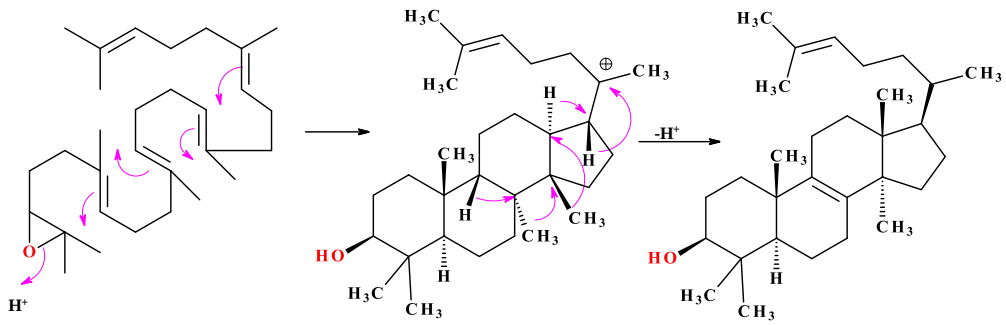


Схема 3.10. Біогенез ланостерину.

Циклоартенол є вихідною точкою для синтезу майже всіх рослинних стероїдів, що робить їх хімічно відмінними від стероїдів грибів і тварин, які, натомість, виробляються з ланостеролу.

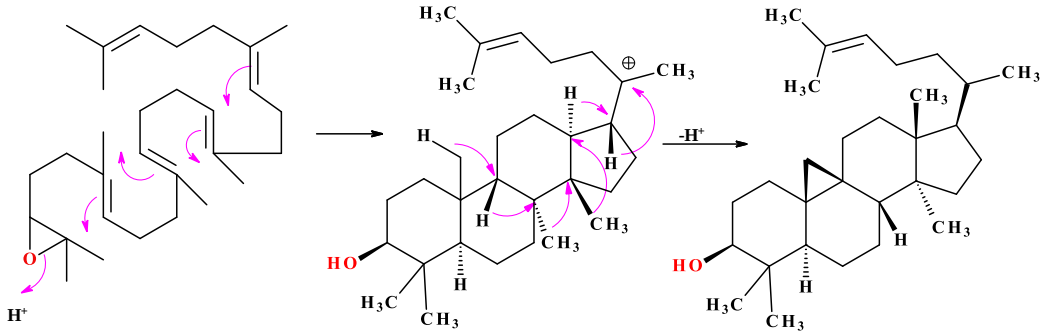


Схема 3.11. Біогенез циклоартенолу

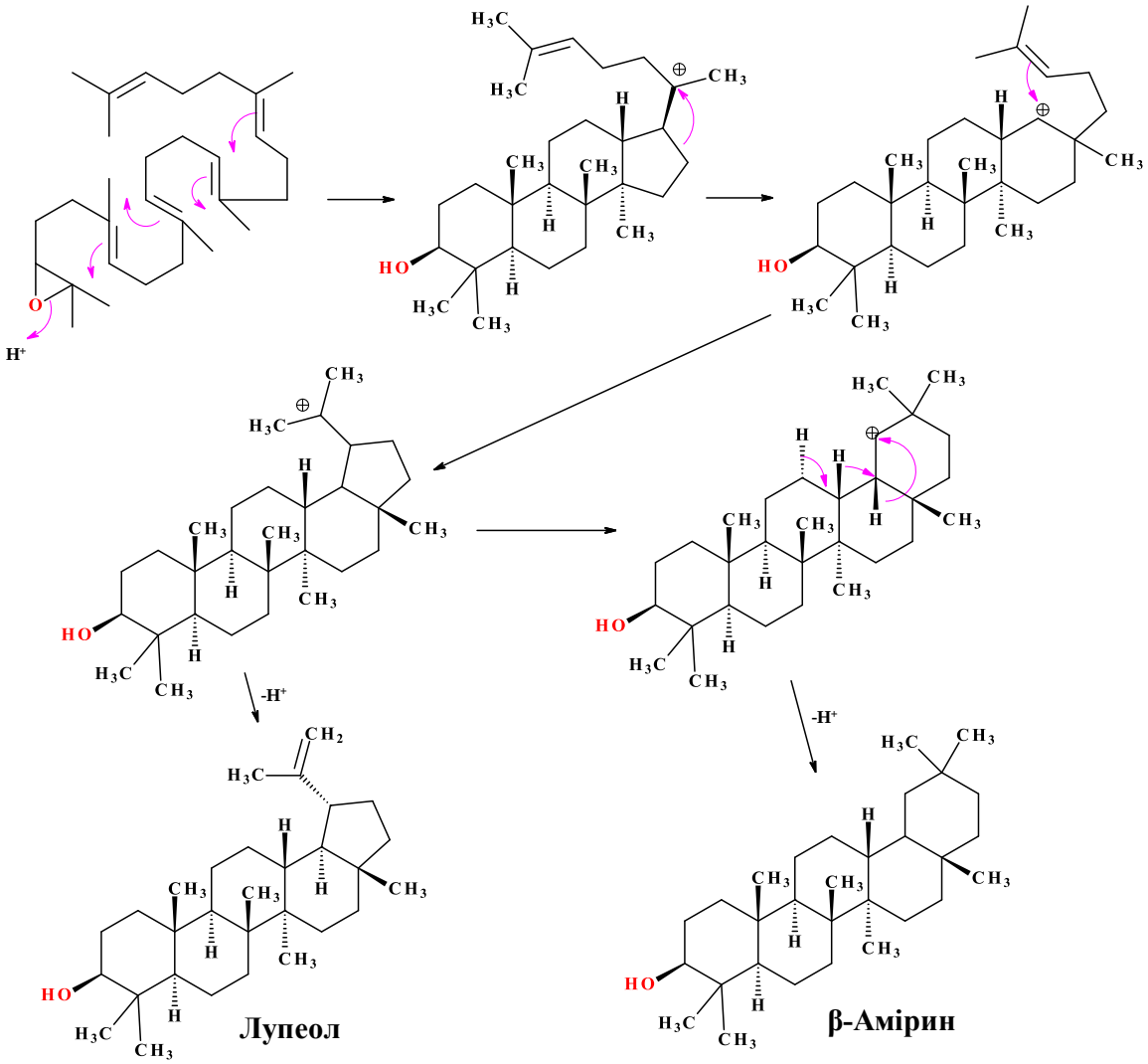


Схема 3.12. Біогенез пентациклічних тритерпеноїдів.

Пентациклічні тритерпеноїди також утворюються із сквалену. Біосинтез починається також із 2,3-епоксисквалену, але трохи іншим

шляхом циклізації. Утворений тетрациклічний катіон ізомеризується з розширенням пентациклопропанового кільця до циклогексанового. Утворена тетрациклічна система далі в результаті циклізації перетворюється в пентациклічну (утворення додаткового циклопентанового циклу). Остання, втрачаючи протон, перетворюється в **лупеол**. Однак, якщо утворений пентациклічний карбокатіон перегрупується з утворенням п'ятого циклогексанового циклу, то після відщеплення протону утворюється **β-амирин** (схема 3.12).

Крім того, що лупеол є попередником ряду пентациклічних тритерпеноїдів, він сам проявляє протизапальну, протипухлинну та антидіабетичну властивості. Джерелами лупеолу є алое вера(*Aloe vera*), гуава (*Psidium guajava*), женьшень (*Panax ginseng*), *Tamarindus indica*, *Allanblackia monticola*, *Himatanthus sucuuba*, *Celastrus paniculatus*, *Zanthoxylum riedelianum*, *Leptadenia hastata*, *Crataeva nurvala*, *Bombax ceiba* та *Sebastiania adenophora*, які використовувалися століттями корінним населення Північної та Латинської Америки, Японії, Китаю, Африки та островів Карибського басейну в народній медицині.

β-Амірин (олеананановий скелет) в результаті ізомеризації перетворюється в α-амірин (урсановий скелет) (схема 3.13).

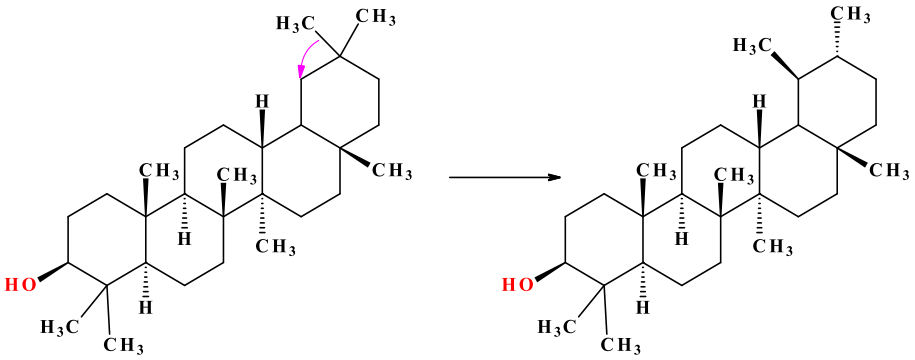


Схема 3.13. Ізомеризація β-амірин в α-амірин

У рослин α-амірин є попередником урсолової кислоти, а β-амірин – олеанолової. Амірини можна знайти в багатьох різних рослинах і рослинних матеріалах, таких як листя, кора, деревина, смоли. Найбільший вміст α-амірину можна знайти в смолах деяких дерев *Burseraceae* (майже 1 г/кг) і в меншій кількості в ароматичних смолах деяких мексиканських дерев та в таких рослинах, як *Commiphora holtziana* і *Cassia obtusifolia*.

Основними природними джерелами β-амірину є пилок лотоса, мексиканське дерево *Amphipterygium adstringens*, що знаходиться під загрозою зникнення, евкаліпт (*Eucalyptus globulus*). У менших кількостях його також можна знайти в деяких видах фікусів, таких як *Ficus carica* і *Ficus cordata*.

Вважається, що α-амірин та інші подібні сполуки відповідають за стійкість виноградних лоз до грибкових захворювань. Пізніше, дослідження, проведені в 2011 році, показали сильний протигрибковий і антибактеріальний ефект цих сполук.

Також було виявлено, що α- та β-амірини проявляють тривалі антиноцицептивні та протизапальні властивості на моделях стійкої ноцицепції через активацію канабіноїдних рецепторів CB1 і CB2 та інгібування виробництва цитокінів та експресії NF-κB, CREB і циклооксигенази 2.

Дослідження, проведені на лабораторних мишах з екстрактом рослини *Bursera simaruba*, показали сильний протизапальний ефект.

Стародавні китайські лікарі використовували екстракт рослини лігуструм як ліки від гепатиту та хронічного бронхіту. Після проведення лабораторних досліджень з екстрактом з'ясувалося, що знеболюючий ефект рослини, швидше за все, зумовлений одним із його основних діючих речовин, а саме β-амірином, лупеолом і бетуліновою кислотою.

3.2. Біогенез каротиноїдів

Попередником каротиноїдів є геранілгеранілдифосфат (проміжний продукт біосинтезу дитерпенів і дитерпеноїдів, гіберелінів, токоферолів і хлорофілів). Геранілгеранілпірофосфат також використовується як хемоатрактант для мігруючих зародкових клітин. Сигнал атрактанту спрямовує статеві клітини до місць, де вони диференціюються в яйцеклітини та сперматозоїди.

У результаті його димеризації (аналогічно до синтезу сквалену із фарнезилдифосфату) утворюється фітоїн. Відмінністю синтезу фітоїну від сквалену є відщеплення протону від карбокатіона (на відміну від приєднання гідриданіона у сквалена) та утворення спряженої системи із трьох подвійних зв'язків. Утворений фітоєн в результаті ряду послідовних реакцій перетворюється в лікопен (ψ,ψ-каротин) (схема 3.14).

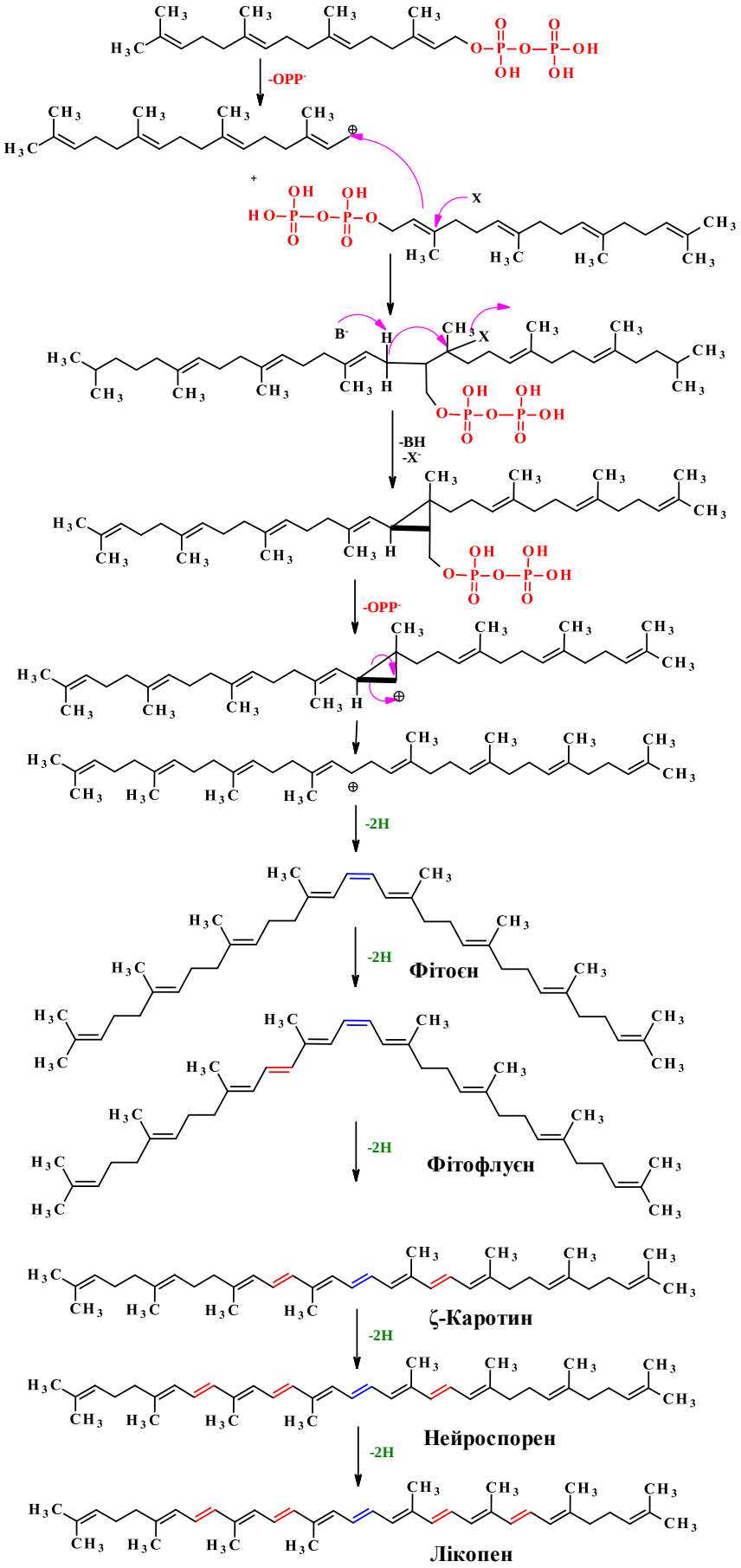


Схема 3.14. Біогенез лікопену

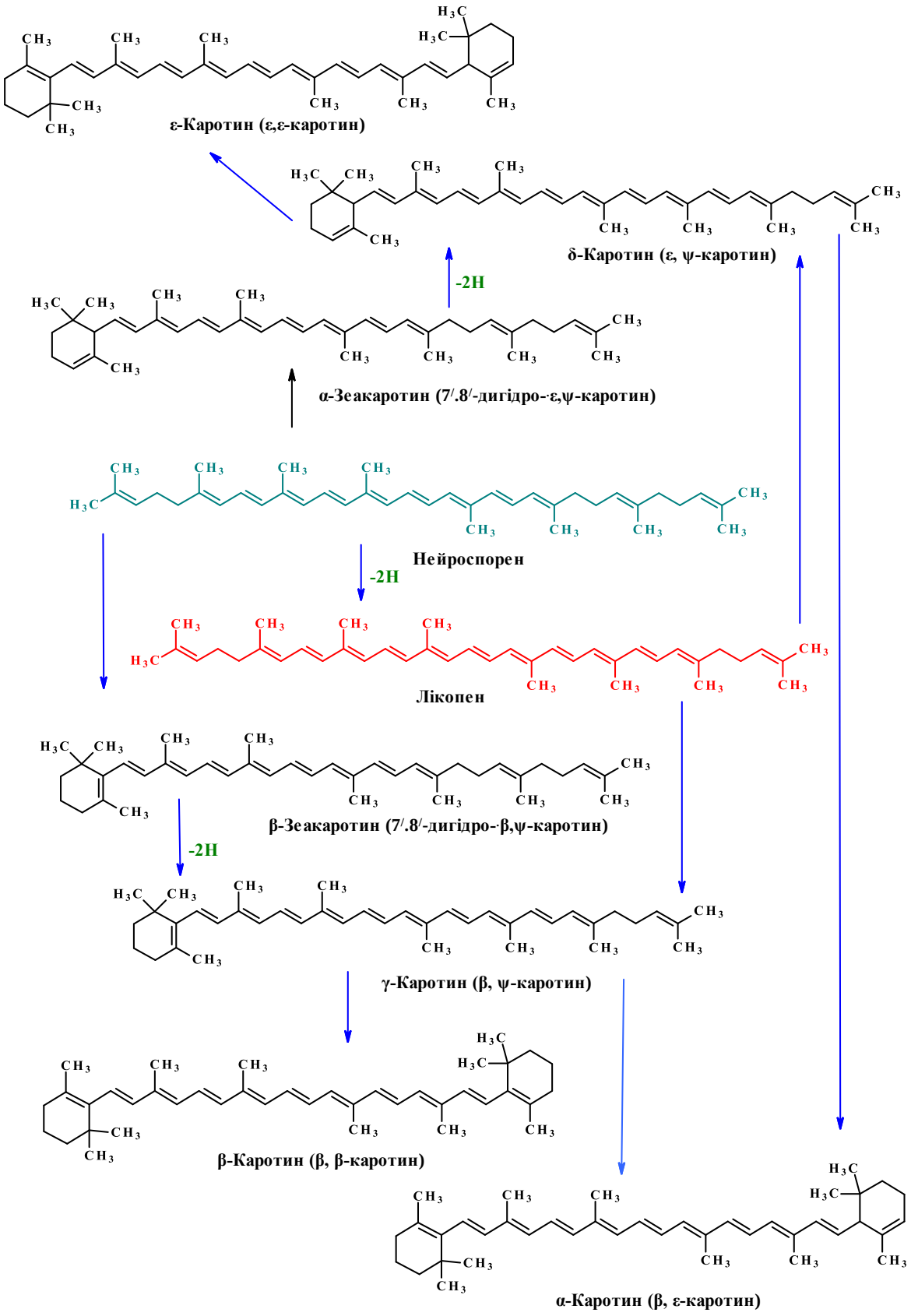


Схема 3.15. Біогенез каротиноїдів

Переважна кількість рослин не накопичує лікопін, а утворює каротини шляхом його циклізації. Даний процес може починатись і з нейроспорену, але у цьому випадку іде формування лише одного кільця зі сторони більш ненасиченого кінця молекули.

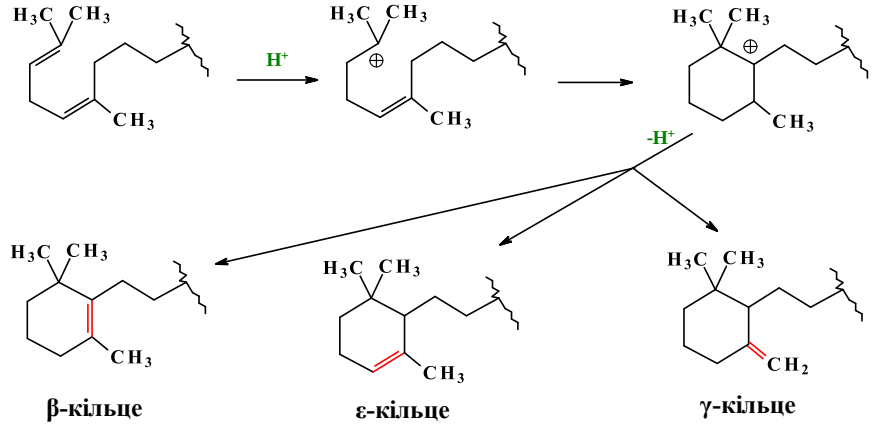


Схема 3.16. Механізм утворення кілець в каротиноїдах

Вважається, що процесу циклізації передує протонування крайнього подвійного зв'язку в молекулі. Утворений карбокатіон циклізуєтья в шестичленний цикл в результаті електрофільної атаки по подвійному зв'язку між шостим та сьомим атомом Карбону. Утворений циклічний третинний карбокатіон далі стабілізується за рахунок депротонізації утвореного кільця, що приводить до утворення β-, ε- чи γ- кільця з різним розміщенням подвійного зв'язку (схема 3.16). Найпоширенішими в природі каротинами є ті, які містять β- та ε-кільця.

3.3. Біогенез стероїдів

Попередником холестерину в живих об'єктах є ланостерин. Процес біосинтезу холестерину супроводжується втратою трьох метильних груп в базовій структурі, а також відновленням подвійного зв'язку в боковому ланцюзі та міграцією подвійного звязку в кільці В (схема 3.17). Наведена схема ілюструє ймовірний шлях перетворення ланостерину в золестерин. Зрозуміло, що в різних природних об'єктах ці шляхи можуть бути видозмінені, що підтверджується в ряді випадків наявністю інших проміжних попередників холестерину у окремих видів.

Біосинтез холестерину в вищих рослинах здійснюється з циклоартенолу.

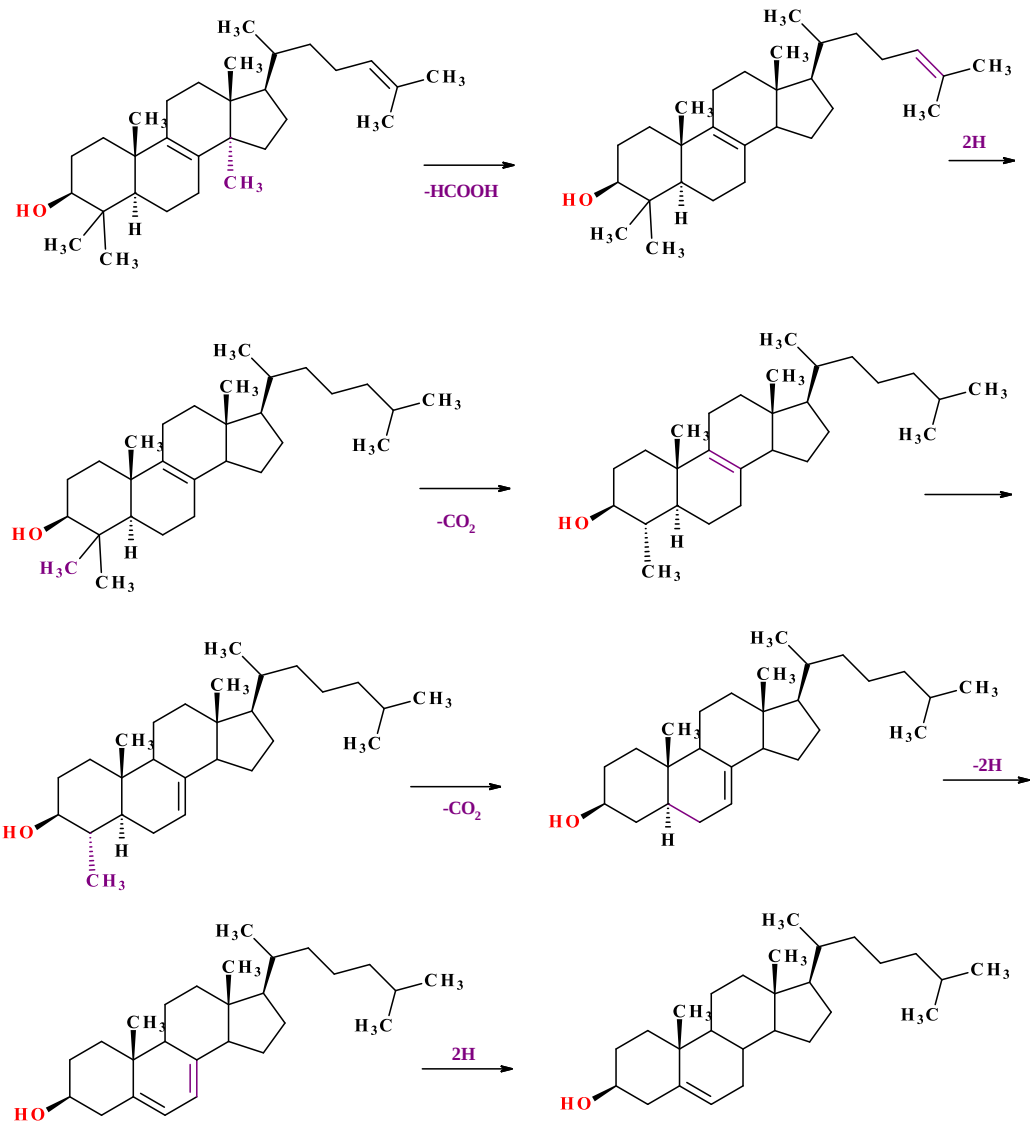


Схема 3.17. Біогенез холестерину з ланостерину

Жовчні кислоти утворюються в тканині печінки, де переробляється приблизно 80 % холестерину. Біосинтез жовчних кислот починається з гідроксилювання 7α-положення молекули холестерину. Далі відбувається процес міграції подвійного зв'язку та окиснення гідроксильної групи в 3 положенні системи в кетонну. На наступному етапі відбувається гідрокситювання в 12α-положення молекули та відновлення подвійних зв'язків. Після функціаналізації атома Карбону метильної групи ізопропільного фрагменту бокового ланцюга молекули утворюється 3α,7α,12α-тригідроксихолестаноїл-кофермент А. На останньому етапі відмічається відщеплення ізопропільного фрагменту в боковому лацюзі молекули у вигляді пропаноїлкоферменту А та утворення холевої кислоти. Решта жовчних кислот утворюється подібно до наведеної схеми 2.18.

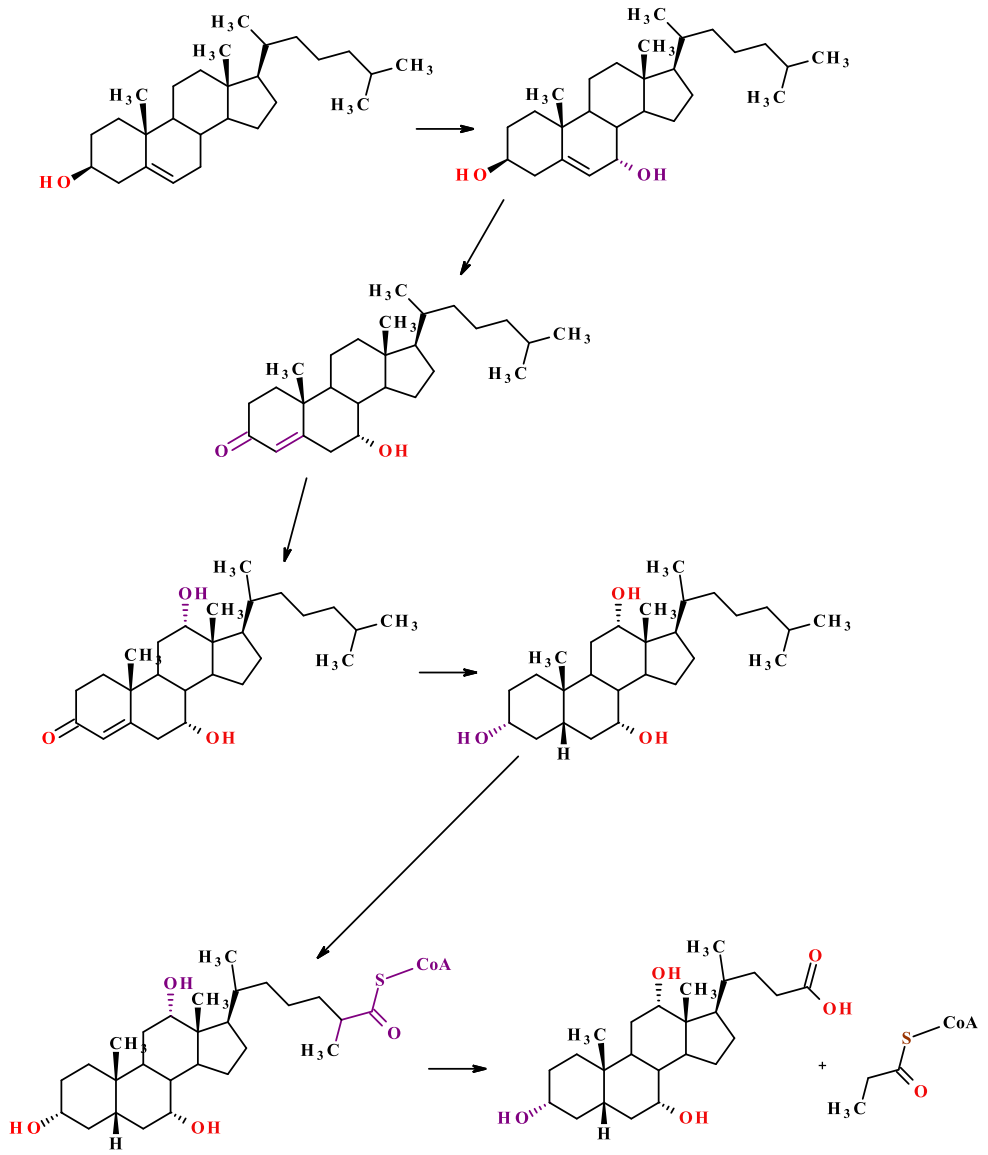


Схема 3.18. Біогенез жовчних кислот на прикладі холевої кислоти

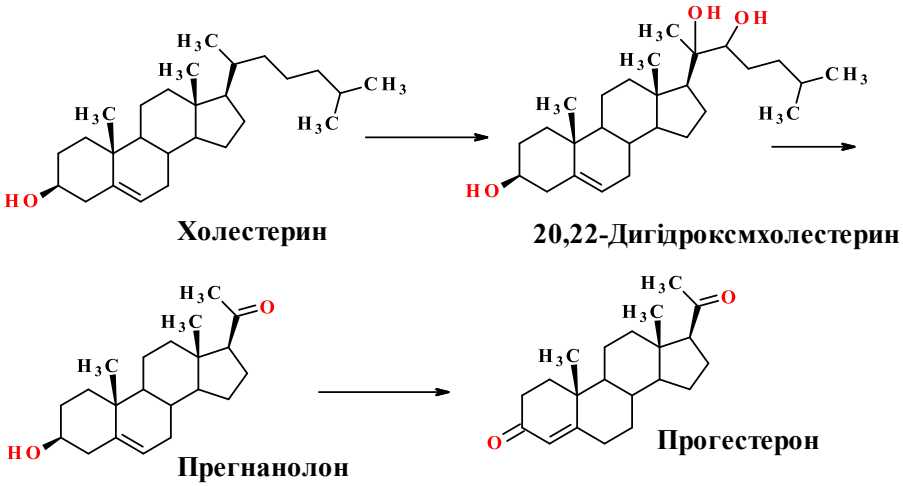


Схема 3.19. Біогенез прогестерону

Перетворення холестерину в стероїдні гормони починається шляхом гідроксилювання. Утворений 20,22-дигідроксихолестерин далі, в результаті розщеплення зв'язку С-С в діольному фрагменті, перетворюється на прегненолон, який далі утворює прогестерон (схема 3.19).

Прегненолон є ключовою сполукою в біосинтезі всіх стероїдних сполук, які містять 21 і менше атомів Карбону, а також буфадієнолідів та карденолідів.

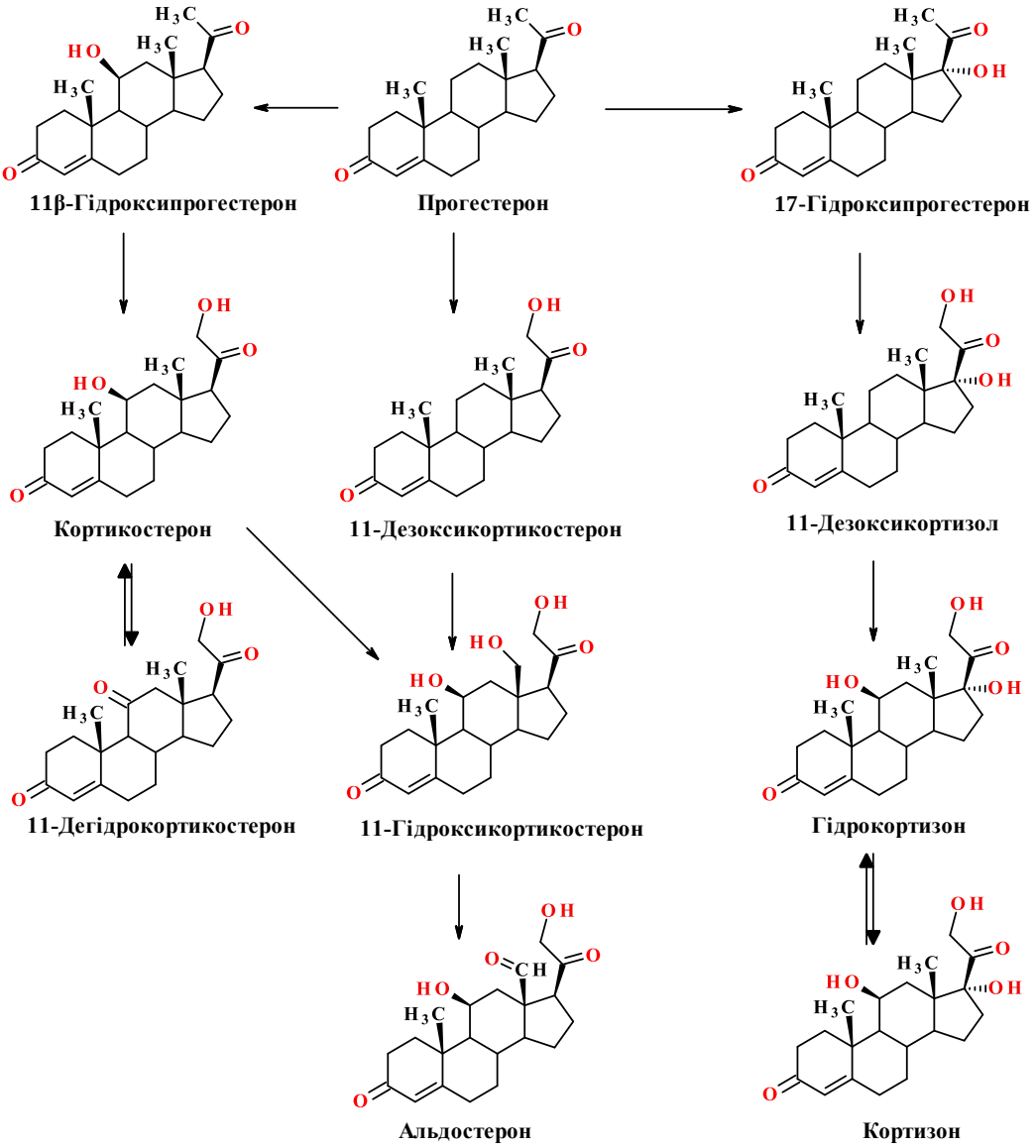


Схема 3.20. Біогенез кортикостероїдів із прогестерону

Прогестерон в рослинних та тваринних організмах присутній в дуже малих кількостях, оскільки він дуже швидко використовується

для біосинтезу інших структур. Перетворення прогестерону в кортикостероїдні гормони проілюстровано на схемі 3.20.

Шляхи біосинтезу андрогенних гормонів можуть починатися з холестерину, прегнонолону та прогестерону (схема 3.21). Відомі також шляхи біосинтезу з кортикостероїдів. Біосинтез іде шляхом деградації карбонового скулету за участі ферменту десмолази. Такі процеси протікають в тканинах статевих та надниркових залоз, плаценти, печінки та нирок.

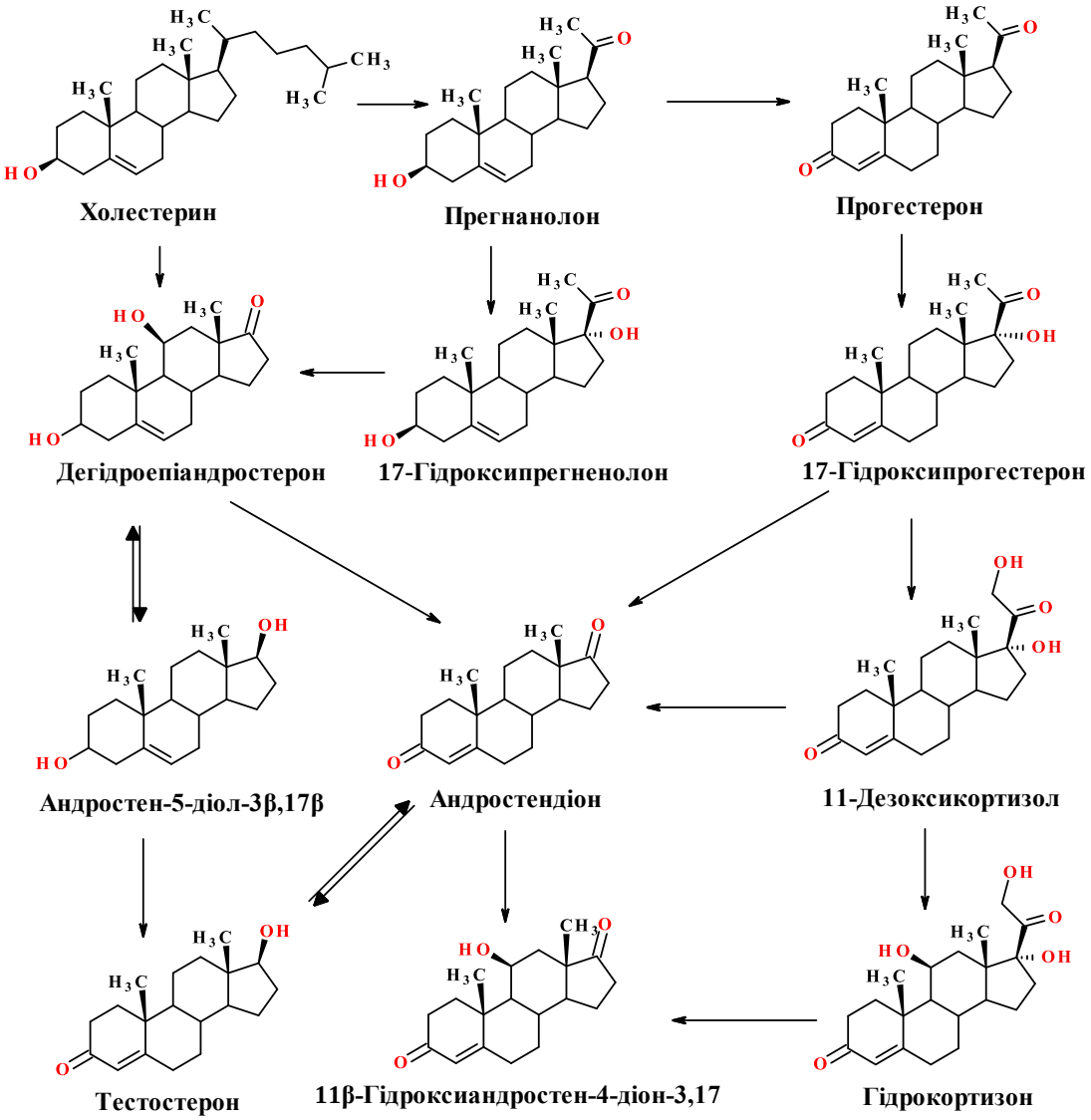


Схема 3.21. Біогенез андрогенних гормонів

Естрогенні гормони синтезуються в яєчниках, плаценті і в невеликій кількості в корі надниркових залоз і сім'яниках із андрогенних стероїдів. (схема 3.22). У процесі біосинтезу

відбувається відщеплення карбону метильної групи біля кільця А у вигляді мурашиної кислоти, а також його ароматизація.

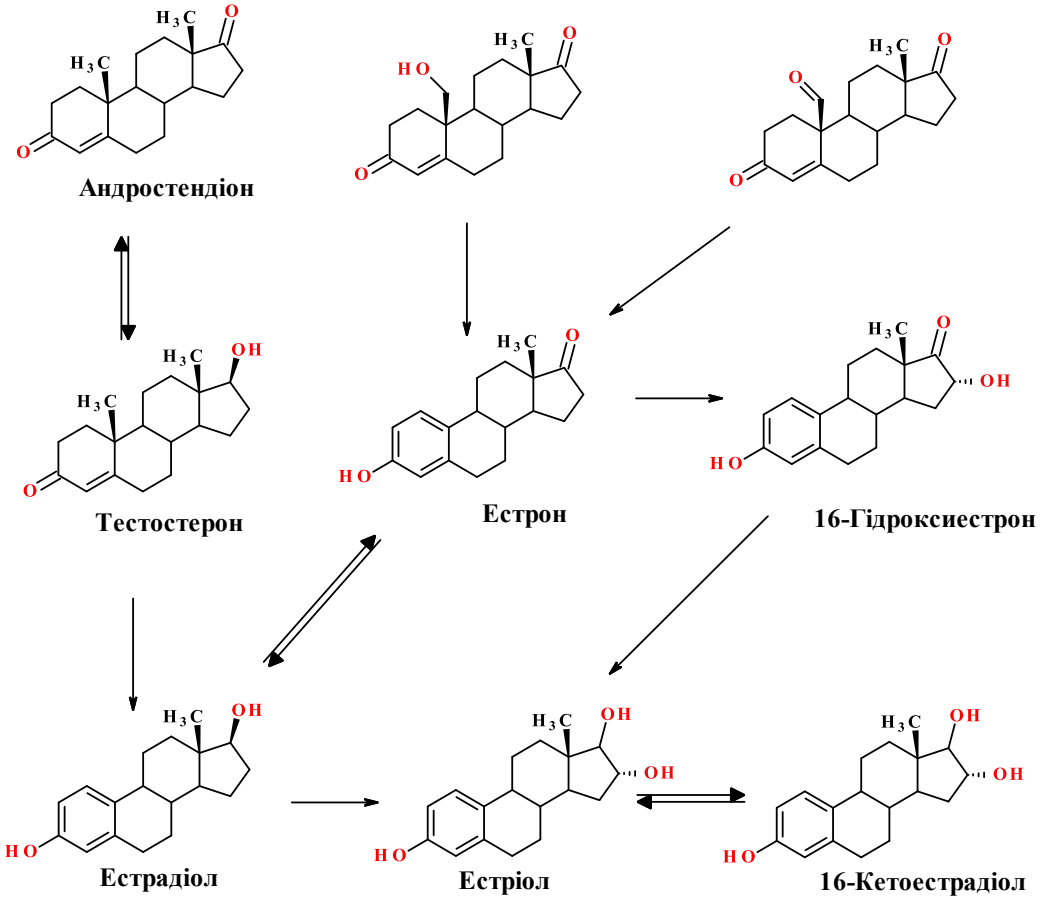


Схема 3.22. Біогенез естрогенних гормонів

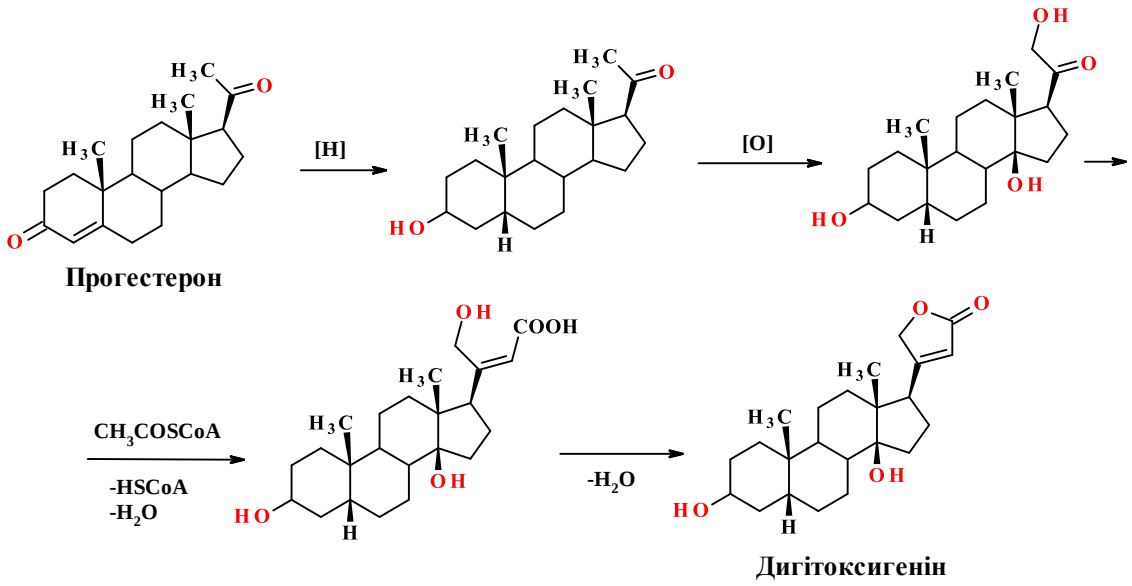


Схема 3.23. Біогенез карденолідів

Попередником карденолідів є також прогестерон. На першому етапі відмічається відновлення вінілкетонної групи та окиснення атомів Карбону в 14 та 21 положенні системи. Лактонне кільце утворюється в результаті кротонової конденсації з кетонною групою та наступним закриттям циклу.

Питання для самостійної роботи з теми: «*Біогенез ізопреноїдів та стероїдів*»

1. Назвіть та охарактеризуйте попередника терпеноїдів та стероїдів.
2. Розкрийте суть біогенезу ізопреноїдів включаючи їх основних представників.
3. Назвіть та охарактеризуйте попередника каротиноїдів.
4. Розкрийте суть біогенезу каротиноїдів включаючи їх основних представників.
5. Назвіть та охарактеризуйте попередника стероїдів.
6. Розкрийте суть біогенезу стероїдів включаючи їх основних представників.

Глава 4. Синтетичні методи добування деяких важливих терпеноїдів та стероїдів

4.1. Синтетичні методи добування деяких терпеноїдів

Вищі ненасичені спирти містяться в багатьох рослинних ефірних оліях, і насамперед, у трояндовій. Вона добре заспокоює при депресіях, стресах та безсонні. Олія троянди також нормалізує кровообіг, роботу серця, ендокринної системи, шлунка та кишківника. Нею ефективно лікують астму, ангіну, бронхіт та грип. Крім того, трояндовим маслом можна лікувати променеві опіки та інфекційні захворювання шкіри.

Трояндова ефірна олія містить 8 % (-)-цитронелолу і по 2-3 % гераніолу та неролу.

Запах (-)-цитронелолу ніжніший за запах його (+)-оптичного антиподу. (-)-Цитронелол присутній також у винограді і бере участь у створенні відповідних ароматів у мускатних винах та рислінгу. При старінні виноградних вин вміст монотерпенових спиртів може знижуватися за рахунок гідратації подвійного зв'язку, головним чином, у термінальному пропіліденовому фрагменті.

У промисловості цитронелол одержують селективним гідруванням стереоізомерів гераніолу або його суміші з неролом (схема 4.1).

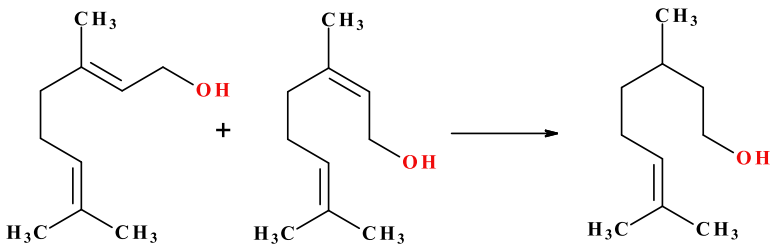


Схема 4.1. Синтез цитронелолу з гераніолу та неролу

Інший спосіб синтезу базується на використанні (+)-*цис*-пінану. Його піддають піролізу при 400-450 °С до (+)-3,7-диметилокту-1,6-дієну (дигідромірцену), який потім обробляють H-Al(*i*-Bu)$_2$.

Отриманий алюмінат окиснюють повітрям до оксиду, який далі гідролізують сульфатною кислотою до цільового продукту (схема 4.2).

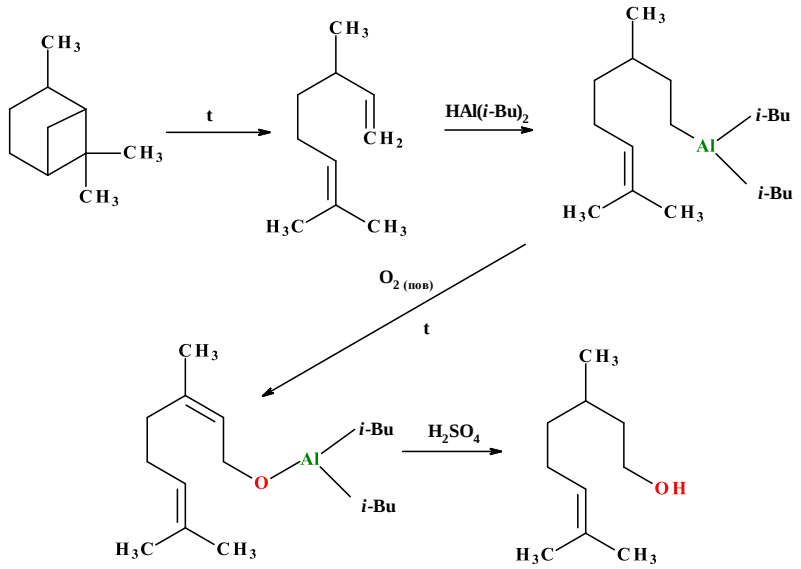


Схема 4.2. Синтез цитронелоллу з *цис*-пінану

В основі наступного методу лежить переробка 6,6-диметил-2-метил-енбіцикло[3.1.1]гептану (β-пінену). Піролізом при температурі 400–700 °С β-пінен дециклізується до мірцену (7-метил-3-метиленокта-1,6-дієну). Його гідрохлорують сухим HCl у присутності CuCl, що призводить до утворення суміші заміщених аллілхлоридів, які легко піддаються ізомеризації, переходячи один в одного в залежності від умов. На наступному етапі відбівається нуклеофільне заміщення атома Хлору на ацетильну групу. В залежності від умов проведення реакції, отримують або ліналілацетат (AcOH, $N(CH_2CH_3)_3$; S_N1-заміщення), або суміш нерил- і геранілацетатів (сухий AcONa, $N(CH_2CH_3)_3$ або $(CH_2)_6N_4$; S_N2-заміщення). Наступним гідролізом отриманих естерів одержують ліналоол, який може бути ізомеризований в суміш неролу і гераніолу. *Транс*-ізомер (гераніол) легко ізомеризується в *цис*-ізомер (нерол) під дією лугу. Суміш неролу з гераніолом розділяють на індивідуальні ізомери тонкою фракційною дистиляцією або обробкою $CaCl_2$ (нерол залишається в розчині, а комплекс гераніолу з $CaCl_2$ випадає в осад). Селективне гідрування на нікелевому каталізаторі суміші неролу і гераніолу

дозволяє також отримувати з гарним виходом цитронелол (схема 4.3).

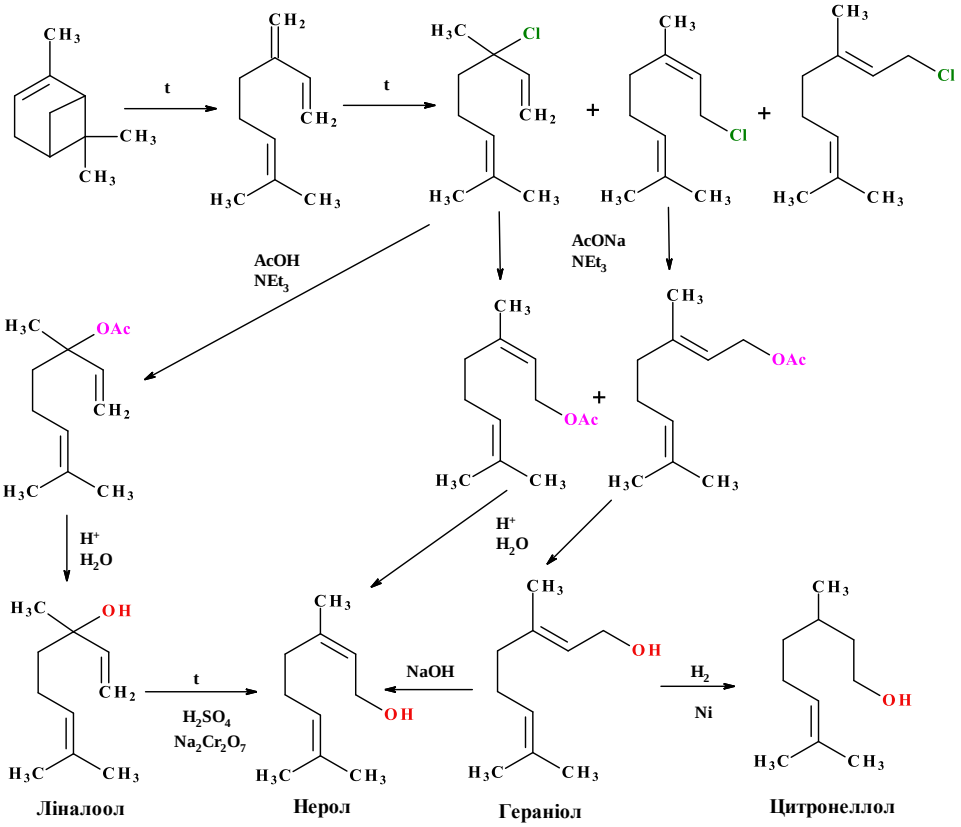


Схема 4.3. Синтез ліналоолу, неролу, гераніолу та цитронелоллу з β-пінену

Розеноксид можна отримувати промислово шляхом фотооксигенації цитронелолу. Отриманий алілгідропероксид відновлюють Na_2SO_3 до діолу, який за дії сульфатної кислоти циклюзується в еквімолярну суміш *цис*- (лише він має трояндовий запах) і *транс*-ізомерів (схема 4.4).

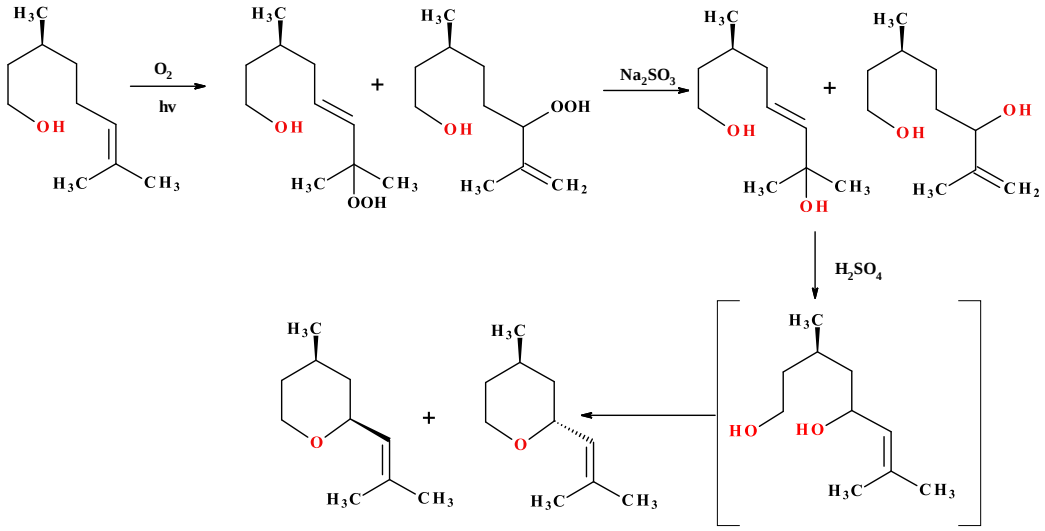


Схема 4.4. Синтез розеноксиду з цитронелоллу

На даний час розроблено декілька способів отримання ліналоолу (3,7-диметилокта-1,6-дієн-3-олу). Перший заснований на нуклеофільному приєднання ацетилену до ацетону за Фаворським. Утворений 2-метил-1-бутин-3-ол селективно гідрують до відповідного бутенолу, який потім ацилюють дикетеном.

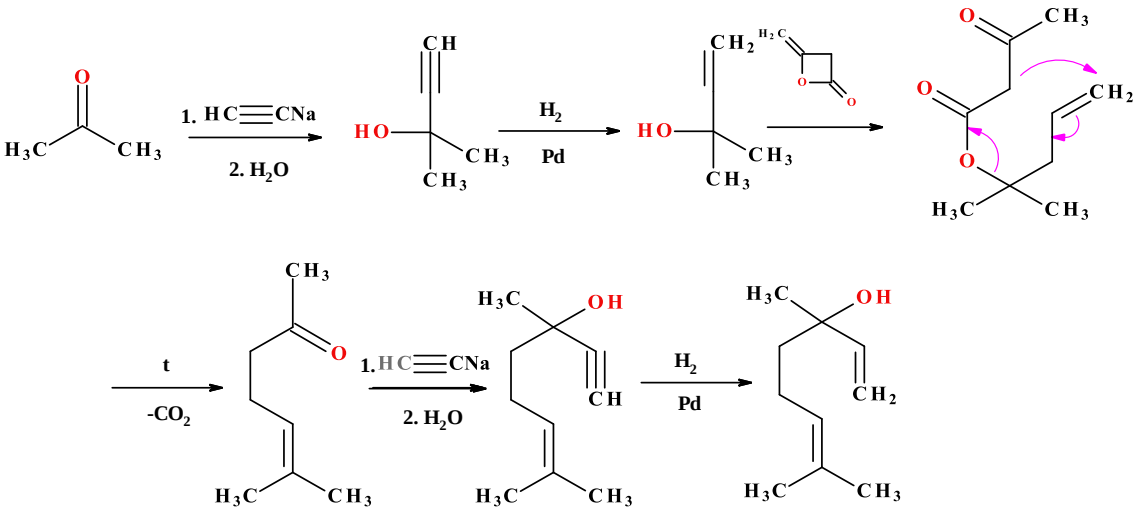


Схема 4.5. Синтез ліналоолу з ацетону та ацетилену

Отриманий естер ацетооцтової кислоти термічно декарбоксилюють, що супроводжується сигматропним перегрупуванням ацетонільного фрагменту та утворенням 6-метилгепт-5-ен-2-ону. Щоб подовжити ланцюг ще на 2 атоми Карбону, повторюють процедуру ацетиленювання за Фаворським. Отриманий третинний спирт ацетиленового ряду селективно гідрують до ліналоолу на паладії, нанесеному на $CaCO_3$ та модифікованому добавками плюмбуму (каталізатор Ліндлара) (схема 4.5).

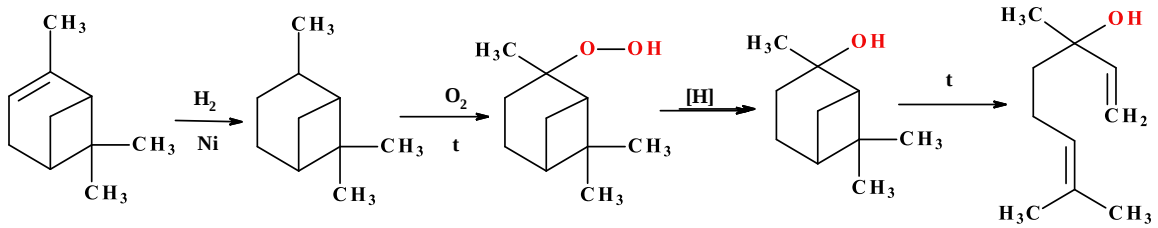


Схема 4.6. Синтез ліналоолу з α-пінену

Іншим промисловим способом ліналоол отримують виходячи з α-пінену. На першій стадії його піддають гідруванню, а потім окисленню повітрям у присутності нафтенових кислот до гідропероксиду. Останній відновлюють до спирту, який після термічного розщеплення перетворюється в ліналоол (схема 4.6).

Цитраль можна отримувати окисленням коріандрової олії біхроматом натрію в кислому середовищі. Ліналоол, що знаходиться в олії, ізомеризується в гераніол, який дегідрується до ізомерних цитралей. Їх виділяють з окисненої олії у вигляді бісульфітних похідних (схема 4.7).

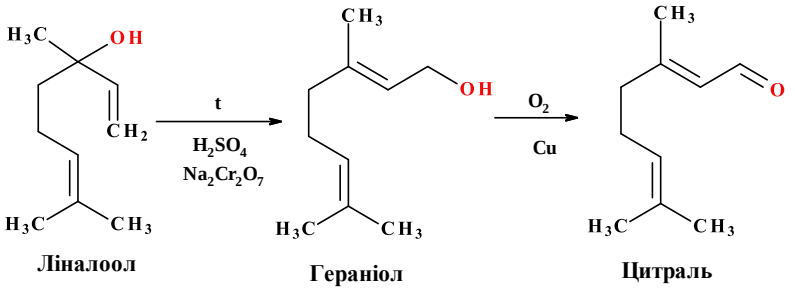


Схема 4.7. Синтез цитралю з ліналоолу

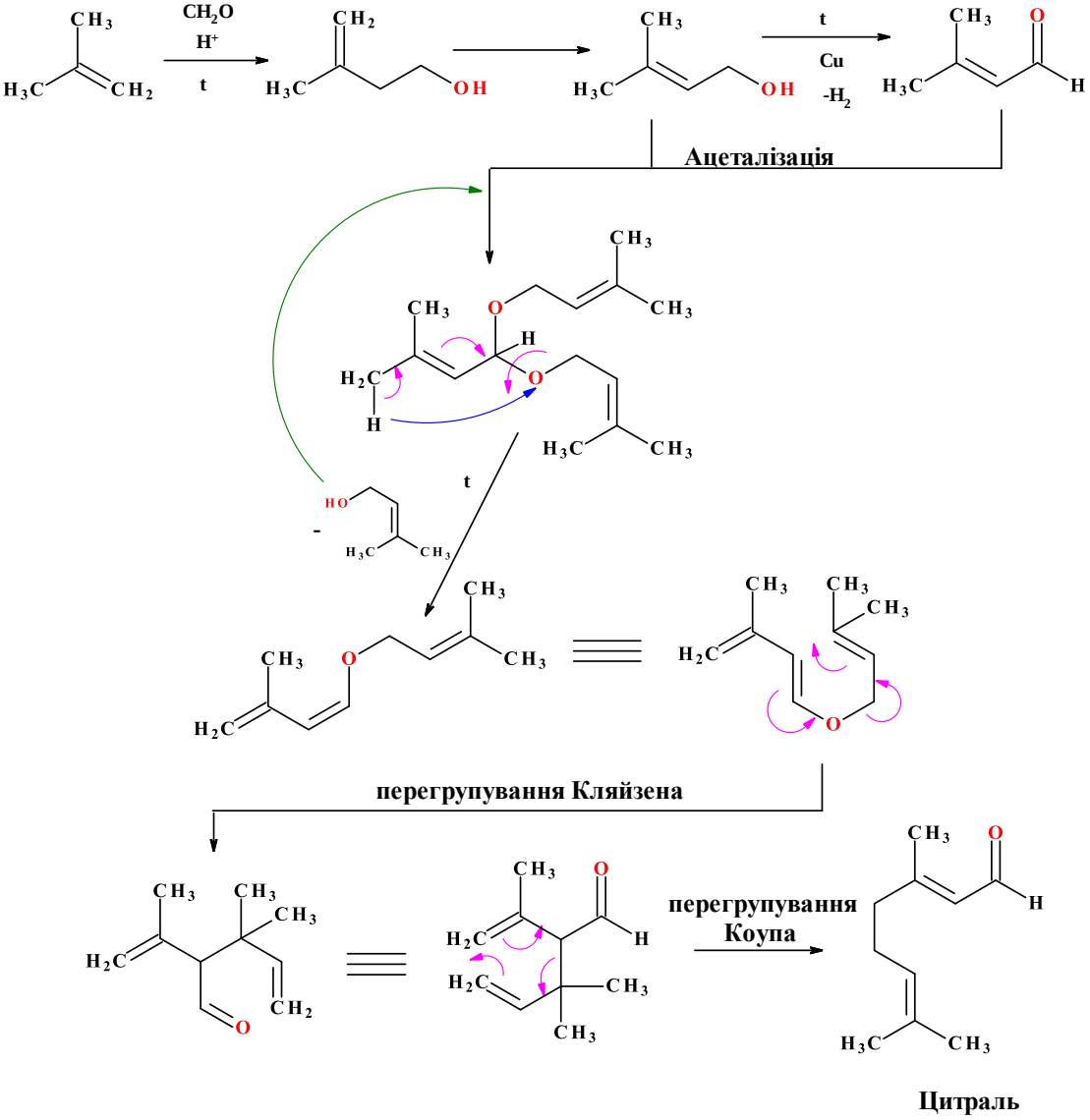


Схема 4.8. Синтез цитралю на базі ізобутену та метаналю

Іншим промисловим методом цитраль отримують окисненням синтетичної суміші неролу і гераніолу, одержуваної з β-пінену. Зазначену суміш окиснюють над мідним каталізатором при нагріванні, що призводить до утворення суміші геометричних ізомерів цитралю.

Ще один промисловий метод синтезу цитралю базується на реакції Принса між 2-метилпропеном та формальдегідом. Отриманий 3-метилбут-3-ен-1-ол в результаті протонотропної ізомеризації перетворюється на 3-метилбут-2-ен-1-ол, який далі дегідрується над мідним каталізатором до 3-метилбут-2-еналю. Останній з надлишком 3-метилбут-2-ен-1-олу утворює ацеталь, який далі піддається термічному розщепленню, а утворений при цьому етер, зазнаючи перегрупування Кляйзена, перетворюється на ненасичений альдегід. На завершальній стадії відбувається перегрупування Коупа, що приводить до утворення цитралю (схема4.8).

Селективним відновленням стереоізомерів цитралю (3,7-диметил-6-октеналю) отримують дуже важливий для ароматерапії, а також для парфумерної, косметичної та харчової промисловості запашний альдегід – рацемічний цитронелаль, що має лимонний запах. Його також можна синтезувати окисненням гідроксиметильної групи цитронелолу до альдегідної. В альтернативному методі окисне дегідрування проводять у паровій фазі киснем при нагріванні у присутності міді (схема4.9).

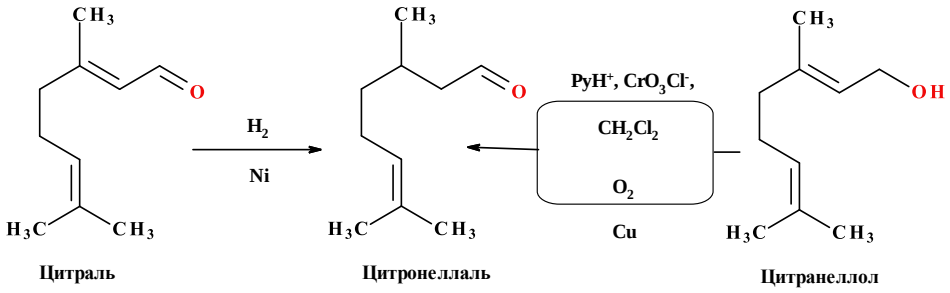


Схема 4.9. Синтез цитранеллалю

Ірони, що мають ніжний квітковий аромат (змішані тони запахів фіалки та ірису) є важливими компонентами для парфумерно-косметичних композицій.

Синтетичний метод їх отримання заснований на альдольній конденсації ацетону з пропаналем. Після відновлення альдолю до проміжного діолу та його дегідратації проводять ацилювання

дикетеном 2,3-диметилбут-3-ен-2-олу. Отриманий естер піддають термокаталітичному розщепленню, що дозволяє наростити ланцюг на три атоми Карбону. Отриманий кетон вступає в реакцію з ацетиленідом натрію, а утворений при цьому 6-метилдегідроліналоол гідрують на паладієвому каталізаторі до 6-метилліналоолу, який ізомеризується до суміші 6-метилгераніолу та 6-метилнеролу. Отримані спирти далі дегідрують до 6-метилцитралю. На наступному етапі в результаті кротонової конденсації метилцитралю з ацетоном отримують псевдоірон. Заключною стадією є циклізація отриманого псевдоірону в α- та γ-ірони дією фосфорної кислоти або в β-ірон – під впливом сульфатної кислоти (схема4.10).

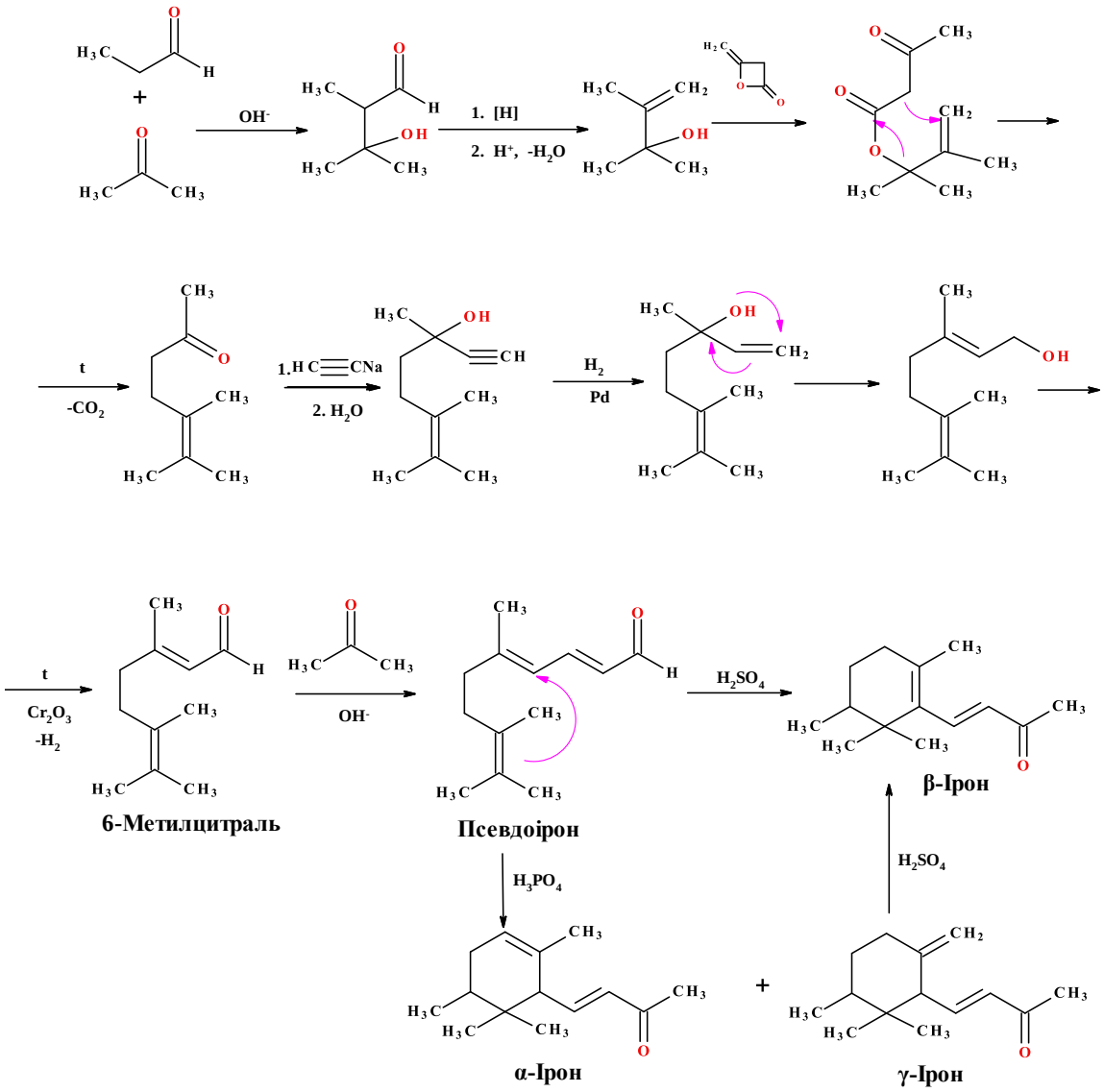


Схема 4.10. Синтез α-, β- та γ-іронів

Альтернативним промисловим методом синтезу 6-метилцитралю є гідролітичне дегідрохлорування 6-метилгеранілхлориду у присутності уротропіну (схема4.11).

6-Метилгеранілхлорид у свою чергу синтезують у дві стадії із метилзаміщених 1,3-бутадієнів. Спочатку гідрохлоруванням 2,3-диметилбутадієну отримують 2,3-диметил-1-хлоробута-1,3-дієн, який потім приєднують до ізопрену.

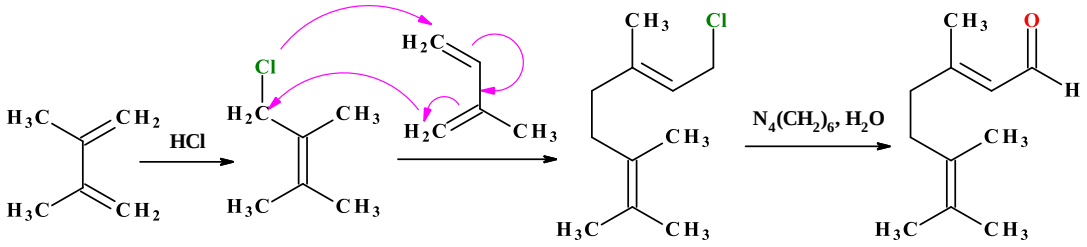
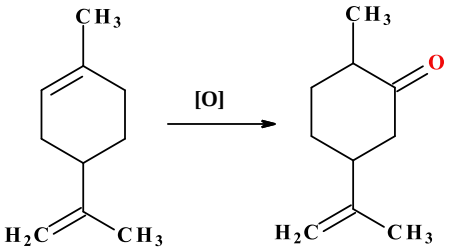


Схема 4.11. Альтернативний метод синтезу 6-метилцитралю

Для ароматизації косметичних засобів, а також лікерів, харчових есенцій, жувальної гумки використовують карвон. Його отримують у кількості 2-3 тисяч тонн на рік головним чином із рослинної сировини та вибірковим окисненням в лимонені циклічної алільної CH_2-групи.



У фармацевтичній промисловості ментол отримують у дві стадії у вигляді рацемату реакцією електрофільного алкілування *мета*-крезолу 2-хлоропропаном у присутності кислот Льюїса (або пропіленом над SiO_2/Al_2O_3). Отриманий тимол потім гідрують під тиском над нікелем.

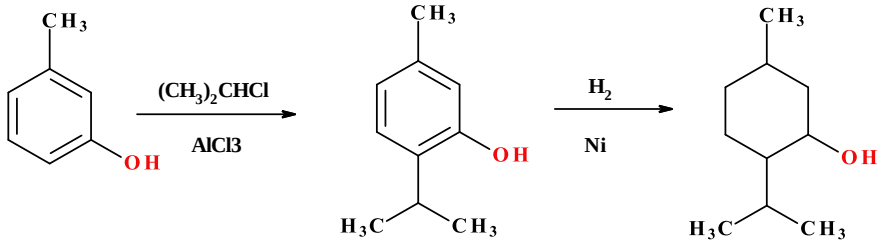


Схема 4.12. Синтез ментолу із *м*-крезолу

Значну кількість (-)-ментолу виділяють з рацемічного (*L*,*D*)-ментолу завдяки тому, що його (-)-енантіомер здатний кристалізуватися при охолодженні рідкого рацемату.

На початку 1990-х років було впроваджено метод асиметричного каталітичного синтезу найважливішого ізомеру (–)-ментолу на основі перетворення мирцену в гераніламін з його наступною асиметричною ізомеризацією в (R)-продукт. Цей ізомеризаційний 1,3-прототропний зсув контролюється каталізатором: (*S*)-BINAP-родієвим комплексом. [2,2'-Біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтіл]біс(гідрофуран) родію передає свою хіральність через координований метал на атом Нітрогену у проміжному комплексі. Вважається, що чотири фенільних радикали сприяють закріпленню хіральності координаційних центрів. Енамін отримують з майже кількісною енантіомерною чистотою. При гідролізі він перетворюється на чистий (*R*)-цитронеллаль. Останній піддають циклізації, що каталізується кислотою Льюїса, а продукт, що утворюється гідрують над нікелем і отримують (–)-ментол (схема 4.13).

Наразі загальне світове виробництво (-)-ментолу складає понад 5 тис. тонн на рік.

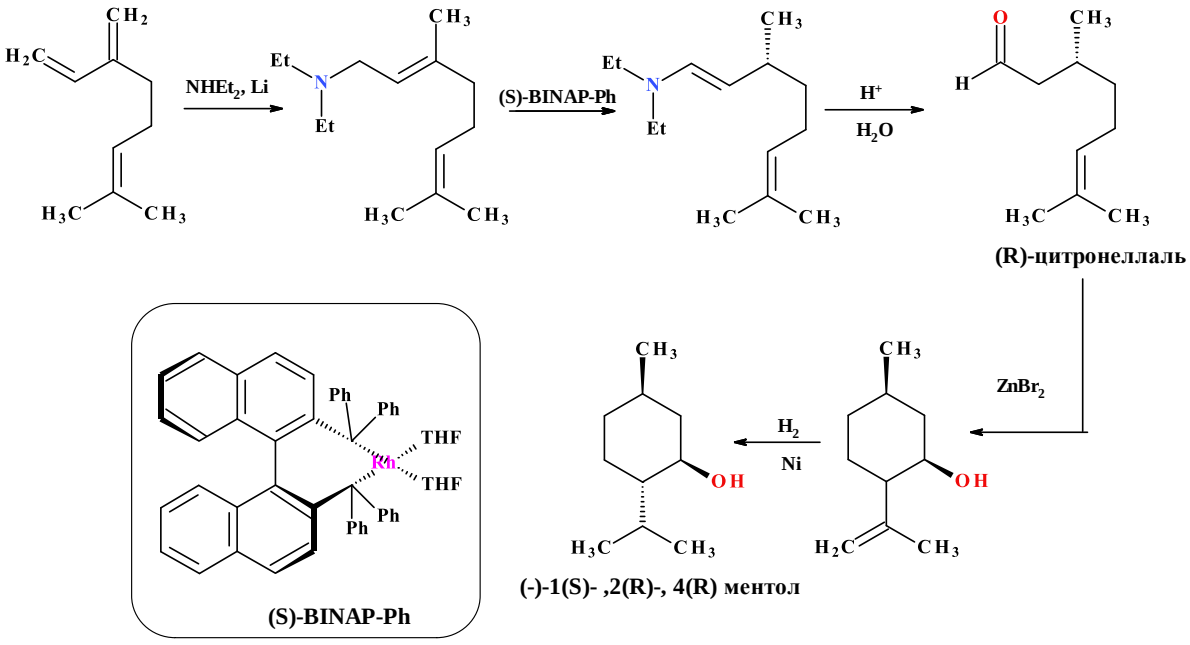


Схема 4.13. Синтез (–)-ментолу з використанням енантіоселективного каталізатора **S-BINAP-Ph**

Також синтез (-)-ментолу можна здійснювати на основі таких природних сполук, як (+)-цитронелаль та (–)-піперитон. Перший піддають кислотно-каталізованій циклізації до ізопулеголу, який, як і піперитон, каталітично гідрують з утворенням діастереомерних сумішей ментолу. Утворену рацемічну суміш потім розділяють оптичним розщепленням і отримують (-)-ментол (схема 4.14). Слід відзначити, що ізопулегол має самостійне значення як компонент, що надає запаху м'яти парфумерним та харчовим виробам.

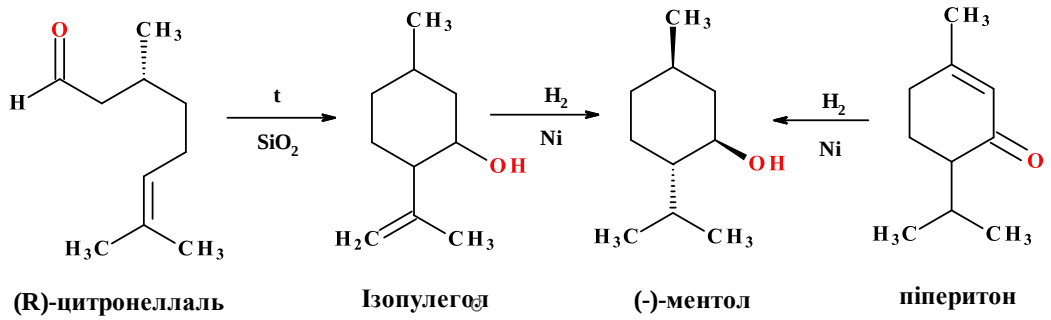


Схема 4.14. Синтез (–) ментолу на основі (+)-цитронеллалю та (–)-піперитону

Інший метод синтезу (-)-ментолу базується на використанні базової структури природного (+)-3-карену (3,7,7-триметилбіцикло [4.1.0]гепт-2-єну), який виділяють із скипидарів хвойних порід дерев (індійський скипидар міститься до 60 % (+)-карену).

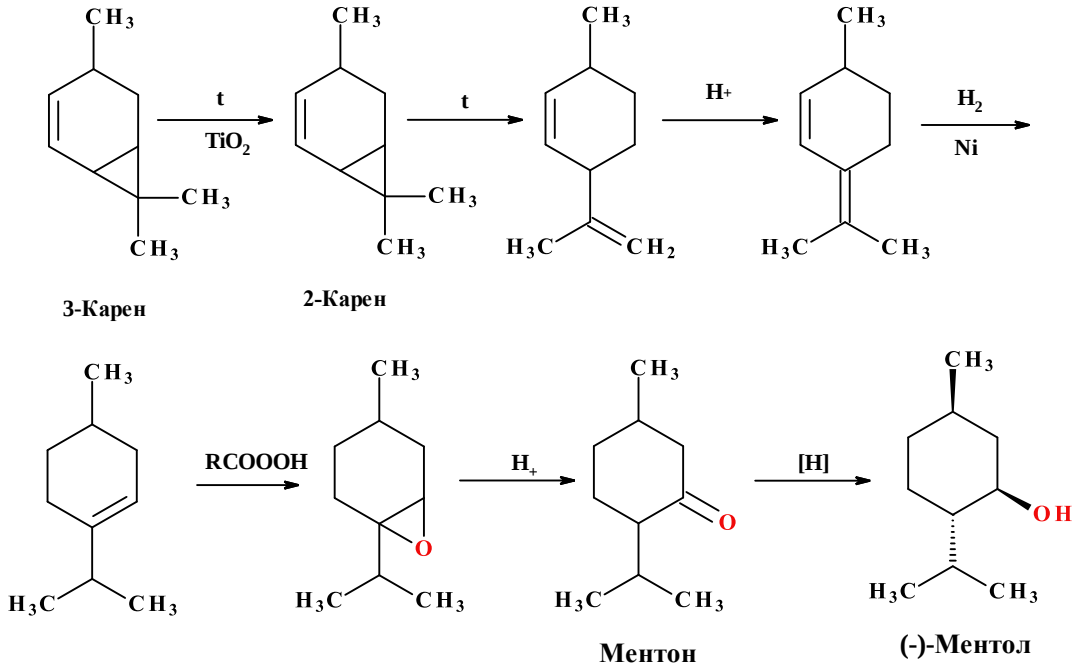


Схема 4.15. Синтез (-)-ментолу на основі (+)-3-карену

Вихідний 3-карен ізомеризують у 2-карен, який далі при нагріванні дециклізують до дизаміщеного циклогексену. Останній піддається наступній кислотно-каталізованій ізомеризації, що приводить до утворення спряженої дієнової системи, гідрування якої приводить до утворення 1-ізопропіл-4-метилциклогексену. Його перетворюють на оксирановмісний біцикл (дією надкислоти), а після кислотного розщеплення оксиранового фрагменту отримують ментон, відновлення якого приводить до утворення (-)-ментолу (схема 4.15).

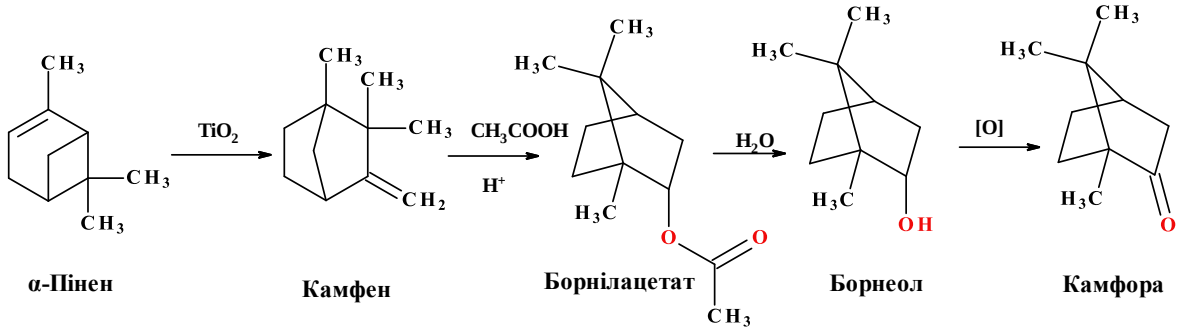


Схема 4.16. Синтез рацемічної камфори із α-пінену через ацетат борнеолу

Рацемічну камфору синтезують із α-пінену або через ацетат (схема 4.16), або форміат (схема 4.17) борнеолу.

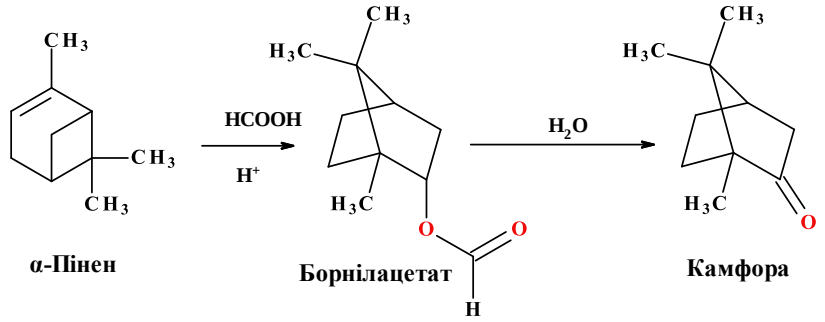


Схема 4.17. Синтез рацемічної камфори із α-пінену через форміат борнеолу

Однією з найбільш перспективних речовин, що володіють протипухлинною активністю, вважається терпеноїд **таксол** (застосовують у лікуванні раку молочної залози, яєчників та легень), виділений з *Taxus brevifolia*.

Вивчення залежності «структура-активність» у ряді його синтетичних і напівсинтетичних аналогів показало, що істотну роль у збереженні високого рівня біоактивності у подібних речовинах грає оксетанове кільце, а також групи PhCOO-, PhCONH- та PhCH(OH)COO-. Наявність -OH та AcO- груп, або їх модифікації, суттєво не змінюють протипухлинний ефект.

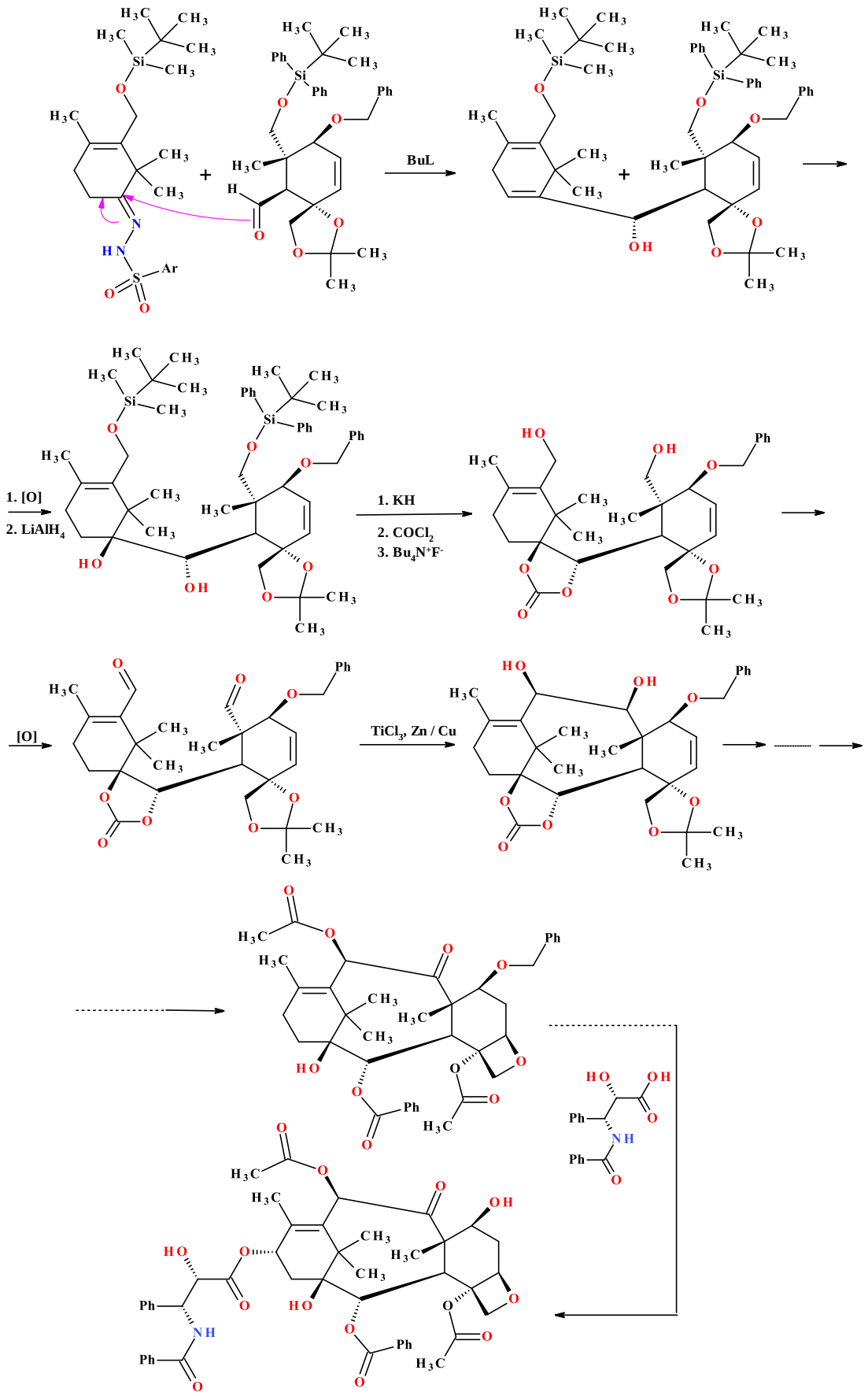


Схема 4.18. Синтез таксолу

Одна із стратегій синтезу таксолу включає міжмолекулярну конденсацію двох полізаміщених циклогексенів – ахірального триметилциклогексену, який має легковідщеплювану арилсульфонілгідразонну групу, з поліхіральним монометилциклогексеном, високореакційна формальна група якого бере участь у конденсації (схема 4.18).

У клінічну практику впроваджено напівсинтетичний препарат **доцетаксел**. Його структура відрізняється від структури таксолу тим, що:

1) ОН-група у 10 положенні не ацетильована, а вільна;

2) фенільний радикал у бічному α-гідрокси-β-феніл-β-амінокислотному фрагменті заміщений на *трет*-бутилоксикарбонільну групу.

Цей препарат, як і таксол зупиняє цикли поділу пухлинних клітин.

Абсцизова кислота (дормін) є ендогенним фітогормоном, який має у своїй структурі заміщене циклогексенове кільце, кисневмісні групи (гідроксильну, кетонну і карбоксильну), а також спряжену дієнову систему у боковому ланцюзі. Абсцизова кислота регулює дії рослин у відповідь на похолодання, зневоднення, посуху та засолення ґрунту, прискорюючи опадання листя та плодів.

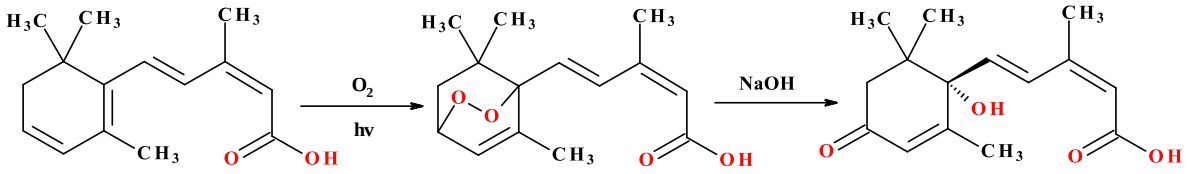


Схема 4.19. Синтез абсцизової кислоти

Рацемічний фітогормон можна синтезувати фотохімічним окисненням 5-(2',6',6'-триметил-1',3'-циклогексадієніл)-2-(Z)-4-(E)-3-метилпента-2,4-дієнової кислоти, яка перетворюється при цьому у циклічний пероксид. Останній при дії лугу розкладається з утворенням абсцизової кислоти (схема 4.19).

4.2. Синтетичні методи добування деяких каротиноїдів

У живих організмах ретиналь утворюється з каротинів. У синтетичних підходах створення цих біомолекул відмічається зворотня тенденція.

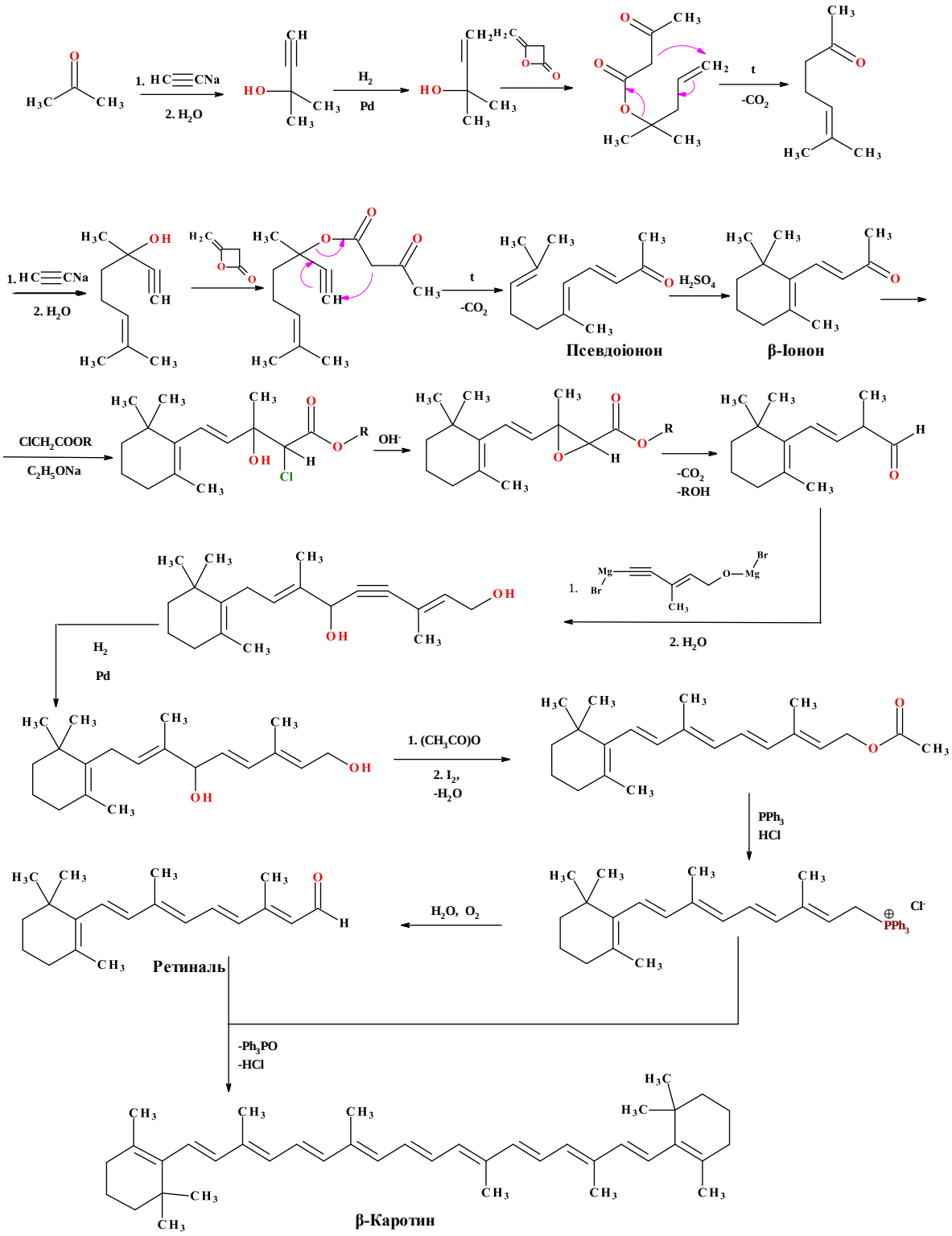


Схема 4.20. Синтез β-каротину

Промислово вітамін А (який містить у своїй молекулі 20 атомів Карбону) отримують поступово нарощуючи вуглецевий ланцюг з використанням на різних стадіях простих вихідних сполук – ацетилену, ацетону, дикетену, хлороцтової кислоти та

метилвінілкетону (схема 4.20). Однотипні реакції нуклеофільного приєднання ацетилену до ацетону використовуються для синтезу третинних ацетиленових спиртів. Ацетиленовий зв'язок спиртів відновлюють воднем на паладії до вінільної групи. Реакцію ацилювання спиртів дикетеном до естерів та з наступним термічним перегрупуванням ацетонільного фрагменту цих естерів, що супроводжується декарбоксилюванням, також проводять двічі. Утворений таким чином кетотрієн (**псевдоіонон**) циклізують дією сульфатної кислоти в **β-іонон**.

За присутності лужного агента іонон перетворюють приєднанням естеру хлорооцтової кислоти у хлорогідрин, який потім дегідрохлорують з отриманням оксиранового фрагменту. При нагріванні в лужному середовищі оксиранове кільце гідролізується з синхронним відщепленням CO_2, розкриттям гетероциклу та утворенням альдегіду, що містить 14 атомів Карбону.

Наступна стадія полягає у синтезі спирту (що містить 20 атомів карбону) взаємодією альдегіду з димагнійбромідом вінілацетиленового спирту. Синтезоване таким чином ацетиленове похідне селективно гідрують до тетраєндіолу, який на останніх двох стадіях послідовно ацилюють оцтовим ангідридом (ацилюється тільки первинний гідроксил) та обробляють йодом, що приводить до утворення повністю спряженої *транс*-системи подвійних зв'язків молекули вітаміну А (ретинолу) у вигляді О-ацетату.

Синтетичний промисловий метод синтезу β-каротину заснований на перетворенні трифенілфосфінового ізопреноїду (схема 4.20).

На першій стадії вихідний ретинолацетат конденсують з трифенілфосфіном у присутності соляної кислоти. На другій стадії отриману сіль піддають окислювальному розщепленню, що приводить до утворення ретиналю, який *in status nascendi* (в процесі зародження) реагує з наступною молекулою фосфорану. У результаті відбувається конденсація по типу реакції Віттіга.

β- Каротин також виробляють біотехнологічно за допомогою гриба *Blakeslea trispora*, що вирощується на кукурудзяному чи соєвому борошні або на відходах крохмально-патокового виробництва.

4.3. Синтетичні методи добування деяких стероїдів

Потреби в стероїдних гормонах та їх аналогах як в медицині так і в інших галузях достатньо великі. Виділяти їх з природних обєктів є не доцільним.

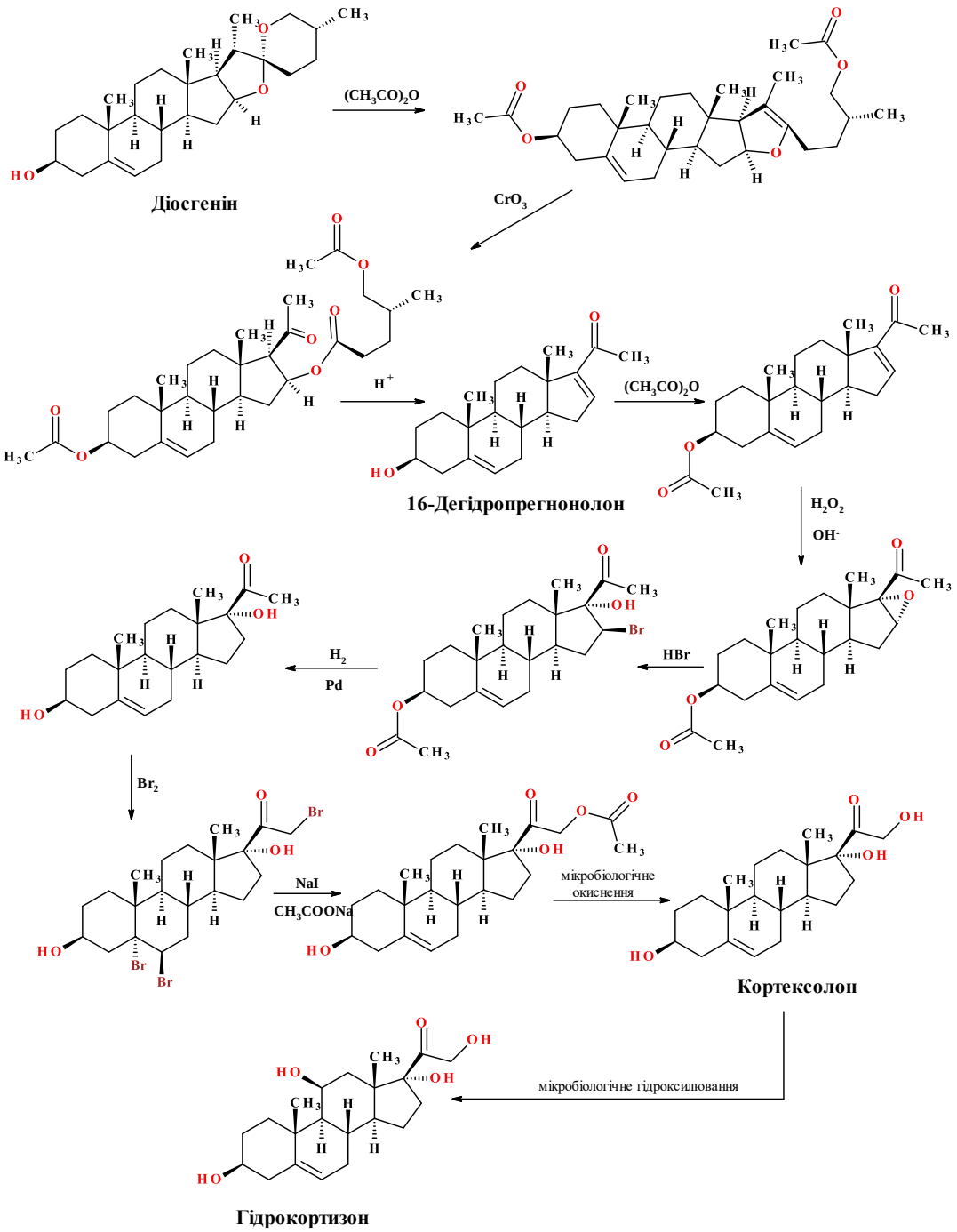


Схема 4.21. Синтез 16-дегідропрегнонолону та гідрокортизону на основі діосгеніну

Наприклад, раніше щоб виділити 20 мг чистого прогестерону необхідно було переробити 650 кг яєчників (приблизно з 50 тис. свиней).

На сучасному етапі для синтезу гормонів застосовують напівсинтетичні методи, які базуються на використанні в якості вихідної сировини доступні стероїди рослинного походження (фітостерини, сапоніни та стероїдні алкалоїди). Сировиною можуть слугувати холестерол та жовчні кислоти. У процесі синтезу бажаних стероїдних структур часто використовуються мікробіологічні методи введення функціональних груп.

Для отримання стероїдів часто використовується в якості вихідної речовини сапонін діосгенін (схема 4.21). Скорочення його бокового ланцюга починається з ацилювання оцтовим ангідридом, що призводить до розкриття піранового циклу та утворення діацетату псевдосапогеніну. Останній окиснюють CrO_3 та гідролізують утворений естер до 16-дегідропрегнонолону.

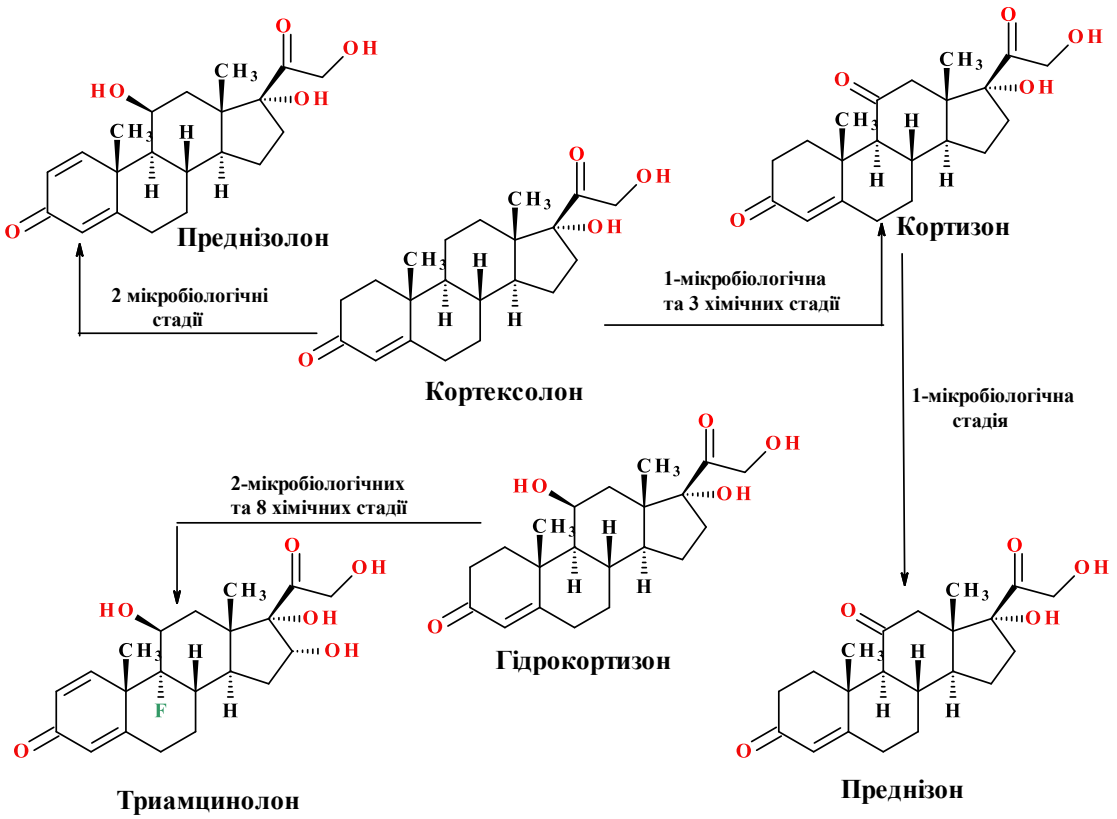


Схема 4.22. Синтез деяких кортикостероїдів

16-Дегідропрегнонолон та його ацетат слугують вихідними речовинами для синтезу ряду стероїдних гормонів. Зокрема, на схемі 4. 21. наведено багатостадійний синтез гідрокортизону на його основі.

Спрощену схема синтезу деяких кортикостероїдів представлено на схемі 4.22.

16-Дегідропрегнонолон також можна отримати із холестеролу (схема 4.23).

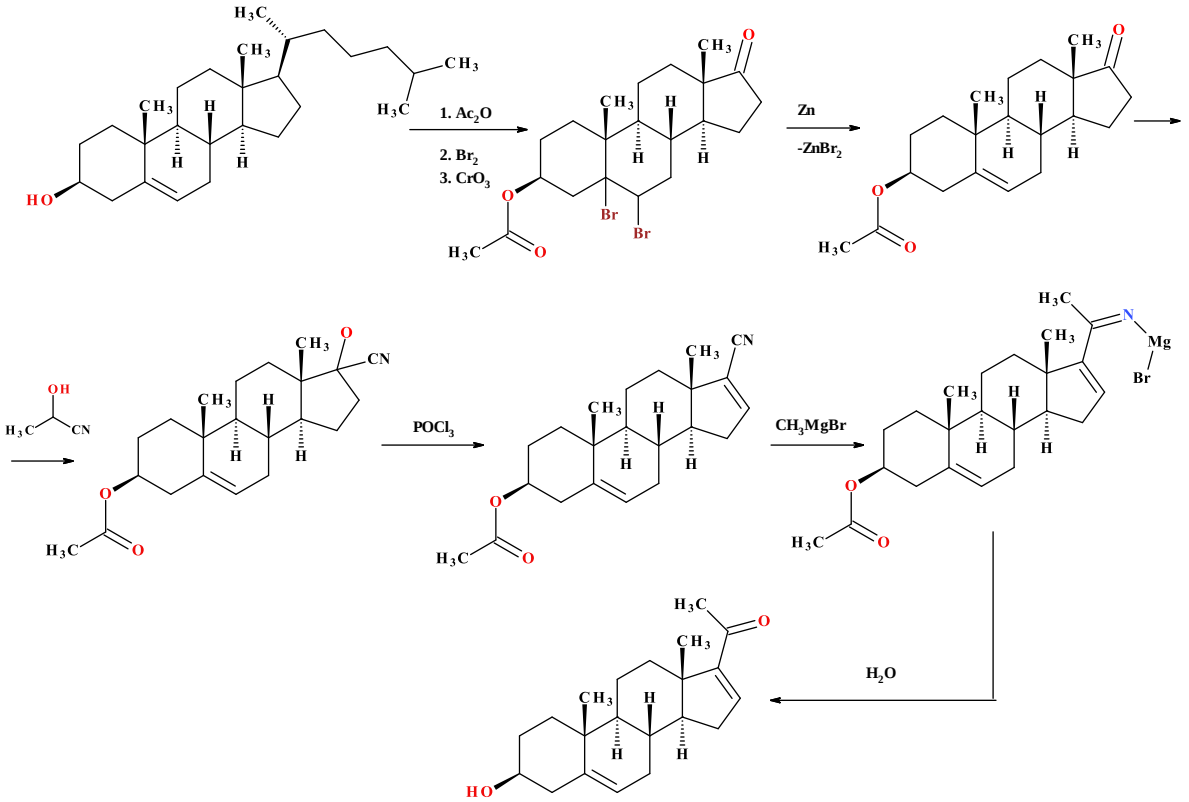


Схема 4.23. Синтез 16-дегідропрегнонолону на основі холестеролу

Холестерол витягують із спинного мозку тварин екстракцією ацетоном. Деяку кількість холестеролу екстрагують із ланоліну і очищують перекристаллізацією із оцтової кислоти.

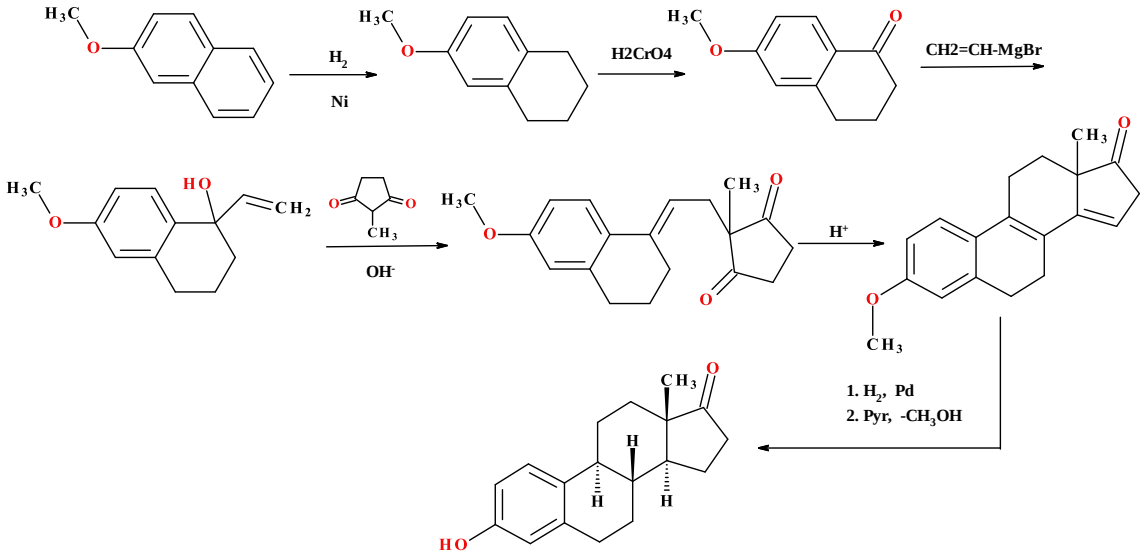
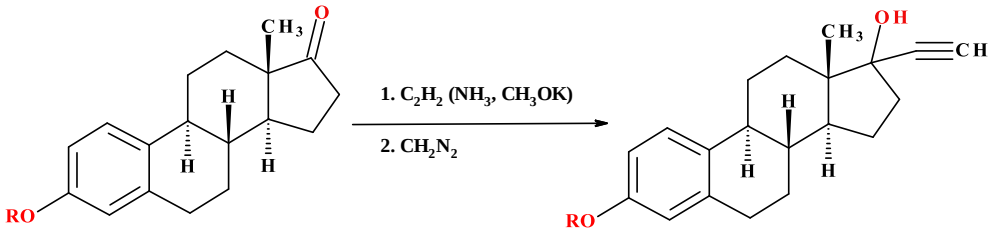


Схема 4.24. Синтез 16-дегідропрегнонолону на основі холестеролу

Промисловий синтез естрону базується на гідруванні 2-метоксинафталену до тетраліну, окисленням якого хромовою кислотою отримують α-тетралон. Його обробляють вінілмагнійбромідом і отримують третинний спирт заміщеного тетраліну.

2-Метилциклопентан-1,3-дион, як СН-кислота, легко приєднується до вінільної групи отриманого спирту. Отриманий продукт циклізують до чотириядерної системи, після гідрування якої та відщеплення метильної групи отримують естрон (схема 4.24).



Етинілестрадіол (R = H)
Местранол (R =Me)

Схема 4.25. Синтез етинілестрадіолу та местранолу

З естрону, приєднанням ацетилену (схема 4.25), синтезують естрогенні компоненти ефективних пероральних протизаплідних засобів (антиовуляторів) етинілестрадіолу (R = H) та местранолу (R =Me).

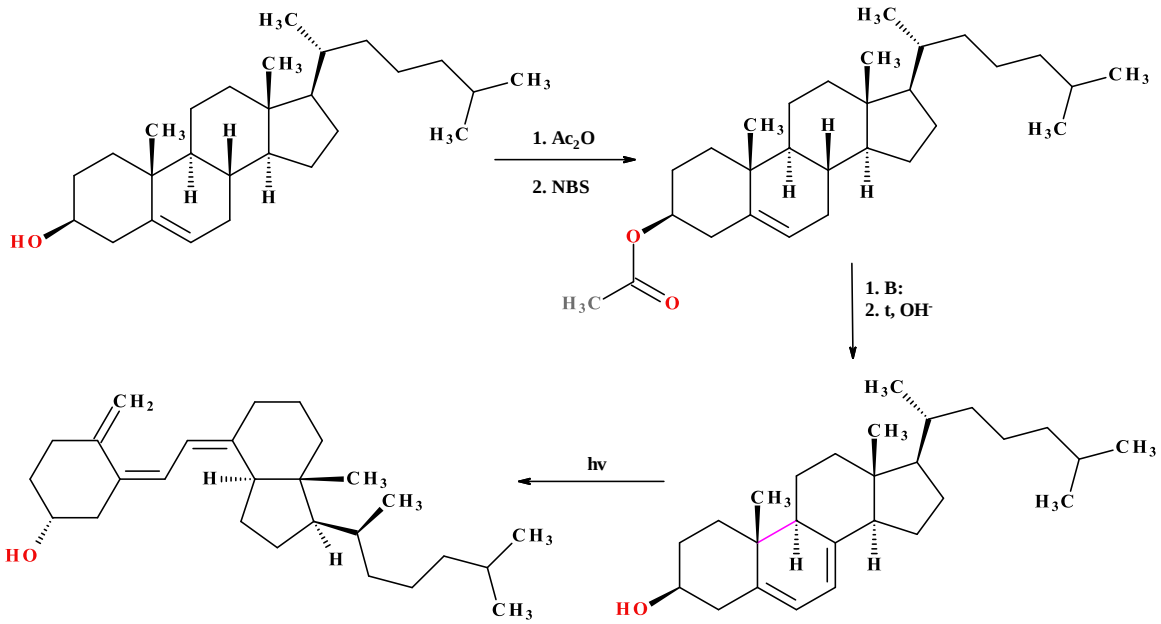


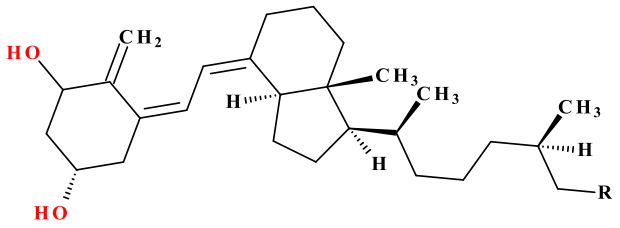
Схема 4.25. Синтез вітаміну D_3

Група вітамінів D має у своїй основі біцикло[4.3.0]нонанове ядро. Ці вітаміни (кальциферолы 1 і 2) регулюють обмін кальцію та фосфору і особливо важливі у ранньому віці. Їх використовують для профілактики та лікування рахіту, остеопорозу та туберкульозу кісток.

Інший профілактичний ефект вітамінів групи D полягає в тому, що вони захищають від виникнення раку молочної залози та гальмують розмноження ракових клітин.

Холекальциферол (вітамін D_3) синтезують з холестеролу бромуванням бромсукцинімідом алільного положення С-8 з подальшим дегідробромуванням бромпохідного органічною основою, що призводить до спряженого дієну, який в результаті фотохімічної дециклізації перетворюється на вітамін D_3.

Введенням ще однієї ОН-групи в мета-положення до першої дало можливість отримати нові ефективні ліки проти остеопорозу, які мають анаболічну дію на кістки (Альфакальцидол дозволений в Японії).



R=H. Альфакальцидол
R=OH. Кальцитріол

Новим препаратом є також кальцитріол (третя ОН-група знаходиться в кінці бічний алкільного ланцюга). Цей активний метаболіт вітаміну D_3, а також його аналоги, стають останнім часом все більш популярними у лікуванні псоріазу та інтенсивно вивчаються як протиракові засоби.

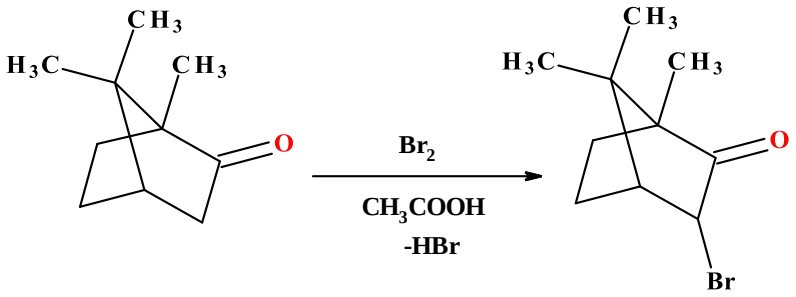
Питання для самостійної роботи з теми: *«Синтетичні методи добування деяких важливих терпеноїдів та стероїдів»*

1. Назвіть представників терпеноїдів які беруть участь у синтетичних методах добування.

2. Розкрийте суть застосованих синтетичних методів добування деяких терпеноїдів.
3. Назвіть представників каротиноїдів які беруть участь у синтетичних методах добування.
4. Розкрийте суть застосованих синтетичних методів добування деяких каротиноїдів.
5. Назвіть представників стероїдів які беруть участь у синтетичних методах добування.
6. Розкрийте суть застосованих синтетичних методів добування деяких стероїдів.

Глава 5. Методи синтезу деяких важливих похідних терпеноїдів

(-)-2-Бромокамфора

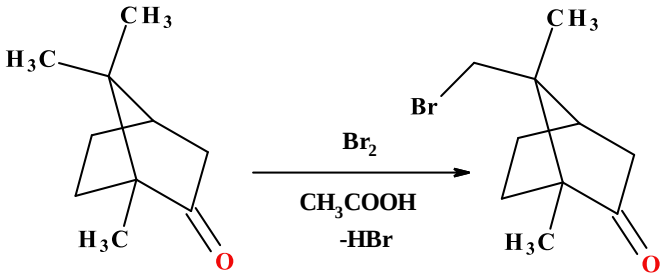


До розчину 100 г (0,658 моль) (-)-камфори в 250 мл оцтової кислоти, нагрітому до 85 °С, протягом 1 год повільно додати суміш 400 мл Br_2 і 400 мл оцтової кислоти. Масу перемішувати 12 год при температурі 85 °С. Охолоджену суміш повільно вилити на лід. Осад промити водою, висушити на повітрі та перекристалізувати з 100 мл етанолу. Вихід (-)-2-бромокамфори складає 100 г (65.8 %).

Stevens, R. V., Gaeta, F. C. A., Lawrence, D. S. (1983). Camphorae: Chiral Intermediates For the Enantiospecific Total Synthesis Of Steroids. 1. *J. Am. Chem. Soc., 26*(105), 7713-7719.
https://doi.org/10.1021/ja00364a042

Бромкамфора *(Bromcamphora) чинить заспокійливу дію на центральну нервову систему, сприятливо впливає на функції серцево-судинної системи, покращує серцеву діяльність.*

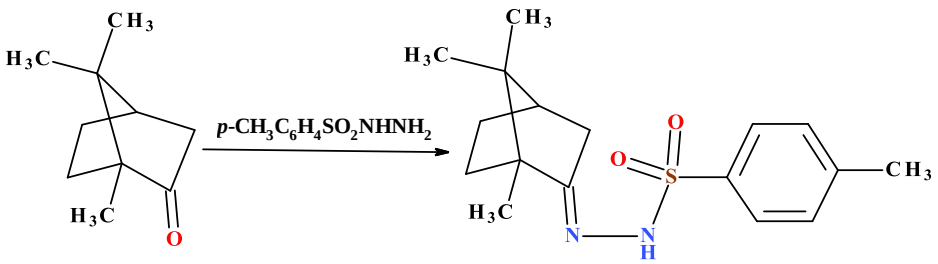
(+)-9-Бромокамфора



У дволітрову круглодонну трьохгорлу колбу, оснащену термометром, холодильником та крапельною воронкою, помістити 100 г (0,656 моль) (+)-камфори та 250 мл оцтової кислоти. Розчин нагріти до 80-90 °С та повільно прикапати розчин 124 г (40 мл, 0,775 моль) брому в 40 мл оцтової кислоти з такою швидкістю, щоб уникнути стійкого забарвлення розчину. Далі реакційну масу перемішувати 6 год при температурі 80 °С. Після охолодження до кімнатної температури прилити при перемішуванні 600 мл крижаної води. Білий осад, що виділився, відфільтрувати, промити 100 мл води до безбарвного фільтрату, висушити на повітрі протягом одного дня і перекристалізувати з етанолу. Вихід (+)-9-бромокамфори складає 105,5 г (69 %).

Vaillancourt, V. A., Agharahimi, M. R., Sundram, U., Richou, O., Faulkner, D. J., Albizati, K. F. (1991). Synthesis and Absolute Configuration Of The Antiparasitic Furanosesquiterpenes (-)-Furodysin And (-)-Furodysinin. Camphor As A Six-membered Ring Chiral Pool Template. *J. Org. Chem., 1*(56), 378-387. https://doi.org/10.1021/jo00001a069

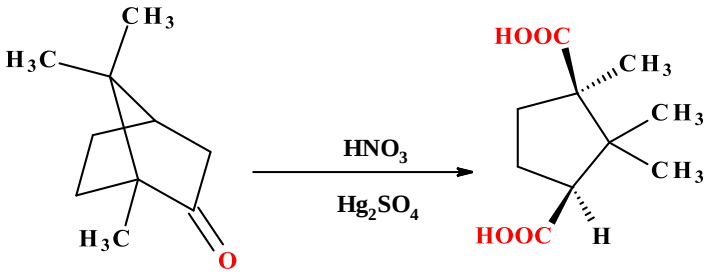
Тозилгідразонкамфора



У літрову одногорлу круглодонну колбу помістити 44 г (0,24 моль) *n*-толуенсульфонілгідразину 31,6 г (0,208 моль) камфори та 300 мл 95 %-го розчину етанолу. Додати 1 мл концентрованої соляної кислоти, приєднали зворотній холодильник і кип'ятити вміст 2 год. Отриманий розчин охолодити льодом. Безбарвні кристали, що випали, відділили на вакуумній воронці і висушити на повітрі. Перекристалізувати з етанолу. Вихід чистої тозилгідразонкамфори (т. пл. 163 – 164 °С). складає 50 г (73 %).

Organic Syntheses (1988). Coll., 6, 172.

(+)-Камфорна кислота



Суміш 100 г (+)-камфори, 1 л 50 %-ї HNO_3 та 20 г Hg_2SO_4 кип'ятити протягом 24 год. Реакційну масу охолодити, осад відфільтрувати, змішати з водою і обробити 50 г $Ca(OH)_2$. Суміш знову відфільтрувати і фільтрат підкислити концентрованою соляною кислотою. Білі кристали відфільтрувати і кристалізувати з суміші етанолу та води (2 : 7). Вихід (+)-камфорної кислоти складає 101 г (77 %).

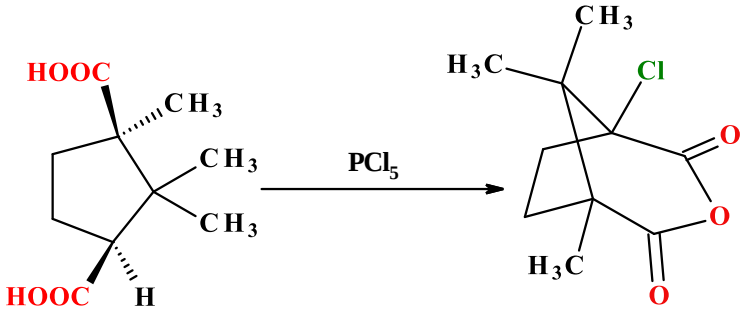
.

Kitagawa, I., Shibuya, H., Fujioka, H., Kajiwara, A., Yamamoto, Y., Tsujii, S., Tagaki, A., Hori, M. (1981). Chemical Transformation of Terpenoids. I. Syntheses of (3S)-1-Vinyl-, (3S)-1-Hydroxypropenyl-, and (3S)-1-Epoxyethyl-1, 2, 2-trimethylcyclopentane Derivatives from d-Camphor via d-Camphoric Acid. *Chem. Pharm. Bull.* 9(29), 2540 - 2547. https://doi.org/10.1248/cpb.29.2540

Камфорну кислоту вперше вивчив і виділив французький фармацевт Ніколя Воклен у 19 столітті. Лише в 1893 році німець Юліус Бредт визначив її структуру. У 1904 році фінський хімік Густав Комппа першим зумів отримати синтетичну камфорну кислоту з діетилоксалату та 3,3-диметилпентанової кислоти, продемонструвавши структуру камфори.

Це антисептичний, в'яжучий засіб, який знайшов використання при нічній пітливості у хворих на туберкульоз. Застосовується також при циститах, захворюваннях дихальних шляхів і як дезінфікуючий засіб як для кишечника, так і для сечовивідних шляхів. Він повністю позбавлений аналептичної дії камфори.

(-)-(1R, 3R)-3-Хлорокамфорний ангідрид

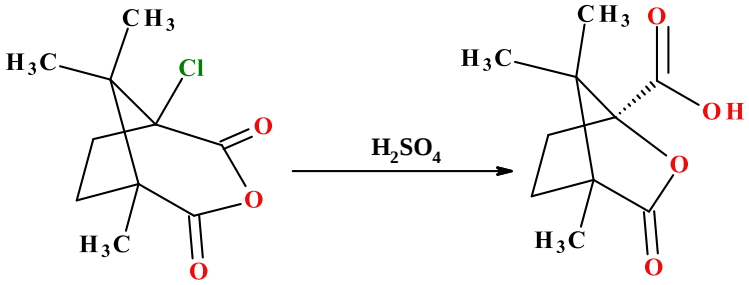


У літрову тригорлу колбу, заповнену 455 г (2.19 моль) пентахлориду фосфору, додати невеликими порціями 125 г (0,625 моль) (+)-(1R,3S)-камфорної кислоти, охолоджуючи колбу на бані з льодом. Далі реакційну масу кип'ятити 12 год на масляній бані з температурою 125 °С і охолодити до кімнатної температури. Леткі компоненти видалити перегонкою у вакуумі на бані за температури 50 °С. Рідину, що залишилася, додати при перемішуванні до суміші 2 кг льоду і 125 мл диметилформаміду і продовжити перемішування до повного танення льоду. Осад, що виділився, відфільтрувати, охолодили до 20 °С, промити холодною водою (3х500 мл) і висушити у вакуумі (23 °С /0.05 мм рт. ст.). Вихід неочищеного (-)-(1R, 3R)-3-хлорокамфорного ангідриду складає 122 г (90 %).

Зразок продукту можна перекристалізувати з CCl_4 (1 г/5 мл).

Organic Syntheses (1993). N.Y.: John Wiley & Sons, Inc., 71, 48.

(-)-(1R, 4R)-Камфанова кислота



У дволітрову тригорлу круглодонну колбу, оснащену магнітною мішалкою і зворотним холодильником, залити 1 л 0,1*N* розчину H_2SO_4 і нагривати на масляній бані до 80 °С. До розчину кислоти, при перемішуванні, протягом 10 хв, додати порціями 115 г (0,53 моль) порошкоподібного (-)-(1R, 3R)-3-хлорокамфорного ангідриду. Реакційну масу кип'ятити, спочатку до розчинення всіх твердих речовин (приблизно 6 год), потім ще 2 год при 80 -100 °С). Розчин охолодити при перемішуванні протягом ночі. Тверду речовину, що виділилася, фільтрувати та промити водою (3х250 мл). Водний фільтрат екстрагувати хлороформом (3х250 мл) для виділення залишків продукту. Органічні витяжки об'єднати, упарити, залишок висушити у вакуумі, завантажили в літрову круглодонну колбу, що містить 500 мл толуену, і кип'ятили до повного розчинення. Азеотропну суміш вода/толуол (85 °С) відганяти до повної відсутності води (обсяг толуолу залежить від кількості води в неочищеному продукті; якщо необхідно, потрібно додати необхідну кількість толуену так, щоб об'єм толуенового розчину в колбі дорівнював 350 мл). Після відгонки азеотропної суміші відігнати толуен (110 °С) до обсягу в колбі 350 мл. При охолодженні до кімнатної темпереатури відбувалася кристалізація продукту. Через 4 год масу відфільтрувати та висушити на повітрі. Вихід (-)-(1R, 4R)-камфанової кислоти складає 76 г (72 %).

Зразок чистої кислоти отримують перекристалізацією з толуену (т. пл. 201-204 °С).

Organic Syntheses (1993). N.Y.: John Wiley & Sons, Inc., 71, 48.

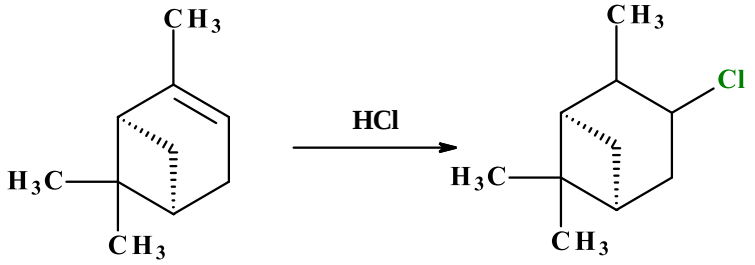
Камфанову кислоту застосовують для визначення оптичної чистоти хіральних спиртів та амінів. Для цього її переводять в хлорангідрид

(обробляючи хлористим тіонілом), після чого змішують зі спиртом або аміном у присутності основи (піридину, триетиламіну, 4-диметиламінопіридину, натрій гідрокарбонату). Цю реакцію проводять у хлористому метилені , піридині або бензені. Діастереомерні естери або аміди дають різні сигнали в спектрі ПМР, що дозволяє розрізнити їх і оцінити кількісний вміст.

Також камфанова кислота дозволяє розділяти рацемічні спирти через утворення діастереомерних складних естерів та подальшу фракційну кристалізацію або хроматографію. Зокрема, цим способом поділяють стереоізомери інозитолу.

Її застосовують і як хіральний допоміжний реагент реакції Дільса - Альдера. Зокрема, коли дієнофіл для стереоселективного проведення цієї реакції перетворювали на камфановий естер.

Борнілхлорид



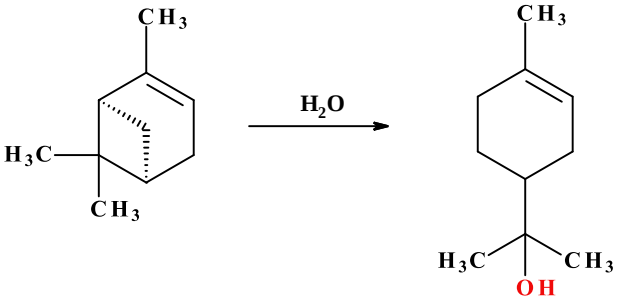
Охолоджений до 0 °С розчин 94 г α-пінену в 100 мл хлороформу обробити 25 г сухого хлороводню. Після нейтралізації калій карбонатом та переронки з парою отримують 700 мл дистиляту, який необхідно екстрагувати хлороформом. Розчинник відігнати, залишок перекристалізувати з етанолу. Вихід борнілхлориду складає 46.8 г (41 %).

Zeiss, H.H., Zwanzig, F.R. (1957). Chromate Esters. III. Mechanism of Oxidation of 2-Methylfenchol and 1-Methyl-α-fenchene. ***J. Am. Chem. Soc. 7*** **(79), 1733 - 1738. https://doi.org/10.1021/ja01564a055**

За цією ж методикою, але з перекристалізацією з метанолу був отриманий борнілхлорид з виходом 63 %.

Wallace, R.H., Lu, Y, Liu, J., Atwood, J.L. (1992). The Synthesis of α-Pinene Derived C_2 Symmetric, Optically Active 1,2-Diols. ***Synlett. 12*****, 992 - 994. DOI: 10.1055/s-1992-21559**

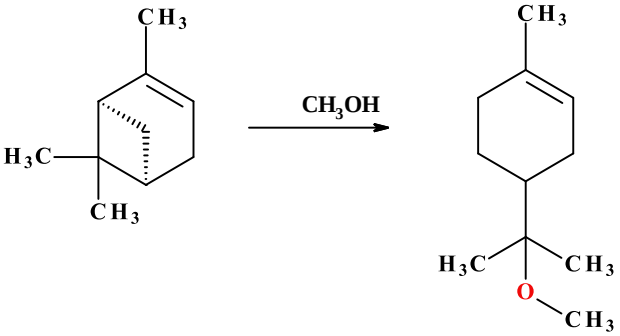
α –Терпінеол



Суміш, що містить 2 г α-пінену, 4 мл 15 % водного розчину H_2SO_4 і 25 мл ацетону, кип'ятити на масляній бані при 80-85 °С протягом 4 год. Після охолодження суміш нейтралізувати 5 % водним розчином NaOH до pH = 7. Вихід α-терпінеолу складає 67 %.

Pakdel, H., Sarron, S., Roy, C. J. (2001). α-Terpineol from Hydration of Crude Sulfate Turpentine Oil. ***J. Agric. Food Chem. 9*** **(49), 4337-4341.**

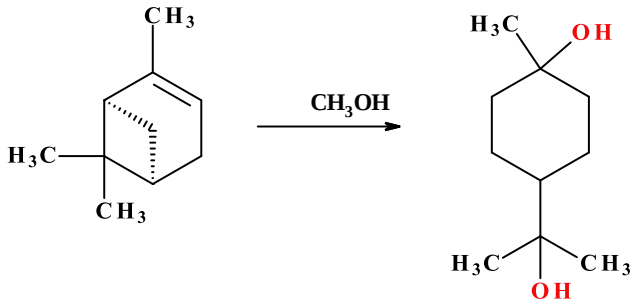
Метиловий етер α –терпінеолу



Суміш 330 мл чистого метанолу з 20 - 30 г концентрованої сульфатної кислоти нагріти до кипіння і швидко прикапати 20 мл α- або β-пінену з такою швидкістю, щоб реакційна рідина слабо кипіла. Далі кип'ятити ще 2 год. Продукт перегнати над натрієм при зниженому тиску.

Treibs, W. (1937). Uber die Addition von Alkoholen an Doppelbindungen, 11. Mitteil. : Ather aus ungesattigten cyclischen Kohlenwasserstoffen und aus den beiden Pinenen. ***Ber.*** **594 - 597.**

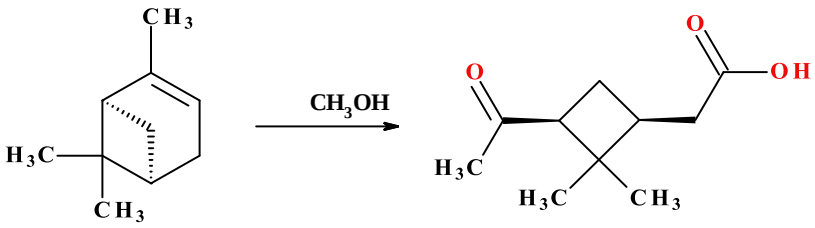
Терпінгідрат



У реактор, з мішалкою, зворотним холодильником і термометром, завантажити 200 г 26,5 % водного розчину хлорної кислоти ($HClO_4$) при температурі 33 ± 2 °С і додати при постійному перемішуванні 100 г α-пінену. Суміш ретельно перемішувати ще 6 годин при цій же температурі. Потім вимкнути мішалку та відфільтрувати терпінгідрат, що утворився, нейтралізувати його 34 г 10 % водного розчину NaOH та промити 53 г води. Після перекристалізації із ізопропанолу вихід терпінгідрату складає 64,5-68,5 г (68 -72 % від α-пінену).

Радбіль, А.Б., Золин, Б.А., Радбиль, Б.А., Куликов, М.В., Карташов, В.Р. Патент РФ 2154049. 2000.

(+)-цис-Пінонова кислота



У літрову тригорлу круглодонну колбу, оснащену магнітною мішалкою і зворотним холодильником, загрузити 600 г дрібно колотого льоду, 63,2 г (0,40 моль) $KMnO_4$, 13,2 г (0,10 моль) $(NH_4)_2SO_4$ та 40 мл води. При інтенсивному перемішуванні додати 27,2 г (0,20 моль) α-пінену. Реакційну масу витримувати при температурі нижче 16 °С близько 4 год, поки повністю не зникне рожевий колір розчину перманганату, після чого підкислити розчином 25 мл сульфатної кислоти в 45 мл води і додати 56 г бісульфіту натрію, підтримуючи температуру нижче 15 °С. Потім екстрарувати діетиловим етером (6 х

35-50 мл). Органічний шар обробити 10 % водним розчином Na_2CO_3 (6х20-50 мл), водний шар підкислити 50 % сульфатною кислотою та повторно екстрагувати діетиловим етером (8х25 мл). Об'єднані етерні витяжки промити водою (2х400 мл), висушити $MgSO_4$, розчинник відігнати до появи жовтих кристалів. Вихід *цис*-пінонової кислоти 24.8 г (67 %).

Аналітичний зразок відмити невеликою кількістю пентану і перекристалізувати з діетилового етеру (т. пл. 67-68 °С).

WolkJ.L., Goldschmidt Z. (1986). A Short Stereoselective Synthesis of (+)-*cis*-Planococcyl Acetate, Sex Pheromone of the Citrus Mealybug *Planococcus citri* (Risso). ***Synthesis. 4*****, 347-348.**
DOI: 10.1055/s-1986-31613

Інформаційні ресурси

1. Ластухін Ю.О. Хімія природних органічних сполук. Львів: Інтелект-Захід, 2005. 560 с.
2. Черній А. М. Регулятори життєдіяльності комах. К.: Колобіг, 2008 296 с.
3. Ковальов В.М., Павлій О.І., Ісакова Т.І. Фармакогнозія з основами біохімії рослин. Харків, 2004. 704 с.
4. Мінареченко В. М., Середа П. І. Ресурсознавство. Лікарські рослини. Навчально-методичний посібник. К.: Фітосоціоцентр, 2004. 71 с.
5. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник /відп. Ред.. А. М. Гродзинський. – К.: вид-во «Українська енциклопедія ім. М. П. Бажан, Український виробничо-комерційний центр «Олімп»»,1992. 544 с.
6. Біохімія: підручник. / Л.І. Остапченко, Т.Р.Андрійчук, Ю.Д. Бабенюк та ін. – Київ: ВПЦ "Київський університет", 2012. – 796 с.
7. Вороніна Л.М. Біологічна хімія / Л.М. Вороніна, В.Ф. Десенко, Н.М. Мадієвська та ін. /За ред. проф. Л.М.Вороніной. Х.:НФаУ, 2000. 608 с.
8. Гонський Я.І. Біохімія людини. / Я.І. Гонський, Т.П. Максимчук Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – 736 с
9. Губський Ю.І. Біологічна хімія: підручник. Київ-Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. 508 с.
10. Wang, Z., Nelson, D. R., Zhang, J., Wan, X., & Peters, R. J. (2023). Plant (di)terpenoid evolution: from pigments to hormones and beyond. *Natural product reports*, *40*(2), 452–469. https://doi.org/10.1039/d2np00054g
11. Boronat, A., & Rodríguez-Concepción, M. (2015). Terpenoid biosynthesis in prokaryotes. *Advances in biochemical engineering/biotechnology*, *148*, 3–18. https://doi.org/10.1007/10_2014_285
12. Sommano, S. R., Chittasupho, C., Ruksiriwanich, W., & Jantrawut, P. (2020). The Cannabis Terpenes. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *25*(24), 5792. https://doi.org/10.3390/molecules25245792
13. Bellavia, D., Caradonna, F., Dimarco, E., Costa, V., Carina, V., De Luca, A., Raimondi, L., Gentile, C., Alessandro, R., Fini, M., & Giavaresi,

G. (2021). Terpenoid treatment in osteoporosis: this is where we have come in research. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, *32*(11), 846–861.
https://doi.org/10.1016/j.tem.2021.07.011
14. Chen, Y., Hu, B., Xing, J., & Li, C. (2021). Endophytes: the novel sources for plant terpenoid biosynthesis. *Applied microbiology and biotechnology*, *105*(11), 4501–4513.
https://doi.org/10.1007/s00253-021-11350-7
15. Surowiak, A. K., Balcerzak, L., Lochyński, S., & Strub, D. J. (2021). Biological Activity of Selected Natural and Synthetic Terpenoid Lactones. *International journal of molecular sciences*, *22*(9), 5036.
https://doi.org/10.3390/ijms22095036
16. Pichersky, E., & Raguso, R. A. (2018). Why do plants produce so many terpenoid compounds?. *The New phytologist*, *220*(3), 692–702.
https://doi.org/10.1111/nph.14178
17. Tholl D. (2015). Biosynthesis and biological functions of terpenoids in plants. *Advances in biochemical engineering/biotechnology*, *148*, 63–106.
https://doi.org/10.1007/10_2014_295
18. Schmidt-Dannert C. (2015). Biosynthesis of terpenoid natural products in fungi. *Advances in biochemical engineering/biotechnology*, *148*, 19–61.
https://doi.org/10.1007/10_2014_283
19. Anandakumar, P., Kamaraj, S., & Vanitha, M. K. (2021). D-limonene: A multifunctional compound with potent therapeutic effects. *Journal of food biochemistry*, *45*(1), e13566.
https://doi.org/10.1111/jfbc.13566
20. Grant, P. S., & Brimble, M. A. (2021). seco-Labdanes: A Study of Terpenoid Structural Diversity Resulting from Biosynthetic C-C Bond Cleavage. *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)*, *27*(21), 6367–6389.
https://doi.org/10.1002/chem.202004574
21. Block, A. K., Vaughan, M. M., Schmelz, E. A., & Christensen, S. A. (2019). Biosynthesis and function of terpenoid defense compounds in maize (Zea mays). *Planta*, *249*(1), 21–30.
https://doi.org/10.1007/s00425-018-2999-2

22. Thomas, W. P., & Pronin, S. V. (2021). New Methods and Strategies in the Synthesis of Terpenoid Natural Products. *Accounts of chemical research*, *54*(6), 1347–1359.
https://doi.org/10.1021/acs.accounts.0c00809
23. El-Baba, C., Baassiri, A., Kiriako, G., Dia, B., Fadlallah, S., Moodad, S., & Darwiche, N. (2021). Terpenoids' anti-cancer effects: focus on autophagy. *Apoptosis : an international journal on programmed cell death*, *26*(9-10), 491–511.
https://doi.org/10.1007/s10495-021-01684-y
24. Lou, H., Li, H., Zhang, S., Lu, H., & Chen, Q. (2021). A Review on Preparation of Betulinic Acid and Its Biological Activities. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *26*(18), 5583.
https://doi.org/10.3390/molecules26185583
Ferber, S. G., Namdar, D., Hen-Shoval, D., Eger, G., Koltai, H., Shoval, G., Shbiro, L., & Weller, A. (2020). The "Entourage Effect": Terpenes Coupled with Cannabinoids for the Treatment of Mood Disorders and Anxiety Disorders. *Current neuropharmacology*, *18*(2), 87–96.
https://doi.org/10.2174/1570159X17666190903103923
25. Šojić, B., Milošević, S., Savanović, D., Zeković, Z., Tomović, V., & Pavlić, B. (2023). Isolation, Bioactive Potential, and Application of Essential Oils and Terpenoid-Rich Extracts as Effective Antioxidant and Antimicrobial Agents in Meat and Meat Products. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *28*(5), 2293.
https://doi.org/10.3390/molecules28052293
26. Torres-García, I., López-Martínez, J. L., Muñoz-Dorado, M., Rodríguez-García, I., & Álvarez-Corral, M. (2021). Marine Terpenic Endoperoxides. *Marine drugs*, *19*(12), 661.
https://doi.org/10.3390/md19120661
27. Chen, Y., Zhao, J., Li, S., & Xu, J. (2019). Total synthesis of sesterterpenoids. *Natural product reports*, *36*(2), 263–288.
https://doi.org/10.1039/c8np00050f
28. Chen, Y., Zhao, J., Li, S., & Xu, J. (2019). Total synthesis of sesterterpenoids. *Natural product reports*, *36*(2), 263–288. https://doi.org/10.1039/c8np00050f
29. Athanasakoglou, A., & Kampranis, S. C. (2019). Diatom isoprenoids: Advances and biotechnological potential. *Biotechnology advances*, *37*(8), 107417.
https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2019.107417

30. Bouwmeester, H., Schuurink, R. C., Bleeker, P. M., & Schiestl, F. (2019). The role of volatiles in plant communication. *The Plant journal : for cell and molecular biology*, *100*(5), 892–907. https://doi.org/10.1111/tpj.14496
31. Avalos, M., Garbeva, P., Vader, L., van Wezel, G. P., Dickschat, J. S., & Ulanova, D. (2022). Biosynthesis, evolution and ecology of microbial terpenoids. *Natural product reports*, *39*(2), 249–272. https://doi.org/10.1039/d1np00047k
32. Zhang, F., Wang, Y., & Li, C. (2022). *Sheng wu gong cheng xue bao = Chinese journal of biotechnology*, *38*(2), 427–442. https://doi.org/10.13345/j.cjb.210145
33. Hoshino, Y., & Villanueva, L. (2023). Four billion years of microbial terpenome evolution. *FEMS microbiology reviews*, *47*(2), fuad008. https://doi.org/10.1093/femsre/fuad008
34. Elissawy, A. M., El-Shazly, M., Ebada, S. S., Singab, A. B., & Proksch, P. (2015). Bioactive terpenes from marine-derived fungi. *Marine drugs*, *13*(4), 1966–1992. https://doi.org/10.3390/md13041966
35. González-Andrés, P., Fernández-Peña, L., Díez-Poza, C., & Barbero, A. (2022). The Tetrahydrofuran Motif in Marine Lipids and Terpenes. *Marine drugs*, *20*(10), 642. https://doi.org/10.3390/md20100642
36. Rosenkranz, M., Chen, Y., Zhu, P., & Vlot, A. C. (2021). Volatile terpenes - mediators of plant-to-plant communication. *The Plant journal : for cell and molecular biology*, *108*(3), 617–631. https://doi.org/10.1111/tpj.15453
37. Hillier, S. G., & Lathe, R. (2019). Terpenes, hormones and life: isoprene rule revisited. *The Journal of endocrinology*, *242*(2), R9–R22. https://doi.org/10.1530/JOE-19-0084
38. Geng, T., Shen, W. W., Wang, J. J., Huang, W. Z., Wang, Z. Z., & Xiao, W. (2018). *Zhongguo Zhong yao za zhi = Zhongguo zhongyao zazhi = China journal of Chinese materia medica*, *43*(7), 1384–1391. https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20180312.001
39. Zhang, Q., Huang, L., Zhang, C., Xie, P., Zhang, Y., Ding, S., & Xu, F. (2015). Synthesis and biological activity of polyprenols. *Fitoterapia*, *106*, 184–193. https://doi.org/10.1016/j.fitote.2015.09.008
40. Vespermann, K. A., Paulino, B. N., Barcelos, M. C., Pessôa, M. G., Pastore, G. M., & Molina, G. (2017). Biotransformation of α- and β-pinene

into flavor compounds. Applied microbiology and biotechnology, 101(5), 1805–1817.
https://doi.org/10.1007/s00253-016-8066-7
41. Jaeger, R., & Cuny, E. (2016). Terpenoids with Special Pharmacological Significance: A Review. Natural product communications, 11(9), 1373–1390.
42. Muhlemann, J. K., Klempien, A., & Dudareva, N. (2014). Floral volatiles: from biosynthesis to function. Plant, cell & environment, 37(8), 1936–1949.
https://doi.org/10.1111/pce.12314
43. Jiang, M., Wu, Z., Guo, H., Liu, L., & Chen, S. (2020). A Review of Terpenes from Marine-Derived Fungi: 2015-2019. Marine drugs, 18(6), 321.
https://doi.org/10.3390/md18060321
44. Silva, G. D. S. E., Marques, J. N. J., Linhares, E. P. M., Bonora, C. M., Costa, É. T., & Saraiva, M. F. (2022). Review of anticancer activity of monoterpenoids: Geraniol, nerol, geranial and neral. Chemico-biological interactions, 362, 109994.
https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.109994
45. Guo, S., Zhang, Z., & Guo, L. (2022). Antibacterial Molecules from Marine Microorganisms against Aquatic Pathogens: A Concise Review. Marine drugs, 20(4), 230.
https://doi.org/10.3390/md20040230

Зміст

Передмова..... 3
Глава 1. Терпеноїди..... 5
1.1. Гемітерпени..... 7
1.2. Монотерпени..... 13
1.2.1 Ациклічні монотерпени..... 15
1.2.2. Моноциклічні монотерпени..... 21
1.2.3. Біциклічні монотерпени..... 37
1.3. Сесквітерпени..... 41
1.3.1. Аліфатичні сесквітерпени..... 42
1.3.2. Моноциклічні сесквітерпени..... 43
1.3.3. Біциклічні сесквітерпени..... 46
1.3.4. Трициклічні сесквітерпени..... 51
1.3.5. Тетрациклічні сесквітерпени..... 52
1.4. Дитерпени..... 53
1.4.1. Ациклічні дитерпени..... 53
1.4.2. Моноциклічні дитерпени..... 54
1.4.3. Біциклічні дитерпени..... 55
1.4.4. Трициклічні дитерпени..... 57
1.4.5. Тетрациклічні дитерпени..... 59
1.4.6. Пентациклічні дитерпени..... 60
1.5. Сестертерпени..... 61
1.6. Тритерпени..... 62
1.6.1. Ациклічні тритерпени..... 62
1.6.2. Моноциклічні тритерпени..... 64
1.6.3. Біциклічні тритерпени..... 64
1.6.4. Трициклічні тритерпени..... 65
1.6.5. Тетрациклічні тритерпени..... 65
1.6.6. Пентациклічні тритерпени..... 69
1.6.7. Гексациклічні тритерпени..... 74
1.7. Сесквартерпени..... 74
1.8. Тетратерпени..... 75
1.8.1. Каротини..... 76
1.8.2. Ксантофіли..... 84
1.8.3. Апокаротиноїди..... 93
1.9. Поліпреноли..... 96
1.10. Політерпени..... 99
Глава 2. Стероїди..... 104
2.1. Стерини..... 104
2.2. Жовчні кислоти..... 110
2.3. Кортикостероїди..... 113

2.4. Статеві гормони..... 114
2.4.1. Андрогенні гормони..... 114
2.4.2. Естрогенні гормони..... 116
2.5. Гестогенні гормони..... 117
2.6. Серцеві глікозиди..... 117
2. 7. Стероїдні сапоніни..... 120
2.8. Стероїдні алкалоїди..... 124
2.9. Екдистероїди..... 127
2.10. Інші стероїди..... 128
Глава 3. Біогенез ізопреноїдів та стероїдів..... 136
3.1. Біогенез ізопреноїдів..... 136
3.1. Біогенез каратиноїдів..... 144
3.1. Біогенез стероїдів..... 147
Глава 4. Синтетичні методи добування деяких важливих терпеноїдів та стероїдів..... 154
4.1. Синтетичні методи добування деяких терпеноїдів..... 154
4.2. Синтетичні методи добування каротиноїдів..... 166
4.3. Синтетичні методи добування деяких стероїдів..... 169
Глава 5. Методи синтезу деяких важливих похідних терпеноїдів..... 175
(-)-2-Бромокамфора..... 175
(+)-9-Бромокамфора..... 176
Тозилгідразонкамфора..... 176
(+)-Камфорна кислота..... 177
(-)-(1R, 3R)-3-Хлорокамфорний ангідрид..... 178
(-)-(1R, 4R)-Камфанова кислота..... 179
Борнілхлорид..... 180
α –Терпінеол..... 181
Метиловий етер α–терпінеолу..... 181
Терпінгідрат..... 182
(+)-*цис*-Піноновa кислота..... 182
Додаткові інформаційні ресурси..... 184

Навчальне електронне видання

Янченко Віктор Олексійович,

Вороніна-Тузовських Юлія Василівна

Полетай Вячеслав Миколайович

Хімія природних сполук

(Ізопреноїди та стероїди)

Навчальний посібник

Технічний редактор – ***О. Клімова***

Верстка, макетування – ***В. Янченко***

Свідоцтво про державну реєстрацію
друкованого засобу масової інформації
серія КВ № 23743-13583 ПР від 06.02.2019 р.
Підписано до друку 16.10.2023 р.
Формат 60 х 84 1/8.
Ум. друк. арк. 22,20. Обл.-вид. арк. 10,51. Зам. № 53.

Редакційно-видавничий відділ НУЧК імені Т. Г. Шевченка,
14013, м. Чернігів, вул. Гетьмана Полуботка, 53,
тел. 941-102.
nuchk.tipograf@gmail.com