

УДК 547.913.21.5 : 547.92

ИЗОПРЕНОИДЫ КАК ПРИРОДНЫЕ ВЕЩЕСТВА С МНОГООБРАЗНЫМИ ФУНКЦИЯМИ¹

Героут В.

Обобщены сведения о некоторых биологических свойствах изопреноидов. Показана их роль в регуляции жизнедеятельности растений и насекомых, а также их экологическая значимость, состоящая в обеспечении сосуществования организмов различных классов. Выявлены некоторые элементы структуры, необходимые для проявления антифедантной активности.

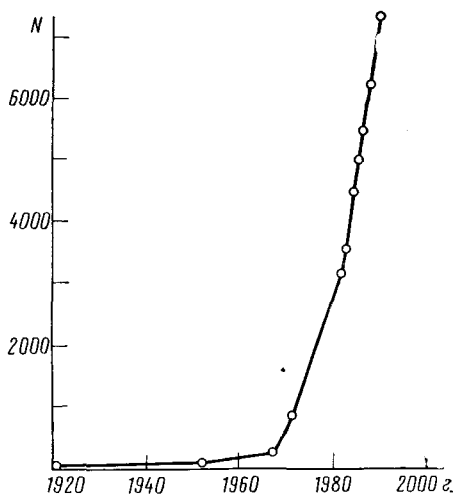
Библиография — 47 ссылок.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1763
II. Вторичные изопреноидные метаболиты — биологически важные вещества	1764
III. Заключение	1772

I. ВВЕДЕНИЕ

Успехи химии и биологии изопреноидов, отмеченные в последние десятилетия, делают весьма желательным обзор современных знаний об этом классе биологически активных веществ. Информационный взрыв, явившийся результатом энергичных исследований в данной области, можно проиллюстрировать двумя примерами. Энциклопедия терпеноидов Глэсби, изданная в 1982 г. и не включившая никаких данных о природных стероидах, все же содержит сведения не менее, чем о 10.000 соединений. Согласно подсчетам автора, на рисунке графически представлен грандиозный рост во времени числа сесквитерпеноидов, обнаруженных в природе вплоть до настоящего времени. Из рисунка следует, что количество представителей одного этого класса терпеноидов, более половины которого составляют сесквитерпеновые лактоны, превысило на конец 1987 г. число 7500. При этом кривая роста имеет устойчиво экспоненциальный вид. В 1970—1971 гг. автор обзора попытался суммировать известные тогда данные по биологической активности всех изопреноидов [1], а также все сведения, касающиеся сесквитерпеноидов [2]. Однако уже тогда представлялось очевидным, что мы, в сущности, получаем информацию о структуре новых природных веществ значительно быстрее, чем данные о различных типах их биологической активности. Последние часто дополняются сейчас сведениями об их экологической значимости.

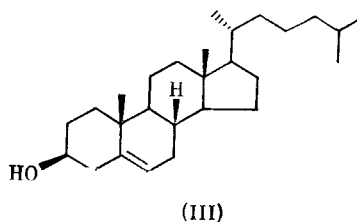
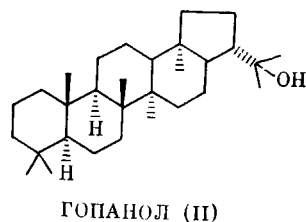
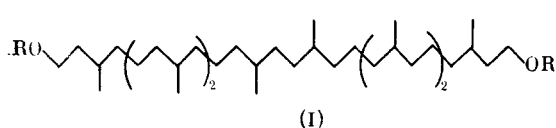


Рост во времени числа сесквитерпеноидов (N), обнаруженных в природных источниках

¹ Лекция, прочитанная проф. В. Героутом на XVI Международном симпозиуме ИЮПАК по химии природных соединений; Киото, май — июнь 1988 г. Перевод с английского Н. Я. Григорьевой под ред. А. М. Моисеевкова.

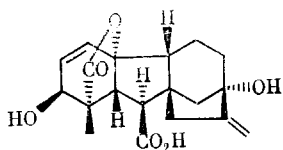
II. ВТОРИЧНЫЕ ИЗОПРЕНОИДНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ — БИОЛОГИЧЕСКИ ВАЖНЫЕ ВЕЩЕСТВА

Вопрос — являются ли вторичные метаболиты (в нашем случае — изопреноиды), присутствующие в растениях, только балластными веществами — решен в последнее время более или менее однозначно. Конечно, они биосинтезируются как «вторичные» метаболиты, но большинство из них, если не все, существенны для жизни и/или естественного отбора растений. Сейчас мы постоянно сталкиваемся с тем фактом, что подобные «вторичные продукты» не являются исключительной прерогативой растительного царства. Напротив, представители других царств живой природы часто также используют эти продукты различным способом: насекомые и морские организмы, например, продуцируют типичные изопреноиды и стероиды, которые являются для них не только важными регуляторами жизненных функций, но само их присутствие в межклеточных мембранах существенно для реализации сложных функций живых клеток. То же, с некоторыми вариантами, справедливо для всех организмов. Так, у самых примитивных из существующих микроорганизмов, так называемых археобактерий, одноклеточное тело «фиксируется» или «укрепляется» на мембране с помощью эфиров α, ω -бис-фитанола (I). Эволюционно более продвинутые «настоящие бактерии» содержат в мембранах, в частности, тритерпеновые производные гопанового ряда, например, (II), ср. [3]. Современные более развитые организмы, какими являются растения, грибы и животные, используют для таких целей исключительно стероиды. Для растений это — фитостерины, например, сито-, стигма- или кампестерин, для грибов — эргостерин, а для животных — холестерин (III).

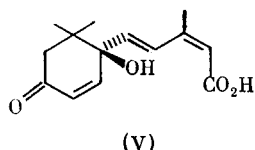


Недавняя работа Джерасси [4], посвященная структурному разнообразию боковых цепей стерина морских организмов, показывает насколько ограничены наши познания в этой области. В тесной связи с отмеченными выше регуляторными функциями следует отметить то важное место, которое занимают среди вторичных метаболитов гормоны и витамины, а также ряд других регуляторов и переносчиков, которые необходимо рассмотреть более подробно. Некоторые витамины (A, D, E, K) являются типичными изопреноидными или стероидными продуктами. Каротиноиды как тетратерпеновые производные обладают важной дополнительной функцией, участвуя вместе с хлорофиллами в процессе фотосинтеза; фитол входит в состав молекул различных хлорофиллов; стероиды являются типичными гормональными регуляторами у млекопитающих, функционируя как половые гормоны, кортикоиды и т. п. В настоящее время мы глубже понимаем функции экистероидов и ювенильных гормонов в организмах типа *Arthropoda* (насекомые, ракообразные) и, возможно, также *Anelida* (черви). У растений в качестве

гормонов функционируют другие изопреноиды, например дитерпеноиды, к которым относятся гиббереллины (известно около 70 соединений этого ряда [5]; например (IV)) и сесквитерпеноиды типа абсцизовой кислоты (V) и некоторых ее метаболитов.

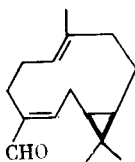


ГИББЕРЕЛЛОВАЯ КИСЛОТА
(IV)

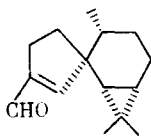


(V)

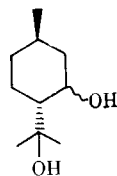
Функция «фактора удлинения» в дополнение к гиббереллинам была обнаружена в последние десятилетия и у других соединений, в частности, у brassinoidов [6, 7]. Известно много веществ изопреноидного характера, способных влиять на прорастание или рост растений. Это влияние представляет собой, по большей части в негативном смысле, известную «аллопатическую активность» многих растений в борьбе с конкурентами, принадлежащими к другим видам. Отметим в этой связи лишь некоторые открытые не так давно метаболиты печеночников типа (—)-лепидозиенала (VI) [8] и (+)-витренала (VII) [9]. Монотерпеновые производные с тем же действием выделены из некоторых высших растений, например, *n*-мента-3,8-диола (VIII) и (IX) из эвкалипта [10].



(VI)



(VII)

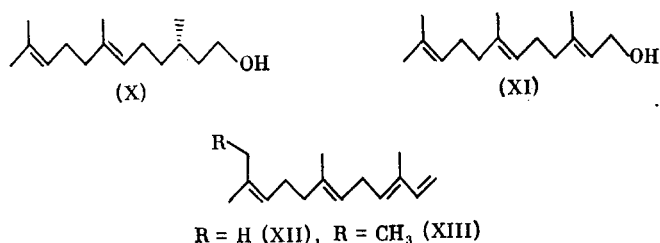


(VIII), (IX)

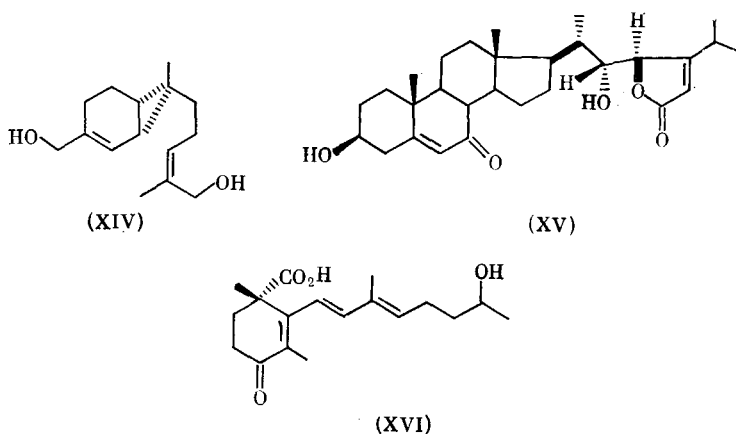
В последние десятилетия проясняется та роль, которую «вторичные метаболиты» играют в обеспечении сосуществования между организмами разных классов и, следовательно, их экологическая значимость. Из-за многоплановой активности изопреноидов можно наблюдать их роль во взаимодействии самых разных организмов. Мабри и Гилл [11] попытались в 1979 г. составить перечень видов активности терпеноидов, однако сегодня соответствующий реестр должен быть значительно расширен. Приведем здесь лишь некоторые отдельные примеры. Так, относительно недавно открытая группа сестертерпеноидов (содержат 25 атомов углерода в молекуле), о которой не сообщали Мабри и Гилл, включает, согласно обзору [12], свыше 160 соединений, проявляющих, главным образом, функции защитного характера. Эти вещества содержатся не только в растениях, но продуцируются также насекомыми и особенно характерны для разнообразных морских организмов.

Изопреноиды ни в коем случае не являются только отпугивающими веществами, совсем напротив, очень часто они проявляют привлекающие свойства. Значение запаха цветов состоит в привлечении насекомых-опылителей. Среди соединений, ответственных за эти функции, общеизвестны многие простые производные монотерпенового ряда. Некоторые из них усваиваются насекомыми и, что более интересно, начинают функционировать как их собственные феромоны. Так, опылители (например, пчелы-отшельники *Aculeate Hymenoptera*) орхидей (вид *Ophrys* и подобные, главным образом, тропические виды) привлекаются к цветкам со значительного расстояния запахом, обусловленным сесквитерпеновыми производными [13, 14], которые идентичны по структуре половым феромонам самок этих насекомых. Спектр биологической активности

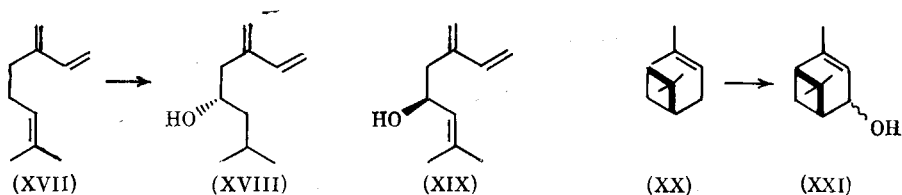
простых алифатических сесквитерпеноидов весьма широк. Так, производное дегидрофарнезола, названное террестролом (X) [15], служит метчиком территории для самцов шмеля, фарнезол (XI) — типичная составляющая запаха цветов, фарнезен (XII) и его геометрические изомеры — известные феромоны тревоги некоторых видов тлей [16], а гомопроизводные этого ряда, например гомофарнезен (XIII), представляет собой [17] метчик следа для муравьев (*Solenopsis invicta*).



Сесквитерпеноид сиренин (XIV) известен как половой аттрактант водяной плесени вида *Allomyces*, эволюционно достаточно примитивного организма. Примерами изопреноидов, выполняющих подобную роль в половом размножении грибов [18] служат стероид антеридиол (XV) и норкаротиноид триспорная кислота (XVI).



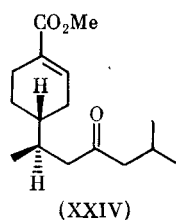
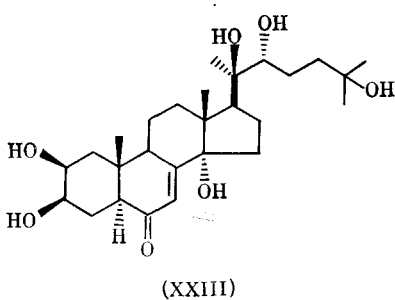
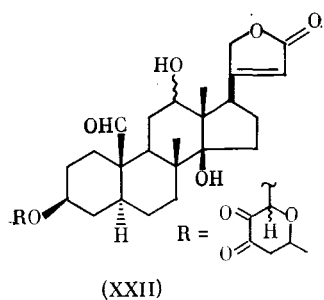
Часто вещества, получаемые с пищей и несколько изменяемые при их усвоении, превращаются в производные с новыми свойствами, и этот процесс вполне обычен. Например, жуки-короеды видов *Ips*, *Dendroctonus* и др. переводят поглощаемые ими терпеноиды в свои агрегационно-половые феромоны: мирцен (XVII) в ипсенол (XVIII) и ипсдиенол (XIX), а α -пинен (XX) — в *цис*- и *транс*-вербенолы (XXI) (ср. [19]). Конечно, обычно эти насекомые добавляют к смесям, представляющим собой их феромоны, и другие компоненты, определяемые их собственными биосинтетическими возможностями.



Наш «человеческий» интерес направлен в настоящее время большей частью на отпугивающую активность. Так, отдельным монотерпеновым соединениям, содержащимся в большинстве эфирных масел хвои или коры хвойных растений, в соответствии с их количеством или концент-

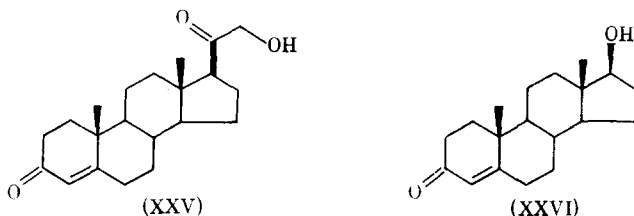
трацией, принадлежит решающая роль в вопросе о том, будут или не будут данные растения устойчивы к атакам травоядных. Неоднократно показано, что содержание мирцена, лимонена, Δ^3 -карена, α - и β -пиненов и α -фелландрена служит решающим фактором при выборе животными пищи. Указанные вещества не являются, вероятно, токсичными в обычном смысле, но неприятны на вкус и поэтому отпугивают. Эта ситуация иллюстрируется фактом, обнаруженным недавно: смесь, близкая по составу к скипидарному маслу, служит представителям некоторых *Nasutitermes* в качестве отпугивающего средства против их естественных врагов-муравьев [20]. В этом случае терпеноиды не поступают насекомым с пищей, а биосинтезируются в их организме.

Сейчас известно, что функции вторичных метаболитов часто могут меняться. Необходимость ограничить потенциал активности любого «вторичного продукта» приводит к локализации его в определенных точках организма (у растений, например, — в вакуолях, железистых волосках, смоляных или молочных протоках) так, чтобы он не мог мешать выполнению жизненно важных функций самого организма-продуцента. Подобное вещество может также присутствовать и в форме безвредного предшественника. Обретя однажды такой латентный активный фактор, живые организмы получили оружие против своих врагов. Рассмотрим пример карденолидов. Растения, их продуцирующие, защищены от многих фитофагов (позвоночных, моллюсков, а также насекомых), так как эти вещества токсичны в истинном смысле слова и могут считаться антифедантами, поскольку они отпугивают большинство фитофагов. Указанные соединения (по крайней мере большинство из них), соответственно дозированные, используются в медицине как ценные стимуляторы сердечной деятельности. В ходе эволюционного взаимодействия с растениями некоторые виды насекомых нашли свой путь изоляции этих токсинов в собственном организме, обычно на стадии личинки; однако карденолиды, например, узаридин (XXII), могут сохраняться также на стадии куколки и даже взрослой особи. Такие насекомые оказываются в двойном выигрыше: во-первых, они получают преимущество в состязании за новые источники пищи — возможность питаться растениями, содержащими в тканях карденолиды, и, во-вторых, они становятся токсичными для своих естественных врагов — ящериц, птиц и др. [21]. Это — довольно редкий, но отнюдь не уникальный пример адаптации, наблюдаемый также для алкалоидов, цианогенинов и т. п. Подобная ситуация прослеживается и в ряду на первый взгляд нетоксичных гормонов. Растения, оказавшиеся в ходе филогенеза способными продуцировать гормоны насекомых (экдистероиды, например, экдистерон (XXIII) или имитаторы ювенильного гормона, например, ювабион (XXIV)), которые, согласно современным представлениям, не имеют для них иного значения, нежели экологическое, защищены от многих насекомых-фитофагов, так как присутствие гормонов в пище нарушает нормальное развитие этих организмов.



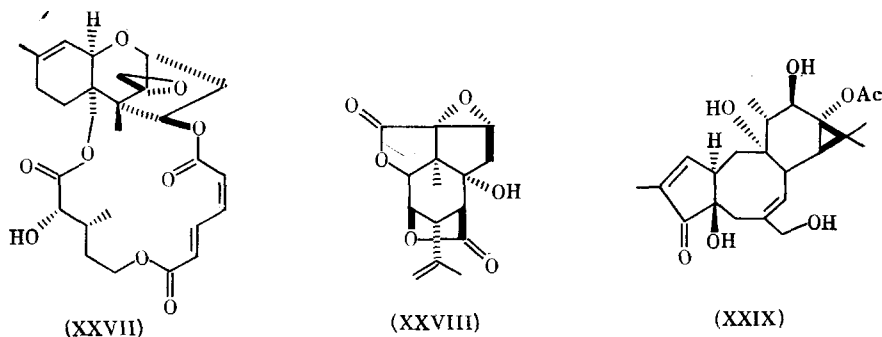
С другой стороны, некоторые насекомые продуцируют для своей защиты относительно большие количества стероидных гормонов позвоночных [22]. Так, отдельные водяные жуки биосинтезируют кортексон (XXV),

тестостерон (XXVI) и др., что защищает их от позвоночных, например, хищных лягушек, рыб и т. д. Следует подчеркнуть, что сами гормоны позвоночных для насекомых, вероятно, бесполезны [22].

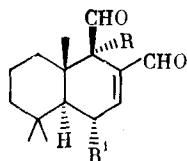


Сравнительный анализ структур молекул, продуцируемых в природе в виде «вторичных метаболитов», неожиданно приводит к выявлению отчетливой тенденции: в процессе филогенеза многих таксонов, особенно у растений, биосинтезируются все более сложные молекулы, которые и оказываются наиболее активными. В итоге изопреноиды, проявляющие себя как «истинные токсины» обладают обычно весьма сложным строением.

Хорошим примером тому служит группа трихотеценов [23], например веррукарин А (XXVII), — одновременно очень активных и очень токсичных антибиотиков, содержащих сесквитерпеновый фрагмент. Сюда же можно включить пикротоксинин (XXVIII), выделенный благодаря его токсическим свойствам, а также форбол (XXIX) — хорошо известный токсичный компонент растений семейства *Euphorbiaceae*, ср. [24].



ляется различным образом,—она может быть бактерицидной, фунги-статической или моллюскоцидальной. Широкий набор соединений, действующих подобным образом, представляют собой вторичные метаболиты растений, с которыми как с главным, прямым или косвенным, источником пищи в процессе эволюции взаимодействуют все живые организмы. Фитофаги должны были поэтому развить определенные сенсорные системы, чтобы защитить себя и не потреблять вредную пищу. Подобные соединения классифицируются сейчас как отпугивающие вещества или антифеданты. К ним относится, по-видимому, подавляющее число известных изопреноидов (естественно, по данным, опубликованным на сегодня, когда лишь ограниченная часть указанных соединений изучена в этом плане). Но и из имеющихся данных могут быть выведены некоторые правила относительно связи между структурой и функцией отпугивания. Так, наличие некоторых группировок [26], часто встречающихся в изопреноидных молекулах, и, прежде всего, вицинальной диальдегидной группы, находящейся обычно в сопряжении с двойной связью, как в полигодиале (XXXI) и родственных дриманах — варбурганале (XXXII) и угаденсидиале (XXXIII),—делает эти соединения чрезвычайно едкими на вкус человека и, в то же время, отпугивает многих травоядных насекомых. Полигодиаль был впервые обнаружен в растениях семейства *Polygonaceae* (*P. hydropiper*), позднее — в магнолии и, независимо,—в некоторых печеночниках (*Marchantiopsida*).

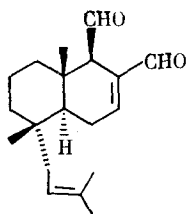


$R = R^1 = H$ (XXXI)

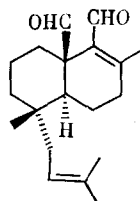
$R = OH, R^1 = H$ (XXXII)

$R = R^1 = OH$ (XXXIII)

Это соединение было найдено и у моллюсков (некоторые голожаберники [27]). Все эти организмы защищены от разнообразных хищников. Для моллюсков подобные соединения — уникальное оружие против рыб. Те же отношения осуществляются у печеночников с помощью ди-терпеноидов, например саккулатала (XXXIV) [28] и пероттетианала (XXXV) [29].

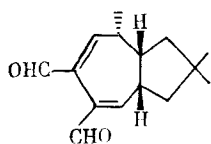


(XXXIV)

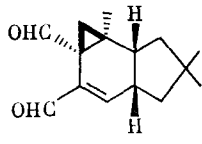


(XXXV)

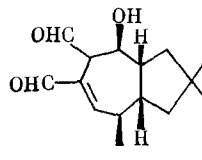
Аналогично, едкий вкус и одновременно отпугивающие свойства известны для выделенных из плодового тела грибов веллерала, изовеллерала, пипердиала и мерулидиала (XXXVI) — (XXXIX) [30].



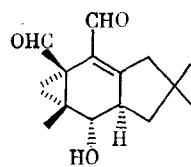
(XXXVI)



(XXXVII)

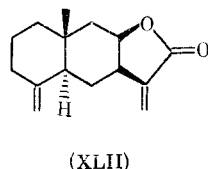
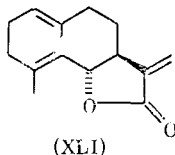
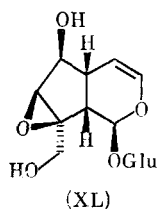


(XXXVIII)



(XXXIX)

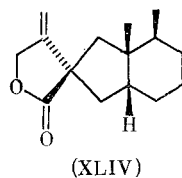
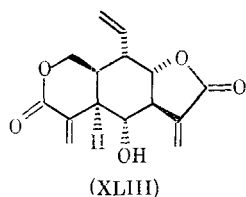
В случае веллериала был прослежен интересный аспект его отпугивающего действия. В плодовом теле присутствует только предшественник этого соединения, велутинол, который в результате механического повреждения клеток гриба превращается с помощью энзиматической реакции в едкий (XXXVI), последний же, будучи нестабильным, переходит затем в другое более стабильное вещество. Идея параллелизма эффектов взаимодействия с рецепторами языка человека и отпугивающей активностью принадлежит Кубо и соавт. [31]. Весьма возможно, однако, что это значительно более широкое явление, и что не только ощущаемые как «горячие» или «едкие», но и все «горькие» соединения действуют подобным же образом. Сказанное относится, например к алкалоидам, поскольку они, по большей части, горьки, но также и к другим классам веществ. Среди изопреноидов известно много групп производных с горьким вкусом, в частности, все иридоиды [32] и, особенно, их гликозиды, например каталпозид (XL). В настоящее время имеется множество предпосылок рассматривать всю эту группу соединений как антифеданты. Далее, эта концепция хорошо согласуется со свойствами большой группы сесквитерпеновых лактонов, исследовавшихся в нашей пражской лаборатории на протяжении более 40 лет. Среди методов их идентификации был и органолептический: едкий вкус указывал на присутствие некоторых простых γ -лактонов, характеризующихся обычно структурой с экзоциклической метиленовой группой и лактонным циклом, образованным за счет окисления метила изопропильного остатка ациклического предшественника и последующего замыкания кольца на гидроксил, находящийся в α -положении к этому остатку; типичные примеры: костунолид (XLI) и изоалантолактон (XLII). Более подробную информацию можно почерпнуть в одном из недавних обзоров [33].



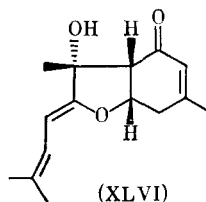
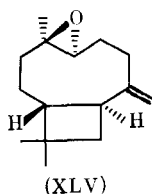
Соединения со значительным количеством кислородсодержащих функций, обычно оказываются более горькими на вкус. Типичная группировка α,β -непредельного γ -лактона считается ответственной за проявление физиологической активности, поскольку она способна взаимодействовать с цистеином и вызывать цитотоксичность [34, 35]. Именно по этой причине многие из подобных соединений изучались как возможные противоопухолевые агенты. Было найдено, что веролепин (XLIII) [36] является одним из наиболее активных среди них. В его молекуле содержатся сразу две такие лактонные группировки. Описано более двух десятков синтезов этого соединения или его упрощенных производных.

В настоящее время испытаны многие десятки из более чем 3700 известных сейчас сесквитерпеновых лактонов. Среди них найдены вещества, активные во многих отношениях: антифеданты не только для насекомых, но и для млекопитающих, бактериостатические агенты, фунгициды, антигельминтики и т. д. Часто они вызывают дерматит у человека. В целом практическая значимость этих соединений остается не вполне ясной, с тех пор как α -сантонин устарел в качестве антигельминтного средства. Тем не менее, в растительном царстве они представляют собой прекрасный пример группы антифедантов, представители которой снова и снова обнаруживаются у эволюционно достаточно отдаленных классов, главным образом среди сложноцветных (3500 соединений), зонтичных (более 100), магнолиевых (много) и печеночников.

(более 50). Недавно было однако показано, что для некоторых видов насекомых антифедантное действие не обязательно связано с наличием в молекуле α,β -ненасыщенного лактонного кольца. Так, баккенолид А (XLIV) оказался активным в соответствующем биотесте [37].



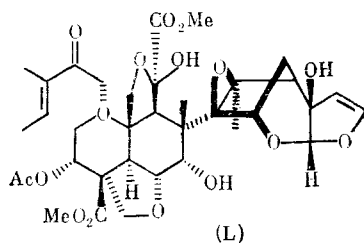
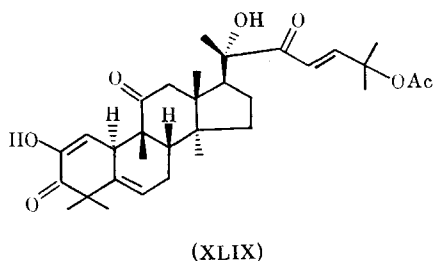
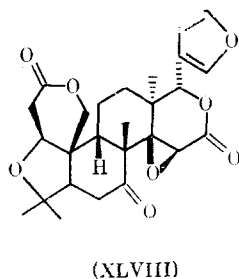
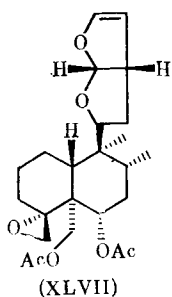
Антифедантное действие присуще не только лактонам; известны многие другие активные в этом отношении сесквитерпены. К ним принадлежит, например, окись кариофилена (XLV), недавно повторно выделенная уже в качестве антифеданта для муравьев — листовых точильщиков (вид *Atta*); окись (XLV) обладает одновременно фунгистатическими свойствами, останавливая рост особых грибов, используемых в пищу этими муравьями [38]. В дополнение к (XLV) следует отметить оказавшийся мощным антифедантом бисаболангелон (XLVI), найденный в семенах *Angelica sylvestris* [39].



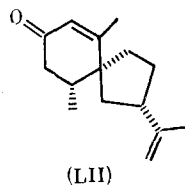
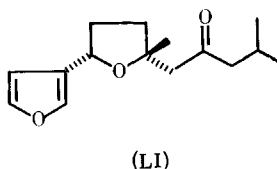
Среди дитерпеноидов также имеются соединения, отпугивающие от источников пищи. Это относится не только ко многим достаточно простым кислотам дитерпенового ряда, но и особенно к двум группам горьких на вкус соединений — кваассиноидам [40] и клероданам, например к клеродину (XLVII). Из них клероданы принадлежат к самой большой (более сотни представителей) из выявленных до сих пор групп антифедантов [41].

В тритерпеновом ряду повторяется та же ситуация, что и у дитерпеноидов: здесь также наряду с достаточно простыми обнаружены обладающие горьким вкусом достаточно сложные соединения типа кукурбитацинов, лимонOIDов или мелиацинов (названия производятся от названий соответствующих семейств растений), например, лимонин (XLVIII) и кукурбитацин Е (XLIX). Наиболее изученным среди мелиацинов является тетранортритерпеноид азадирахтин, выделенный из азадирахты индийской (*Azadirachta indica*). Его необычная структура (L) установлена лишь недавно [42]. Три симпозиума и несколько книг (см., например, [43, 44]) посвящены этому антифеданту, который, по-видимому, является единственным из подобных веществ, практически используемым человеком в форме спиртового экстракта семян указанного растения. Это соединение называют «благословением» развивающихся стран, поскольку в тропиках оно доступно даже простым фермерам.

Резюмируя вопрос об антифедантах, отметим, что он пока не закрыт, поскольку и в самое последнее время появляются все новые и новые объекты, обладающие отпугивающим действием, например, сапонины тритерпенового и/или стероидного происхождения. Целые книги посвящены фитоалексинам — соединениям, продуцируемым растениями только после их инфицирования, в частности, патогенными грибами [45]. Замечательен также следующий факт: здоровые растения семейства *Solanaceae* не содержат сесквитерпеноидов, но биосинтезируют их, например, ипо-

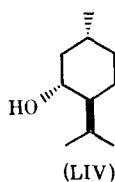
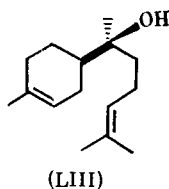


меамарон (LI) и солаветивон (LII), только в качестве фитоалексинов для своей защиты.

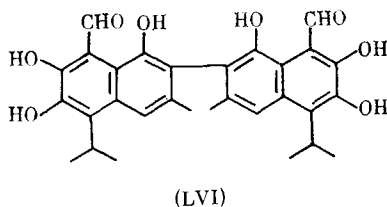
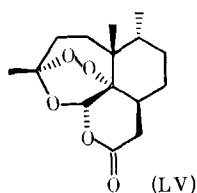


III. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Здесь сделана попытка проиллюстрировать в очень сжатой форме широкий спектр известных сегодня видов биологической активности изопреноидов. Помимо важных природных функций, они используются во многих сферах деятельности человека. Хорошо известна их значимость для медицины. Изопреноиды используются как медикаменты и в нативной форме (гормоны, витамины и т. п.), и в форме продуктов органического синтеза. Их значение для парфюмерии и косметики продолжает сохраняться даже тогда, когда ведущие позиции в этой области принадлежат чисто синтетическим материалам. При этом природные продукты остаются незаменимыми образцами, моделями для органического синтеза. Рассмотрим в качестве иллюстрации два характерных примера. Выполненное в начале пятидесятих годов исследование распространенного европейского лекарственного растения ромашки выявило его главный компонент — носитель противовоспалительных свойств — (—) *l*- α -бисаболол (LIII). В настоящее время фирма «БАСФ» производит тонны рацемической формы этого соединения, являющегося одним из пяти наиболее ценных косметических средств. Важный продукт пищевой промышленности, (—)-ментол (LIV) (производство кондитерских изделий, жевательной резинки и, конечно, сигарет) также производится в настоящее время синтетически.



В дополнение к существующим появляются новые медикаменты, основанные на использовании данных новейших исследований традиционных лекарственных средств разных народов. Так, в Китае, где существует традиционная медицина, а последние исследовательские работы очень активны и плодотворны, обнаружены два препарата изопреноидного происхождения. В *Artemisia annua* L. найдены хингхаосу (LV) и его производные [46], известные также как артеаннуины или артемизинины и являющиеся редкими сесквитерпеновыми лактонами кадинанового ряда. Эти соединения оказались очень полезными средствами против некоторых форм малярии, в том числе и тех, которые не лечатся классическим хинином и его аналогами. Другой пример — димерный сесквитерпеноид госсипол (LVI) [47], также кадинанового ряда, проходящий сейчас клинические исследования в качестве хемотериянта для мужчин (не для женщин, так как в этом случае обычно используются стероидные производные).



В сельском и лесном хозяйстве ожидается появление новых интегрированных средств борьбы с насекомыми-вредителями. Они должны дополнить одну из наиболее эффективных до настоящего времени групп инсектицидов типа пиретрина и его производных, известных как пиретроиды и представляющих достаточно существенную часть всех практически используемых современных препаратов этого назначения. До сих пор, однако, лишь упомянутый выше азадирахтин является приемлемым для технического применения веществом; все другие не удовлетворяют строгим критериям, предъявляемым к такого рода соединениям. Не исключено, что некоторые иные (не изопреноидные) классы веществ окажутся более обещающими в этом плане. Безусловно обнадеживающим может служить то обстоятельство, что природа обладает значительно более мощным потенциалом, чем люди были способны это обнаружить до сих пор.

ЛИТЕРАТУРА

1. Herout V.//Progress in Phytochemistry/Eds Reihold L. et al. N. Y.: Acad. Press, 1968. P. 144.
2. Herout V.//Успехи химии. 1974. Т. 43. С. 148.
3. Ourisson G.//Chimia. 1988. V. 41. P. 7.
4. Djerassi C.//Steroids. 1984. V. 43. P. 351.
5. Dolan S. C., MacMillan J.//J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1985. P. 2741.
6. Kohout L.//Chem. Listy. 1984. V. 78. P. 1129.
7. Гамбуре К. Э. Успехи совр. биол. 1986. Т. 102. С. 314.
8. Matsuo A., Nozaki H., Kubota N. et al.//J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1984. P. 203.
9. Matsuo A., Uto S., Nozaki H. et al.//Ibid. 1984. P. 215.
10. Nishimura H., Nakamura T., Mizutani J.//Phytochemistry. 1984. V. 23. P. 2777.
11. Mabry T. J., Gill J. E.//Herbivores/Ed. Harborne J. N. Y.: Acad. Press, 1979. P. 501.
12. Crews P., Naylor S.//Progress Chem. Org. Nat. Compounds/Eds Herz W. et al. Wien: Springer-Verlag, 1985. V. 48. P. 203.
13. Kullenberg B.//Zoon Suppl. V. 1. P. 9.
14. Kullenberg B.//Ibid. V. 1. P. 31.
15. Stallberg-Stenhagen S.//Acta Chem. Scand. 1970. V. 24. P. 358.
16. Bowers W. S., Nishino C., Montgomery M. E. et al.//Science. 1977. V. 196. № 4290. P. 680.
17. Alvarez T. M., Van der Meer R. K., Longjren C. I.//Tetrahedron. 1987. V. 43. P. 2897.
18. Barksdale A. W.//Science. 1969. V. 166. P. 831.
19. Fergusson J. E., Metcalfe R. L.//J. Chem. Ecol. 1985. V. 11. P. 311.
20. Vrkoč J., Ubik K., Dolejš L., Hrdý I.//Acta Entomol. Bohemosl. 1977. V. 70. P. 343.
21. Rotschild M.//Insect — Plant Relationship/Ed. van Emden H. P. Oxford: Blackwell Sci. Publ., 1972. P. 59.
22. Schiedknecht H.//Endeavour. 1971. V. 30. P. 136.

23. McDougal P. G., Schmuuff N. R.//Progress Chem. Org. Nat. Compounds/Eds Herz W. et al. Wien: Springer-Verlag, 1985. V. 47. P. 153.
24. Ewans F. J., Taylor S. E.//Ibid. V. 44. P. 1.
25. Cassida J. E.//Pyrethrum. The National Insecticide. N. Y., L: Acad. Press, 1973.
26. Herout V.//Frontiers of Bioorganic Chem. and Molecular Biology/Ed. Ananchenko S. N. Oxford: Pergamon Press, 1980. P. 265.
27. Cimino G., De Rosa S., De Stefano S.//Science. 1983. V. 219. P. 1237.
28. Asakawa Y., Takemoto T.//Tetrahedron Lett. 1977. P. 1407.
29. Asakawa Y., Toyota M., Takemoto T.//Phytochemistry. 1979. V. 18. P. 1681.
30. Harborne J. B.//Nat. Prod. Reports. 1986. P. 323.
31. Kubo I., Lee Y.-W., Pettei M.//J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1976. P. 1013.
32. Inouye H., Uesata S.//Progress Chem. Org. Nat. Compounds/Eds Herz W. et al. Wien: Springer-Verlag, 1986. V. 50. P. 167.
33. Seaman F.//Bot. Rev. 1982. V. 48. P. 121.
34. Kupchan S. M., Fessler D. C., Eakin M. A. et al.//Science. 1970. V. 168. P. 376.
35. Hanson R. L., Lardy H. A., Kupchan S. M.//Ibid. P. 378.
36. Yochida K., Grieco P. A.//J. Org. Chem. 1984. V. 49. P. 5257.
37. Harmatha J., Nawrot J.//Biochem. Syst. Ecol. 1985. V. 12. P. 95.
38. Howard J. J., Cazin Jr. J., Wiemer D. F.//J. Chem. Ecol. 1988. V. 14. P. 59.
39. Novotny L., Samek Z., Sorm F.//Tetrahedron Lett. 1966. P. 3341.
40. Polonsky J.//Progress Chem. Org. Nat. Compound/Eds Herz W. et al. Wien: Springer-Verlag, 1985. V. 47. P. 221.
41. Van Beek T. A., de Groot A.//Rec. Trav. Chim. Pays-Bas. 1986. V. 105. P. 513.
42. Kraus W., Bokel M., Pöhnl H., Klenk A.//Tetrahedron Lett. 1985. V. 26. P. 6435.
43. Proc. I Int. Neem Conf./Eds Schmutterer et al. Eschborn: Germ. Agency for Techn. Cooperation, 1981.
44. Proc. II Int. Neem Conf./Eds Schmutterer H. et al. Eschborn: Germ. Agency for Techn. Cooperation, 1984.
45. Phytoalexins/Eds Baileia J. A. et al. Glasgow: Blackie, 1982.
46. Klayman D. L.//Science. 1985. V. 228. P. 1049.
47. Kai Z. D., Kang S. Y., Ke M. J. et al.//J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1985. P. 168.

Институт органической химии
и биохимии Чехословацкой
Академии наук