

Kelkaj aspektoj de la kemio de naturaj substancoj

Manfred Hesse, Christa Werner, Manfred Süsse

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich,
Winterthurerstr. 190., CH-8057 Zürich, Svislando

Grandan kvanton de naturaj substancoj reprezentas la t. n. sekundaraj naturaj substancoj troveblaj plej ofte en plantoj. En la lastaj 20 jaroj nia laborgrupo ekzamenis diversajn plantojn kaj klarigis la strukturon de vico da raraj naturaj substancoj el la klaso de alkaloidoj. Unu grupo de tiuj substancoj estas la poliaminaj alkaloidoj. Ili enhavas poliaminan skeleton konstruitan plej ofte el la bazoj spermino, spermidino, putrescino kaj agmatino kaj unu aŭ pli da hidroksi-cinamaj acidoj (Fig. 1.). Ambaŭ tipoj de konstrueroj troviĝas en ĉiuj plantoj kaj estas inter- aŭ fin-produktoj en diversaj metabolaj procezoj.

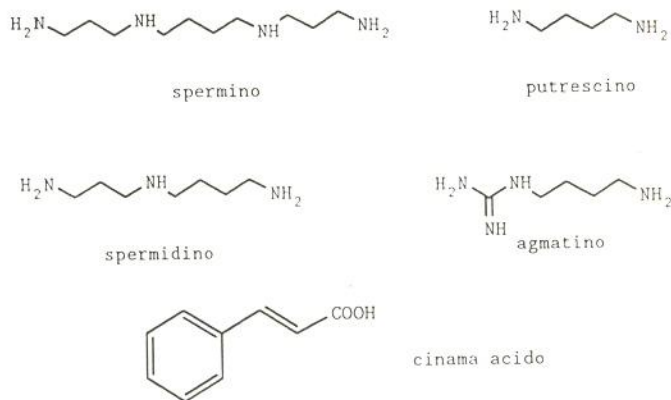


Fig. 1. Strukturo de la ĉefaj komponantoj de poliaminaj alkaloidoj.

La signifo de liberaj poliaminoj kiel putrescino, spermino kaj spermidino por la ĉel-kresko okupas la biokemiistojn kaj la molekul-biologojn en ĉiuj fakoj inkluzive la kancer-esploron.

La cinama kaj la hidroksi-cinamaj acidoj estas uzataj en la plantoj ĉefe por ligniĝo de ĉel-vandoj kaj en la sintezo de serio da naturaj substancoj kiel la kumarinoj kaj la flavonoidoj.

La poliaminaj alkaloidoj, kiuj estas konjugaĵoj de la du supre menciitaj gravaj konstru-unuoj, troviĝas nur en kelkaj genroj de specialaj plant-familioj. Ekz. la genro *Aphelandra*, el la familio de akantacoj, enhavas en la radikoj poliaminan alkaloidon, afelandrinon (Fig. 2.), kiu konsistas el spermino kaj du molekuloj de cinama acido.

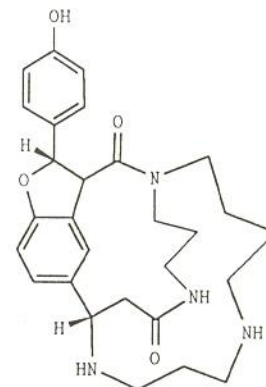


Fig. 2. La strukturo de afelandrino.

Post la struktur-klarigo, kiun nia laborgrupo faris, nun ni - sintezaj kemiistoj kaj biokemiistoj - okupiĝas pri la biosintezo kaj pri la strukturo kaj funkcio de sperminaj alkaloidoj. La planto, kiu estas nia ĉefa stud-objekto, estas *Aphelandra tetragona* (Vahl) Nees, kiu originas el Venezuelo kaj en la komerco kiel ornama planto estas havebla. Unuflanke montriĝis, ke la kompleksigaj proprecoj por katjonoj kaj aliflanke la polikatjona karaktero faris tiun substancon interesa "ilo" por la farmakologia esploro. En la lasta tempo specialan intereson vekis la poliaminaj toksinoj izolitaj el araneoj kaj vespoj. La kemia sintezo de unuopaj poliaminaj toksinoj jam estas publikigita. Specialan obstaklon prezentas la regioselektiva derivatizado de diversaj nitrogen-atomoj de la poliamina skeleto. La klarigo de biosintezo en la plantoj kaj la izolado kaj karakterizado de specifaj enzimoj povas provizi novajn substancojn por la kemia sintezo de efikaj substanco-grupoj.

Alia grava tereno de la kunlaboro inter organikaj kemiistoj kaj biokemiistoj estas la agrikultura esplorado.

La perdo de la monda agrikultura rikolto malgraŭ la intensaj kultivadaj rimedoj kaj la ampleksa kemia planto-protektado ankoraŭ longtempe certe ne malkreskos. La pozicio de kemia planto-protektado flanke de la publiko estas sufiĉe dubinda. Nuntempe oni strebas stabiligi la rikolton kombinante metodojn kun prioritata konsidero de biologiaj, bioteknikaj kaj plant-kultivadaj procedoj minimumigante la aplikon de kemiaj planto-protektenzoj. Por la sukceso de tiu t. n. integrita planto-protektado decidan rolon ludas la serĉo de nov-specaj planto-protektaj strategioj.

Unu, de la tradiciaj kemiaj kaj biologiaj metodoj baze diferencanta strategio involvas la aplikon de efikaj substancoj kiuj plialtigas la propran rezistopovon de la infektiĝema planto sen ŝanĝi la rezisto-potencialon per kultivada interveno. Tiun rezisto-indukton oni povas atingi per antaŭ-inokulado de malforte virulentaj ĝermoj, nepatogenaj, izolitaj naturaj substancoj, aŭ, ankaŭ per sintezitaj kemiaĵoj. Tiuj du lastaj prezentas specialan intereson por la kemiistoj. Tiuj substancoj mem estas toksaj nek por la planto nek por la fitopatogeno, kaj post mallonga tempo malkombiniĝas (metaboliziĝas). La (naturaj) plantaj defendo-mekanismoj nur tiam devus aktivigi, kiam la damaĝaj ĝermoj atakas. Tio similas imuniziĝon kaj produktas tre modestan ŝarĝon por la ekologia ekvilibro.

La elir-punkto de niaj esploroj esta la celata influado de formiĝo de *fitoaleksinoj* (malgrand-molekulaj substancoj, kiujn la plantoj [pli intense] produktas post la atako de parazitaj mikroorganismoj; ili respondecas por la rezisto kontraŭ fitopatogenoj) en kelkaj kultur-plantoj. La fitoaleksinoj estas substancoj kun la plej diversaj strukturoj. En la kultur-plantoj ekzamenataj far ni (kelkaj cerealoj kaj furaĝaj plantoj) oni trovas interalie fitoaleksinojn kun izoflavonoida strukturo. Post infekto de seradelo-planto (*Ornithopus sativus* Brot.) kun fungosporoj la fitoaleksino fazeolin-izoflavano (Fig. 3.) akumuliĝas en certa tempo-periodo. Poste la koncentro rapide (ofte ĝis nulo) malkreskas. Oni observis similajn fenomenojn kun ĉel-kulturoj.

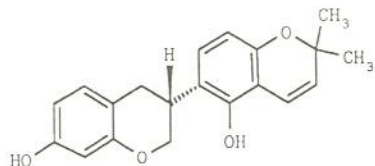


Fig. 3. La strukturo de fazeolin-izoflavano.

En la komenco oni devas klarigi la biogenezon de fazeolin-izoflavano, en kiu la unuopaj postulataj prekurzoroj devas esti sintezitaj. Por ke oni povu distingi la aldonitan sintezan substancon de la originala planta kombinaĵo (ja anbaŭ havas la saman strukturon!), la sintezitan oni devas izotope marki. Tiujn markitajn substancojn oni enkondukas en la plantan metabolismon. Izolante kaj klarigante la strukturon de nove formitaj kombinaĵoj oni povas kunmeti la "puzlon". Ankaŭ la divers-etape funkciantaj enzimoj estas karakterizataj kaj ilia efikeco estas ekzamenata. Se sukcesus inhibi la enzimon (malkombinantan la supre menciitan substancon) en la planto aŭ en la atakanta mikroorganismo, tiam eblus rimarkinde altigi la akumuliĝon de fitoaleksino kaj sekve ankaŭ la fungostatikan efikon.

Fine, jen la tria ekzemplo el la tereno de esploro de naturaj substancoj. Kun la kresko de niaj konoj pri la naturaj substancoj nepre plifortiĝas ankaŭ la deziro sintezi tiujn kombinaĵojn kun komplika strukturo kaj specifa fiziologia efiko. La rezultoj de tiuj klopodoj kondukas al la evoluigo de novaj sintezo-strategioj kaj reagenzoj, gravaj ankaŭ por la farmacia industrio. Unu plian gravan aspekton de nia aktuala intereso reprezentas la evoluigo de principoj por ringo-plilarĝigo, kiujn ni aplikas en la sintezo de makrociklaj naturaj substancoj kaj iliaj analogajoj. Ekde 1926, kiam *L. Ružička* klarigis la strukturon de la komponantoj de mosko, de cibetono kaj muskono (Fig. 4.), la organikaj kemiistoj intense interesiĝas por la makrociklaj kombinaĵoj.

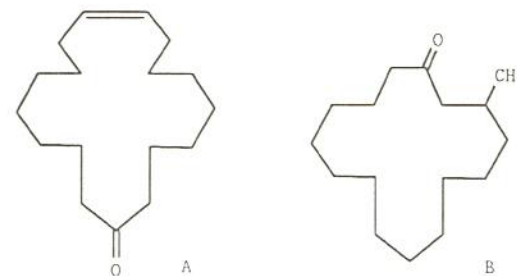


Fig. 4. La strukturo de cibetono (A) kaj muskono (B).

La dua periodo de makrocikla kemiio komenciĝis en la 50-aj jaroj kun la izolo de la unua makrocikla antibiotiko pikromicino el

aktinomicetoj. De tiam grandega nombro da makrociklaj laktonoj, laktamoj kaj cikloalkanoj estis malkovrita en la naturo.

La sintezon de makrociklaj kombinaĵoj oni povas realigi per reakcioj de ringo-formado kaj -plilarĝigo (Fig. 5.).

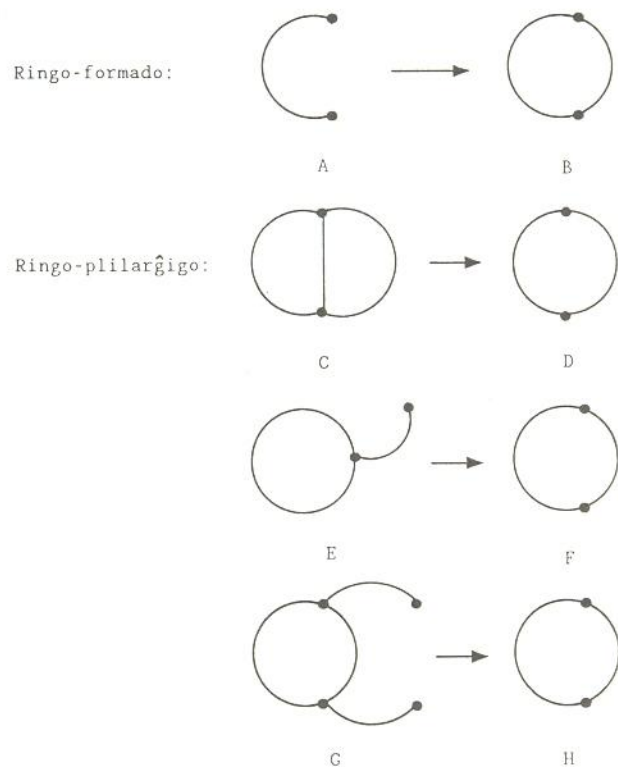


Fig. 5. Skema prezentado de ebloj por ringo-formado kaj -plilarĝigo.

Kiel elirmaterialoj por ringo-plilarĝigo servas ciklaj kombinaĵoj pli malmultekoste alireblaj ol la cel-substancoj. La granda nombro de ebloj por plilarĝigi certan ringon povas esti reduktita je tri principoj:

1. spliti la plej mallongan ponton en biciklo C por doni makrociklon D;
2. enŝlosi funkciizitan flankan ĉenon, kiu almembraĝas en la ringo-plilarĝiga procezo (E → F);
3. du flankaj ĉenoj formas novan ciklon kun simultana splitiĝo de de la origina ringo (G → H).

Ni okupiĝas ĉefe pri la unuaj du principoj. Unu menciinda ekzemplo de tipo E → F estas prezentita sur Fig. 6., montranta la sintezon de (±)-15-heksadekanolido kaj (±)-muskono el malmultekosta ciklododekano.

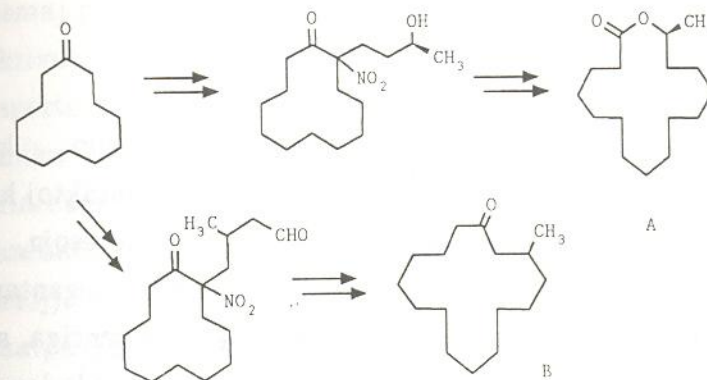


Fig. 6. Skema sintezo de (±)-15-heksadekanolido (A) kaj (±)-muskono (B).

La menciitaj tri ekzemploj el nia laboratorio prezentas nur partan aspekton de la ĉiam pli kaj pli alloga kemio de naturaj substancoj kiel interplekton de kemio, biokemio kaj biologio.

Notoj: 1. La germanlingva originalo de ĉi tiu artikolo aperis en *UniZürich. Informationsblatt der Universität Zürich*, N-ro 1/1991, p. 17-19. La tekston tradukis kaj kompletigis L. Kovács.

2. -enzo estas sufikso proponita far Z. Pluhař kun la senco aganta substanco.