

Ж.Ж.Жұмағалиева

Е.А.Бөкетов атындағы Қарағанды мемлекеттік университеті
(E-mail: zharkyn.73@mail.ru)

***Artemisia gracil.* Krasch. (жұқа жусан) өсімдігінен алынған сантонин туындыларының микробқа қарсы белсенділігі**

Мақалада сантонин негізінде алынған амин туындыларының биологиялық белсенділігі бойынша мәліметтер келтірілген. Сантонин туындыларының микробқа қарсы белсенділікті анықтау үшін аэробты және факультативті анаэробты — грамм оң бактериялар (*Staphylococcus aureus*), эпидермалды стафилококк (*St. epidermis*, *Str. pneumoniae*, *Str. oralis*, *Ent. faecium*, *Ent. faecalis*, *Bac. polymyxa*, *Bac. subtilis*) және грамм теріс бактериялар (*Salmonella spp*, *Klebsiella spp*, *Proteus spp*, *Providencia Rettgeri*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) штаммдары қолданылды. Антимикробтық әсерді агар диффузия әдісімен зерттелді.

Кілт сөздер: жусан, эфир майлары, *Artemisia gracil.* Krasch., жұқа жусан, штаммдар, аурулар.

Жазықтық және шөлдік аймақта жусанның негізгі бағалы түрлері кездеседі. Жусандар сесквитерпенді лактонға бай болып келеді, олар көп түрлерде табылған. Жусанды пайдалану жолының үлкен тарихы бар, кейбір түрлері тамақта пайдаланылады. Дәмдеуіш иістердің ішінде эфир майлары кездеседі (цитраль, ментол, туйон). Жусан дәрілік өсімдік ретінде аскорытуға, гельмиттерге, фунгициттарға қарсы және халық медицинасында жусанның мына түрлерін Гмелина, Сиверса, рута жапырақты, эстрагон, аскөк жапырақты, ащы және қарапайым түрлері әр түрлі асқазан ауруларына, суық тию және паразиттік аурулардан, ревматизм кезінде, сібір жарасына, малярияға, эпилепсияға, туберкулезге, менингитке, анемияға, бауыр мен өт жолдарының ауруларын емдеуде қолданылады [1, 2].

Artemisia туысының Қазақстанда 85 түрі бар. Яғни М.М.Крашенинниковтың морфологиялық қасиеті жағынан жіктеуі бойынша 3 туыс тармағына бөлінген. Орталық Қазақстанда өсетін, *Asteraceae* тұқымдасына жататын *Artemisia*, *Achillea nobilis* L. туысының аталмыш түрлері өздерінің халық медицинасында пайдалануымен қатар дәрілік қасиеттері өте жоғары. Халықтық және ресми медицинада бұл өсімдіктер ертеден кеңінен қолданылып келеді. Бұл өсімдіктердің жер асты және жер үсті мүшелерінің сесквитерпенді лактондар болады, олардың кең спектрлі терапиялық әсерді көрсетеді. Осындай өсімдік шикізаттардың құрамында кездесетін сесквитерпенді қосылыстар маңызды орын алады. Бұл қосылыстар кардиотониялық, қабынуға, микробқа, ісікке және терідегі әр түрлі жараларға қарсы қолданылады [3].

Жусанның 20 түрінен бөлініп алынған (*Artemisia* L.) Қазақстанда кең таралған жусанның тән компоненттерінің бірі болып табылатын: *Art. gracilescens* Krasch. et Ljlin, *Art. pauciflora* Web, *Art. fragrans* Willd, *Art. saissanica* (Krasch.) Filat., *Art. Schrenkiana* Ledeb., *Art. nitrosa* Web. Ex. Stechm [4, 5].

A. gracil. жұқа жусан өсімдігінің сипаттамасы

Жіңішке жусан Күрделігүлділер тұқымдасының *Artemisia* туысына жатады.

Көп жылдық. Өсімдіктің түсі сұр, сабағы тік, вегетациялық дәуірдің басынан соңына дейін жіңішке қалпында болады. Сабағының ұзындығы 15–30 см. Тамыры жуан, ағаштекті. Сабағының төменгі жағының жапырақтары қысқа 1–2 см, екі жағы да тегіс, жұқа, беттері теңбілденген, ортаңғы сабақтың жапырақтары отырыңқы орналасқан, соңғы немесе жоғарғы жапырақтары жіпті-жұмыртқа немесе жұмыртқа пішінді болып келген. Жапырақтарының түсі сұрғылт. Себеттері ұзынша, ұсақтанған, диаметрі 2–2,5 мм, көп және жоғарғы жағында пирамида тәрізденіп шоғырланып отырыңқы орналасқан. Гүлі қос жынысты, тостағаншасы түтік тәрізді, түсі сары. Саны 2–5.

Гүлдеу мерзімі тамыз-қыркүйек айларында.

Далалы және шөлді зоналардағы тұзды, құмды, тасты және аласа тауларда өседі. Таралуы: Қазақстанның ұсақ шоқылы жерлерінде, Ертіс, Семей, Торғай, Зайсан, Бетпақдала және Тарбағатай жоталарында кездеседі (1-кесте).

Artemisia gracil жіңішке жусан өсімдігінің морфологиялық ерекшеліктері

Өсімдік мүшелері	Мүшелердің сипаттамасы	Тұқымдасы және таралуы	Гүлдейтін кезі
Тамыры	Тамыры жуан, ағаштекті	Күрделі гүлділер тұқымдасы. Биіктігі 15–30 см-ге жететін көпжылдық	Тамыз-қыркүйек айларында гүлдейді
Сабақ	Сұрғылт түсті, жіңішке, ұзындығы 15–30 см	Далалы, шөлді зоналарда таралған	
Жапырақ	Отырыңқы 1–2 см, жапырақтары жіңішке болып келген, соңғы жапырақтары жіп немесе линейка тәрізді, ұзындығы 1–3 мм. Жалпы жапырақтарының пішіні жұмыртқалы-эллипс немесе жұмыртқаға ұқсас		
Себет	Диаметрі 2–2,5 мм, жинақталған немесе шоғырланған, төбе жағындағы себеті отырыңқы		
Гүл	Қос жынысты, күлте жапырақшасы түтік тәрізді, түсі сары		
Практикалық маңызы	Дәрілік, эфир майларын алу		

Біздің зерттеуге бастапқы объект ретінде (*Artemisia gracil*. Krasch. — полынь тонковатая) өсімдігі алынды.

Қарағанды облысы, Қарқаралы аймағынан жиналып алынған жусанның жіңішке түрі (*Artemisia gracileacene* Krasch. et — полынь тонковатая) өсімдігінің жер үсті бөлігі зерттелді. Сантонин (1) (*Artemisia gracil*. Krasch. — полынь тонковатая) өсімдігінің жер үсті бөлігінен бөлініп алынды.

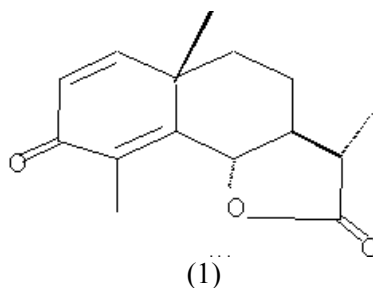
Жусанның бұл түрі (*Artemisia gracil*. Krasch. — полынь тонковатая) жуан тамырлы көп жылдық өсімдік. Өсімдік Орталық Қазақстанның аймақтарындағы сортаңдалған топырақты жерлерде өседі.

Спирттік шаймалау. Жусанның жіңішке түрінің гүлдері және жапырақтары ауада кептіріліп, этил спиртімен шаймаланды. Еріткіш роторлық буландырғышта (вакуумда) айдалды. Қоюланған экстракты 60 %-тік спиртпен өңделді. Фильтрат хлороформен үш шаймаланды. Алынған 12 г экстрактивті заттар қосындысын алюминий тотығымен колонкада хроматографирленді.

Колонканы гексанмен элюирлегенде май тәрізді заттар парафиндер бөлінді.

Колонканы ацетонмен элюирлегенде түссіз кристалды зат бөлініп алынды. Шығымы 700 мг құрайды. Құрамы $C_{15}H_{18}O_3$, балқу температурасы 171–173 °С.

Физика-химиялық тұрақтылар мен спектрлік мәліметтерді әдебиетпен салыстыра отырып, алынған қосылыс сантонин (1) екендігі анықталды.



ИК-спектрінің мәліметі бойынша, сантонин (1) молекуласында лактон сақинасындағы карбонил тобы (1785 см^{-1}), кетотобы (1680 см^{-1}) және $C=O$ тобымен қабысқан қос байланыстар ($1635, 1615\text{ см}^{-1}$) бар екендігі дәлелденді.

УК-спектрінде 5800 аймағында 240 нм-де максималды жағдайда болатыны дәлелденді.

Сантонин және оның туындыларының құрылыстарын анықтауда қолданылған құралдар Колонкалы хроматографияға алюминий тотығы (актив дәрежесі II) қолданылды.

Қалдық — тасымалдаушы қатынасы 1:20, элюент-этилацетат мөлшерінің көбеюімен (0-ден 100 %-ке дейін) гексан, ацетон. Қосылыстардың тазалығы жұқа қабатты хроматографиямен «Silufol»

пластинкасында бақыланды. Хроматограмма қаныққан KMnO_4 ертіндісімен байқалады. Қосылыстар калий бромидімен таблетка түріндегі және хлороформадағы ертінділердің ИҚ-спектрлері UR-20 аспабында түсірілді.

Алынған қосылыстардың элементтік құрамы жандыру әдісімен анықталды. Хлороформадағы ертінділердің оптикалық айналу бұрыш шамалары СМ-1 поляриметрінде анықталды. Балку температурасы «Бозтиус» аспабында анықталды. ЯМР ^1H спектрлері Bruker AC 200 [жұмыс жиілігі 50,32 МГц (^{13}C)] CDCl_3 немесе CD_3OD ертінділерінде түсірілді.

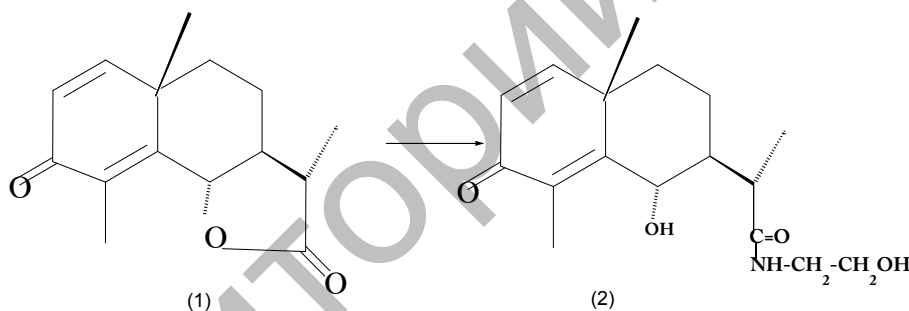
Сантониннің аминдермен әрекеттесуі

Көптеген дәрілік қосылыстар құрамында амин топтарының болатыны белгілі.

Амин тобы бар табиғи сесквитерпеноидтарды синтездеу биологиялық белсенділіктің кең спектріне ие жаңа қосылыстарды алуға мүмкіндік береді, сонымен қатар бастапқы липофильді сесквитерпеноидтарға қарағанда тұздарының судағы ерігіштігі анағұрлым жоғары болатын қосылыстардың түзілуіне әкеледі. Осыған байланысты сантониннің моноэтанолламинмен және метиламинмен әрекеттесу реакциясы зерттелді.

Этил спиртінде (2 мл) ерітілген 300 мг (1,2 моль) сантонинге (1) 0,15 мл (1,4 моль) моноэтанолламин қосылды. Реакция 15 сағ қайнатылып жүргізілді. Сонан соң спирт вакуумда айдалып, 3%-ті HCl және сумен жуылып, этилацетатпен экстракцияланды. Еріткіш натрий сульфатымен кептірілген соң, вакуумда айдалды. Қалдық (0,4 г) 8 г силикагельмен хроматографияланды.

Колонканы этилацетат-бензол (1:1) қоспасымен элюирлегенде түссіз кристалды зат (154) алынды. Құрамы $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{N}$, балку температурасы 134–137 $^{\circ}\text{C}$ (спирт), $[\alpha]_D^{22} + 5,09^{\circ}\text{C}$ (0,04; CHCl_3) R_f 0,24 (этилацетат-гексан, 3:2). Шығымы 304 мг (81 %).



ИҚ-спектрінің мәліметі бойынша, сантониннің моноэтанолламин молекуласында лактон сақинасындағы карбонил тобы (1680 cm^{-1}), кетотобы (1700 cm^{-1}) және C-N тобы (1270 cm^{-1}) бар екендігі дәлелденді.

Есептелген, %: $\text{C} - 66,6$; $\text{H} - 7,8$; $\text{N} - 405$. Табылған, %: $\text{C} - 68,4$; $\text{H} - 8,33$; $\text{N} - 5,2$.

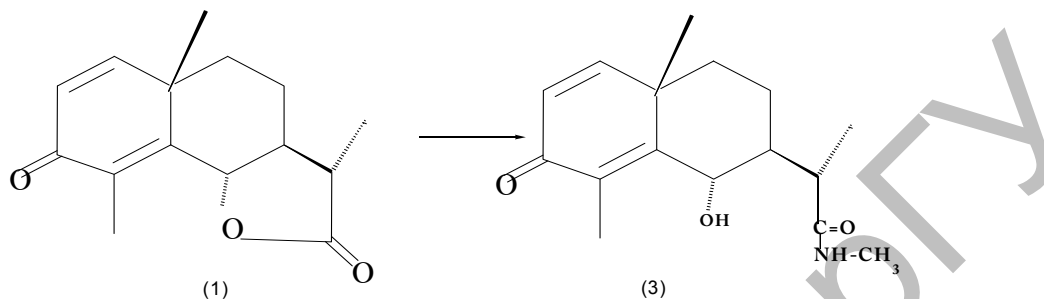
ПМР-спектрінде (1-кесте) С-10 орындағы ангулярлы метил тобы протондарының сигналы 1,03 м.ү. синглет (3H), С-4 орындағы метил тобы протондарының сигналы 2,69 м.ү. синглет (қарқындылығы 3H) түрінде көрінеді. Сонымен қатар С-11 орындағы екіншілік метил протондардың сигналы 1,37 м.і. дублет (3H, $J=7,5$ Гц), С-6 орындағы гем-гидроксил протондарының сигналы 4,77 м.ү. кеңейтілген дублет (1H, $J=11$ Гц) түрінде көрінеді. Бұдан басқа моноэтанол фрагментіндегі азот атомымен байланысқан протонға қатысты сигнал 3,55 м.ү. квартет (1H, $J=7,5$ және 7 Гц), метилен тобының сигналдары 3,78 м.ү. квинтет ($J=12,5$; 5 Гц) және 4,01 м.ү. триплет ($J=5$ Гц), гидроксил тобы протондарының сигналы 5,05 м.ү. кеңейтілген синглет (1H) түрінде байқалады. С-1 және С-2 орындағы олефин протондарының сигналдары 6,32 және 6,53 м.ү. екі дублет (1H, $J=10$ Гц), түрінде көрінеді. Осы алынған молекула спектрлік мәліметтер негізінде (2) формуламен көрсетілген құрылысқа ие екендігі анықталды.

Сантониннің метиламинмен әрекеттесуі

100 мг (0,4 ммоль) сантонин (1) 1,5 мл этил спиртінде ерітіліп, оған 0,026 мл (0,44 ммоль) 25 %-ті метиламин қосылды. Спиртті вакуумда айдаған соң, қалдық этилацетатта ерітіліп сумен жуылады. Еріткіш натрий сульфатымен кептірілген соң, вакуумда айдалады. Қалдық (0,1 г) 2 г силикагельмен колонкада хроматографияланды.

Колонкалы этилацетат-бензол (6:4) қоспасымен элюирлегенде түссіз кристалды зат (155) алынды. Құрамы $C_{16}H_{23}O_3N$, балку температурасы 159–161 °С (спирт), R_f 0,26 (этилацетат-бензол, 3:2), $[\alpha]_D^{22} +36,8$ (0,26; $CHCl_3$). Шығымы 74 мг (64 %).

ИҚ-спектрінің мәліметі бойынша, сантониннің метиламин (3) молекуласында лактон сақинасындағы карбонил тобы (1720 см^{-1}), кетотобы (1690 см^{-1}) және C–N тобы (1390 см^{-1}) бар екендігі дәлелденді.



Есептелген, %: C — 68,4; H — 8,33; N — 5,05. Табылған, %: C — 68,1; H — 8,52; N — 5,2.

ПМР-спектрінде C-10 орындағы ангулярлы метил тобы протондарының сигналы 1,04 м.ү. синглет (3H), C-4 орындағы метил тобы протондарының сигналы 2,69 м.ү. синглет, C-11 орындағы екіншілік метил тобы протондарының сигналы 1,35 м.ү. дублет (3H, $J=7,5$ Гц) түрінде көрінеді. Сонымен қатар қос байланыстығы метилен тобының протондарының сигналы 2,91 м.ү. дублет (3H, $J=5$ Гц), азот атомымен байланысқан протонға қатысты сигнал 3,51 м.ү. квартет (интенсивтілігі 1H, $J=6,5$ және 4 Гц), C-6 орындағы гем-гидроксил протонының сигналы 4,76 дублет (1H, $J=10$ Гц) түрінде байқалады. C-1 және C-2 орындағы олефин протондарының сигналдары 6,34 және 6,76 м.ү. екі дублет (1H, $J=10$ Гц), гидроксил протонының сигналы 4,90 м.ү. синглет (1H) түрінде көрінеді (2-кесте).

2 - кесте

Сантониннің және оның туындыларының (1) ЯМР 1H спектрінің мәліметтері

Қосылыстар реті	Me-4	Me-10	Me-11	H-2	H-1	H-6	Басқа протондар
Сантонин	2,15	1,33 с.	1,28 д. (6.5)	6,70 д. (10)	6,70 д. (10)	4,80 кең.д.	
Сантониннің метиламині	2,69	1,04 с.	1,35 д. (7.5)	6,56 д. (10)	6,34 д. (10)	4,76д.	–CONHCH ₃ 3,51 (1H, 6,5; 4Гц); 2,92 д. (3H, 5Гц)
Сантониннің моноэтанолламині	2,61	1,03 с.	1,37 д. (7.5)	6,53 д. (10)	6,32 д. (10)	4,77 кең.д.	–CONH(CH ₂) ₂ OH 3,55 к. (1H, 6,5; 4 Гц); 3,78 кв. (1H, 2,5; 5 Гц); 4,01 тр. (1H, 5 Гц) 5,05 кең.с. (1H)

Ескерту. с. — синглет; д. — дублет; м. — мультиплет; кең. — кеңейтілген; тр. — триплет; к. — квартет; кв. — квинтет.

Сантонин туындыларының микробқа қарсы белсенділікті анықтау үшін аэробты және факультативті анаэробты — грамм оң бактерия алтын түсті стафилококк (*Staphylococcus aureus* штамм 209 P), эпидермалды стафилококк (*St. epidermis*, *Str. pneumoniae*, *Str. oralis*, *Ent. faecium*, *Ent. faecalis*, *Bac. polymyxa*, *Bac. subtilis*) және грамм теріс бактериялар (*Salmonella spp*, *Klebsiella spp*, *Proteus spp*, *Providencia Rettgeri*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) грамм оң спора түзбейтін анаэробты бактериялар (*Propionibacterium spp*, *Eubacterium sph*) және коккалар (*Reptococcus spp*) және *Candida albicans* саңырауқұлақтар және (*Mucor*) зең саңырауқұлақтар штаммдары қолданылды (3-кесте).

Үлгілердің микробқа қарсы белсенділігі

Штаммдардың аттары	Сантониннің моноэтаноламин туындысы	Сантониннің метил амин туындысы
<i>Providencia Rettgeri</i>	8	8
<i>Proteus spp</i>	8,5	8,5
<i>Escherichia coli,</i>	8	8,5
<i>Candida</i>	8	8
<i>Mucor</i>	8	8
<i>Eubacterium</i>	—	—
<i>Propionibacterum</i>	—	—
<i>Bac subtilis</i>	8,5	8,5
<i>Peptococcus</i>	8	8,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	—	—
<i>Klebsiella</i>	—	8,5
<i>Salmonella</i>	8	8
<i>St.epidermis</i>	8	8,5
<i>St aureus</i>	—	9
<i>St.epid+B.polymyxa</i>	8,5	8,5
<i>Ent faecium</i>	8,5	8
<i>Ent. faecalis</i>	8	8
<i>Str. oralis</i>	8,5	8,5
<i>Str. pneumoniae</i>	8,5	8,5

Микробқа қарсы белсенділікті анықтауда ет пептонды агар, агар АГВ (антибиотикке сезімталдығын анықтауда), 1 % қантты агар қолданылды. Антимикробтық әсерді агар диффузия әдісімен зерттелді. Қосылыстардың бактерияға қарсы белсенділігі тест-штаммдарының (мм) өсуінің тоқтау зонасы диаметрі бойынша бағаланды.

Эксперименттік мәліметтер бойынша, зерттеуге алынған сантониннің туындылары айрықша микробқа қарсы белсенділік көрсеткен.

Сонымен, сантонин жаңа туындыларының биоскринингінің нәтижесі бойынша сантонин молекулаларына әр түрлі амин топтарын енгізгенде олардың микробқа қарсы әсерлерінің өзгеруіне әкелетіні анықталды. Алынған биологиялық белсенді қосылыстар практикалық маңызды жаңа антимикробты препараттарды алуға мүмкіндік туғызады.

Әдебиеттер тізімі

- 1 Шәріпов Н. Пайдалы өсімдіктер. — Алма-Ата, 1988. — 50–51-б.
- 2 Джумағалиева Ф.Д., Заркешов Э.Г. Лекарственные растения Казахстана и их применение в медицине. — Алма-Ата, 1982. — С. 80–81.
- 3 Кинтия П.К., Фадеев Ю.М., Акимов Ю.Н. Терпеноиды растений. — Кишнев: Штинца, 1990. — 92 с.
- 4 Рыбалко К.С. Природные сесквитерпеновые лактоны. — М., 1978. — С. 44, 45.
- 5 Кагарлицкий А.Д., Адекенов С.М., Курьянов А.Н. Сесквитерпеновые лактоны Центрального Казахстана. — Алма-Ата: Наука, 1987. — С. 9–38, 191, 192.

Ж.Ж.Жумағалиева

**Антимикробная активность производных сантонина,
выделенных из растения *Artemisia gracil. Krasch.***

В работе приведены данные биологической активности аминоксодержащих производных сантонина. Так как полины обладают широким спектром фармакологических действий, изучение антимикробной активности соединений проводилось по отношению к штаммам грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus*, стафилококк эпидермальный (*St. epidermis*, *Str. pneumoniae*, *Str. oralis*, *Ent*

faecium, *Ent. faecalis*, *Bac polymyxa*, *Bac subtilis*) и грамотрицательных бактерий (*Salmonella spp*, *Klebsiella spp*, *Proteus spp*, *Providencia Rettgeri*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*). Антимикробная активность образцов оценивалась по диаметру зон задержки роста тест-штаммов.

Zh.Zh.Zhumagalieva

**Antimicrobial activity of santonin derivatives'
isolated from the plant *Artemisia gracil*. Krasch.**

The results of the study of the biological activity of amine derivatives of santonin isolated from the plant *Artemisia gracil* Krasch presented in the article. Wormwood possesses wide range of pharmacological actions. Was studied the antimicrobial activity of amine derivatives of santonin against gram-positive strains (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis*, *Str. pneumoniae*, *Str. Oralis*, *Ent faecium*, *Ent. faecalis*, *Bac polymyxa*, *Bac subtilis*) and gram-negative bacteria (*Salmonella spp*, *Klebsiella spp*, *Proteus spp*, *Providencia Rettgeri*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*). Antimicrobial activity of the substances was estimated by the diameter of the zones of delay of growth of the test strains.

References

- 1 Sharipov N. *Paydaly osimdikter*, Alma-Ata, 1988, p. 50–51.
- 2 Dzhumagalieva F.D., Zarkeshev E.G. *Medicinal Plants of Kazakhstan and their use in medicine*, Alma-Ata, 1982, p. 80–81.
- 3 Kintiya P.K., Fadeev Yu.M., Akimov Yu.N. *Terpenoids of plants*, Kishinev: Shtiintsa, 1990, 92 p.
- 4 Rybalko K.S. *Natural sesquiterpene lactones*, Moscow, 1978, p. 44, 45.
- 5 Kagarlitskiy A.D., Adekenov S.M., Kupriyanov A.N. *Sesquiterpene lactones of Central Kazakhstan*, Almaty: Nauka, 1987, pp. 9–38, 191, 192.