

СЕСКВИТЕРПЕНОВЫЕ γ -ЛАКТОНЫ – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ИСТОЧНИК ОРИГИНАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СУБСТАНЦИЙ

Адекенов С.М.

АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия»,
100009, г. Караганда, Республика Казахстан,
e-mail: arglabin@phyto.kz

На территории Республики Казахстан произрастают более 6000 видов растений, из них 667 эндемичных видов и более 1400 видов являются лекарственными. В природной флоре Казахстана широко представлены растения семейства *Asteraceae* (более 1000 видов), которые считаются потенциальными источниками биологически активных терпеноидных соединений.

В плане поиска новых перспективных растений - источников биологически активных сесквитерпеновых γ -лактонов [1-2] в Международном научно-производственном холдинге «Фитохимия» в течение ряда лет проводятся систематическое ресурсоведческое и химическое изучение растений, произрастающих на территории Республики Казахстан.

Нами изучены 527 видов растений семейства *Asteraceae*, из них 67 являются представителями трибы *Anthemideae*, 35 относятся к трибе *Synareae* и 17 видов - трибы *Cichorieae*. При этом на обследованных территориях Казахстана выявлены ареалы произрастания более 30 эндемичных видов растений.

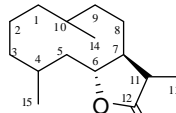
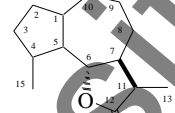
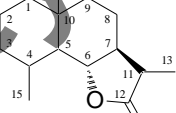
На содержание сесквитерпеновых γ -лактонов изучены 131 вид растений семейства *Asteraceae*.

Химический скрининг растительных образцов на наличие сесквитерпеновых лактонов основан на выделении суммы экстрактивных веществ, которую оценивали качественными реакциями на терпеноиды с одновременной записью их ИК-спектров.

Сумму экстрактивных веществ из сырья изучаемых растений извлекали методом CO_2 -экстракции на установке УСФЭ-5/2. От 0,3 кг до 0,5 кг измельченного растительного сырья загружали в экстрактор и экстрагировали диоксидом углерода при давлении 160 бар, температуре 55°C в течение 3 часов. Содержание искомых соединений в выделенной сумме веществ определяли качественной реакцией: при добавлении раствора ванилина в серной кислоте к растертой в порошок сумме экстрактивных веществ наблюдалось окрашивание смеси в красно-фиолетовый цвет, свидетельствующее о присутствии в ней терпеноидов. Наличие в образце сесквитерпеновых γ -лактонов определяли по данным ИК-спектроскопии, а именно, по присутствию характерной для карбонила γ -лактона полосы поглощения в области 1740-1780 cm^{-1} .

По результатам химического изучения вышеуказанных таксонов установлено наличие сесквитерпеновых лактонов в 78 видах растений. При этом из суммы экстрактивных веществ 65 видов растений выделены и установлены строения молекул более 100 сесквитерпеновых γ -лактонов (таблица).

Таблица – Содержание сесквитерпеновых γ -лактонов в растениях семейства *Asteraceae*

Таксоны семейства <i>Asteraceae</i>	Количество выделенных сесквитерпеновых γ -лактонов	 Гермакранолиды	 Гваянолиды	 Эвдесманолиды
1	2	3	4	5
<i>Anthemideae</i> (56 видов)				
<i>Achillea</i> L. (7)	4	2	-	2
<i>Ajania</i> L. (1)	3	2	-	1
<i>Artemisia</i> L. (42)	33	5	15	13
<i>Handelia</i> Heimerl. (1)	4	2	-	2
<i>Lepidolopha</i> Winkl. (1)	2	2	-	-
<i>Tanacetum</i> L. (4)	3	2	-	1
<i>Cichorieae</i> Spreng. (2 вида)				
<i>Hieracium</i> L. (1)	1	-	-	1
<i>Picris</i> L. (1)	2	1	1	-
<i>Cynareae</i> Less. (14 видов)				
<i>Chartolepis</i> (1)	2	-	-	2
<i>Jurinea</i> Cass (1)	1	1	-	-
<i>Phalacrachena</i> Pjin (1)	1	-	1	-
<i>Rhaponticum</i> Adans (2)	10	-	-	10
<i>Saussurea</i> DC (8)	18	2	15	1
<i>Stizolophus</i> Cass. (1)	6	6	-	-
<i>Helenieae</i> Benth. (1 вид)				
<i>Gaillardia</i> (1)	3	-	-	3
<i>Inuleae</i> Cass. (5 видов)				
<i>Inula</i> L. (5)	8		3	5

По результатам проведенного нами химического скрининга суммы экстрактивных веществ 42 видов растений рода *Artemisia* L., перспективными определены 26 видов, в которых обнаружены сесквитерпеновые γ -лактоны.

Следует отметить, что в трибе *Anthemideae* среди изученных 27 видов растений ханфиллин (1) обнаружен в 5 видах, причем встречается в представителях разных родов данного семейства, таких как *Achillea* L., *Artemisia* L., *Handelia* Heimerl., *Tanacetum* L. α -Сантонин (2) присутствует в 7 видах рода *Artemisia* L.; арглабин (3), арголид (4), артемин (5) и ахиллин (6)

обнаружены в 4 видах *Artemisia L.* Интересно отметить практически идентичный состав сесквитерпеновых γ -лактонов (ханфиллин (1), арглабин (3), артефин (7), людартин (8) в *Artemisia Filatovae* A.Kuprijanov sp. nova и *Artemisia Hippolyti* A. Butkov.

Выделенные соединения представляют интерес в качестве источника оригинальных лекарственных субстанций, а также как возобновляемый материал для синтеза новых биологически активных веществ.

Так, на основе арглабина (3) нами синтезированы более 70 новых полифункциональных соединений с оксифункциями, атомами галоидов, фосфора, азота, циклопропановыми фрагментами, обладающие антимикробной противовоспалительной противогрибковой, противоопухолевой, фагоцитозстимулирующей, активностью, иммуномодулирующим действием, цитотоксичностью [3].

На основе гидрохлорида диметиламиноарглабина разработан оригинальный противоопухолевый препарат «Арглабин», производство которого налажено на Карагандинском фармацевтическом заводе [4-5].

На основе полифункциональной молекулы α -сантонина (2) синтезированы 21 новых соединений, обладающие антибактериальной, антиоксидантной, противоопухолевой активностью.

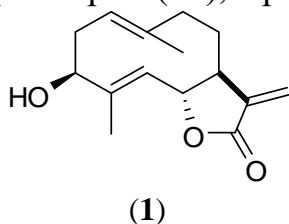
Единственным источником сесквитерпенового γ – лактона кадинанового типа артемизинина (9), обладающего высоким противомаларийным действием, остается *Artemisia annua L.*, эксплуатационный запас которого в Алматинской области составляет 11,22 т, с объемом ежегодной заготовки в 4,48 т.

Одним из фармакологически активных сесквитерпеновых γ -лактонов является эстафиатин (10), впервые обнаруженный в *Artemisia mexicana Willd. ex Spreng.*, затем идентифицированный из *Stevia alpina Griseb.*

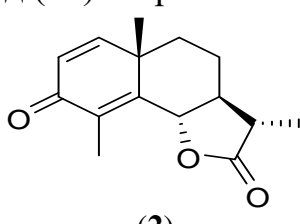
Выраженная противоопухолевая и противопаразитарная активность эстафиатина (10), с другой стороны, высокий его потенциал в качестве исходного субстрата для синтеза новых биологически активных соединений требуют активного поиска природного источника, богатого данным гваянолидом [6].

По результатам наших работ потенциальным источником эстафиатина (10) определен *Achillea nobilis L.*, промышленные запасы которого на территории Центрального Казахстана на площади 3916 га составляют 471,4 т, а эксплуатационные – 136,6 т.

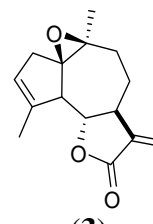
В трибе *Cynareae* среди изученных 8 видов растений из 4 видов выделен цинаропикрин (11), а расеролид (12) встречается в 2 видах *Rhaponticum Ludw.*



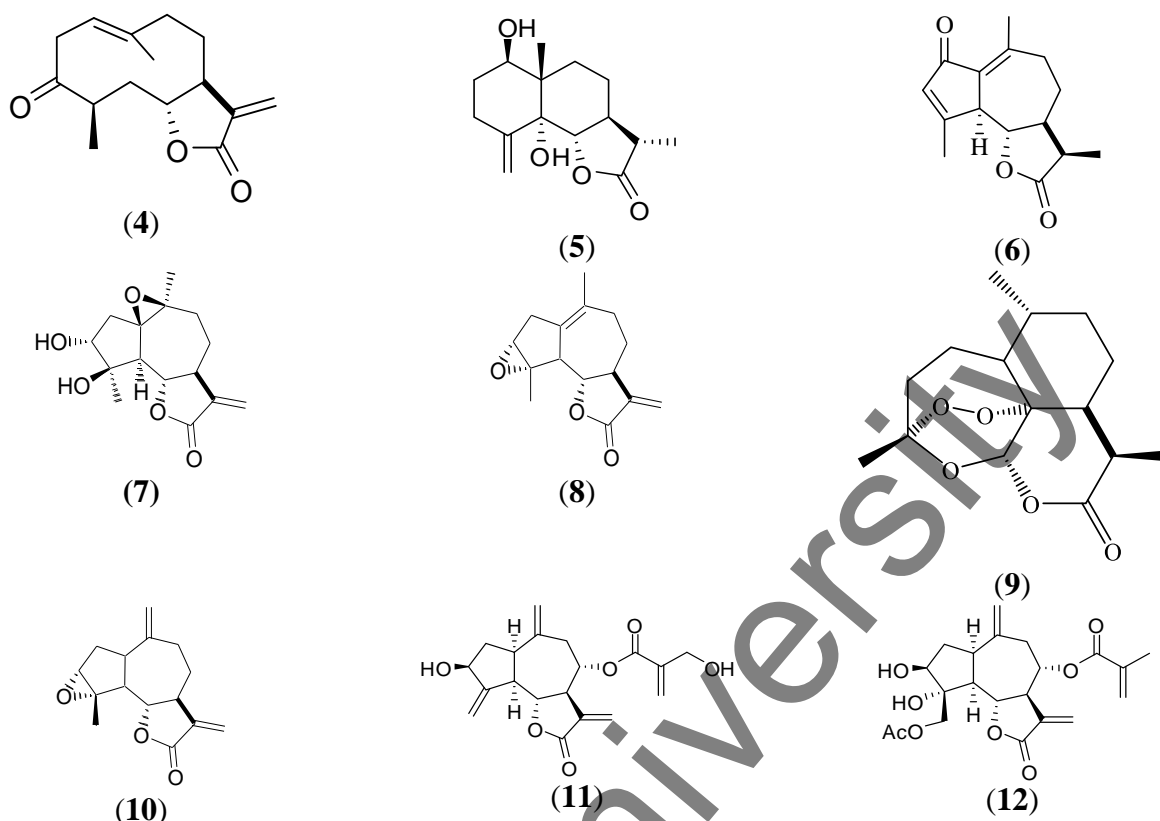
(1)



(2)



(3)



Для растений рода *Saussurea* DC., характерны в основном сесквитерпеновые γ -лактоны гваянового типа, обладающие биологической активностью. В 8 изученных видах растений рода *Saussurea* DC. обнаружен цинаропикрин (**11**), который можно характеризовать как хемотаксономический маркер родства видов сосюрея.

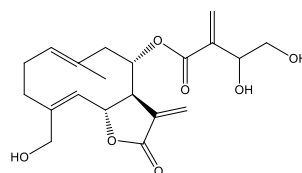
Хемотаксономическим маркером для ряда видов *Centaurea* L. и *Chartolepis* Cass. считается гваянолид гроссгемин (**13**), выделенный и идентифицированный из более 27 видов *Centaurea* L. и *Chartolepis* Cass. Гроссгемин можно рассматривать как хемотаксономический маркер таксонов трибы *Cynareae* Less., которые близки к роду *Chartolepis* Cass. Основным источником гроссгемина (**13**) и цинаропикрина (**11**) определен *Chartolepis intermedia* Boiss, эксплуатационный запас которого по Карагандинской области на площади 5,3 га составляет 25,5 т с объемом ежегодных заготовок 8,5 т.

На основе гроссгемина (**13**) синтезировано более 30 новых соединений, обладающих цитотоксичностью, противоопухолевой и противопаразитарной активностью [7].

Другим характерным компонентом растений рода *Centaurea* L. является гермакранолид кницин (**14**), обнаруженный более, чем 44 видах данного таксона, относящихся, главным образом, к подроду *Acrolophus* (Cass.) Dobroc. Наличие кницина в двух видах подрода *Calcitrapa* (Adans.) Hayek. - *Centaurea calcitrapa* L. и *C. iberica* Trev. свидетельствует близости подродов *Calcitrapa* и *Acrolophus*.

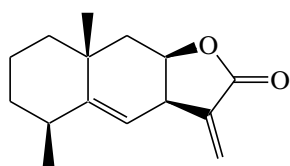


(13)

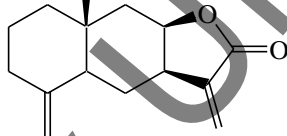


(14)

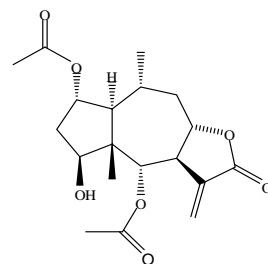
Растения рода *Inula* L. представлены во флоре Казахстана 12 видами, некоторые из них считаются потенциальными источниками биологически активных терпеноидов. Из пяти видов *Inula* L. (*I. aspera* Poir., *I. britannica* L., *I. caspica* Wieme, *I. helenium* L., *I. salicina* L.) выделены биологически активные эвдесманолиды - алантолактон (15), изолантолактон (16), а также псевдогваянолид британин (17). Алантолактон (15) и изолантолактон (16) являются субстанцией противоязвенного препарата «Алантон» [8]. Основным сырьем для производства «Алантона» являются корни девясила высокого (*Inula helenium* L.), имеющего промышленные запасы на территории Восточного Казахстана на площади 20 га около 38,7 т, с объемом ежегодной заготовки 25,5 т.



(15)



(16)



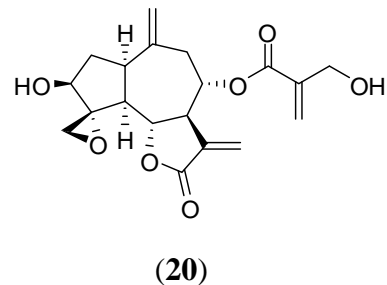
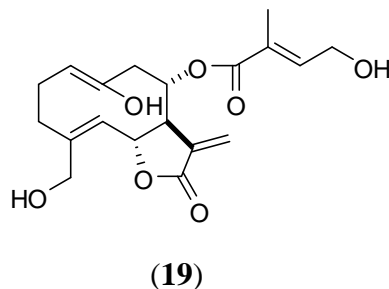
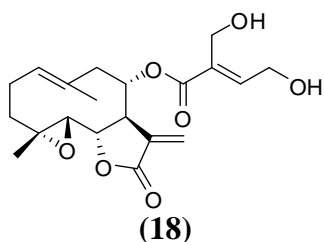
(17)

Для видов *Stizolophus* Cass. и *Centaurea* L. характерен гермакранолид стизолицин (18).

Среди 7 изученных видов *Jurinea* Cass. сесквитерпеновые γ - лактоны присутствуют у 6 видов. Из *Jurinea multiflora* (L.) В. Fedtsch. нами выделен сесквитерпеновый лактон юринеолид (19). При этом 22 эндемичных вида *Jurinea* Cass. остаются не изученными на содержание сесквитерпеновых γ -лактонов.

К перспективным источникам относятся растения родов *Cousinia* Cass., *Galatella* Cass., *Ligularia* Cass. Во флоре Казахстана встречаются 10 эндемичных видов *Cousinia* Cass., 4 эндемичных вида *Galatella* Cass., 3 эндемичных вида рода *Ligularia* Cass.

В надземных частях *Cousinia canescens* DC., *C. picheriana* Bornm. ex Rech.f., *C. piptocephala* Bunge. обнаружены сесквитерпеновые лактоны цинаропикрин (11) и янерин (20).



Таким образом, в результате систематических фитохимических исследований растений флоры Казахстана нами выявлены перспективные источники биологически активных сесквитерпеновых лактонов, среди которых растения родов *Achillea* L., *Ajania* Poljak., *Artemisia* L., *Centaurea* L., *Chartolepis* Boiss., *Cousinia* Cass., *Inula* L., *Jurinea* Cass., *Lepidolopa* C.Winkl., *Ligularia* Cass., *Pulicaria* Gaeth., *Rhaponticum* Adans., *Saussurea* DC., *Stizolophus* Cass., *Tanacetopsis* R.Br., *Tanacetum* L.

Определено, что большинство практически доступных сесквитерпеновых γ -лактонов растений семейства *Asteraceae* могут быть возобновляемым материалом для химической модификации и синтеза новых соединений - потенциальных источников оригинальных противовирусных, антибактериальных, иммуномодулирующих, противовоспалительных, противоопухолевых, противопаразитарных средств.

Список литературы

1. Adekenov S.M., Spiwok V., Beutler J.A., Maslova O.V., Rakhimov K.D. Cytotoxicity and antitumor activity of arglabin and its derivatives // Open Access Macedonian journal of medical sciences.- 2022.- Vol.11 (B).-P.412-420
2. Adekenov S.M. Study of antiopisthorchiasis activity of sesquiterpene lactones and their derivatives // Fitoterapia. - 2019. - Vol.133.-P.200-211
3. Adekenov S.M., Chemical modification of arglabin and biological activity of its new derivatives // Fitoterapia. - 2016. - Vol.110. - P. 196-205
4. Patent USA 6,242,617, B1, Jun.5.2001; European Patent № 2069357, 26.08.2015; Euroasian Patent No. 015557 of 30.08.2011; Patent China ZL 200680055852.4, 26.12.2012 S.M. Adekenov «Method and device for production of lyophilized hydrochloride-1 β ,10 β -epoxy-13-dimethylaminoguaia-3(4)-en-6,12-olide».
5. Adekenov S.M. Natural sesquiterpene lactones as renewable chemical materials for new medicinal products // Eurasian Chemico-Technological Journal.- 2013.- №15.- P. 163-174.
6. Adekenov S. Syntheses based on 3,4 α -epoxy-1,5,7 α ,6 β (H)-guaia-10(14),11(13)-dien-6,12-olide// Molecules.- 2022.-Vol.27(6).-P. 1862-1893
7. Adekenov S.M., Shaimerdenova Zh.R., Adekenova Kymbat S., Kishkentayeva A.S., Synthesis and biological evaluation of new derivatives of grossheimin // Fitoterapia. – 2022. – Vol. 158. – P.1-14
8. Зилфикаров И.Н. Природные лекарственные препараты: Химический анализ и стандартизация.-М:Изд-во «СЛОН ПО».-2021.-712с.