

Р.И.Жалмаханбетова

«Фитохимия» Халықаралық ғылыми-өндірістік холдингі АҚ, Қарағанды

ГЕТЕРОАТОМДЫ СЕСКВИТЕРПЕНДІ ЛАКТОНДАРДЫҢ ТАБИҒАТТА ТАРАЛУЫ ЖӘНЕ ОЛАРДЫҢ СИНТЕЗІ

В кратком обзоре приведены сведения о распространенности в природе, выделении, установлении структуры и синтезе сесквитерпеновых лактонов, содержащих гетероатомы.

In this short review were shown the spreading in nature, their isolation, establishing of structure and synthesis information of the heteroatom containing sesquiterpene lactones.

Сесквитерпенді лактондар әр түрлі құрылымды, әрі өсімдік метаболиттерінің аса үлкен тобын құрайтын қосылыстардың бірі болып табылады. Олардың 90 %-ға жуығы күрделігүлділер (*Asteraceae*) тұқымдастығында кездеседі. Сонымен қатар *Acanthaceae*, *Anacardiaceae*, *Apiaceae*, *Euphorbiaceae*, *Lauraceae*, *Magnoliaceae*, *Menispermaceae*, *Rutaceae*, *Winteraceae* және *Hepatidae* тұқымдастықтарынан да табылған [1–5]. Құрылымдары анықталған табиғи сесквитерпенді лактондардың әдебиеттерде келтірілген саны жылдан жылға жылдам қарқынмен өсіп келеді. Соңғы мәліметтерге қарағанда, қазіргі уақытта олардың саны 4000-нан астам [6]. Сесквитерпенді лактондардың сандық мөлшері және құрамы экологиялық жағдайларға, өсімдіктердің фенологиялық фазасына және органдарына байланысты өзгереді [7]. Сесквитерпенді лактондар құрылымында әрқашанда γ - немесе кейде δ -лактон сақинасы кездеседі. Табиғатта *транс*-лактондар ($6\alpha, 12$ -олид) өте кең тараған, сонымен қатар *цис*-лактондар ($6\beta, 12$ -олид) саны да артуда [8–11].

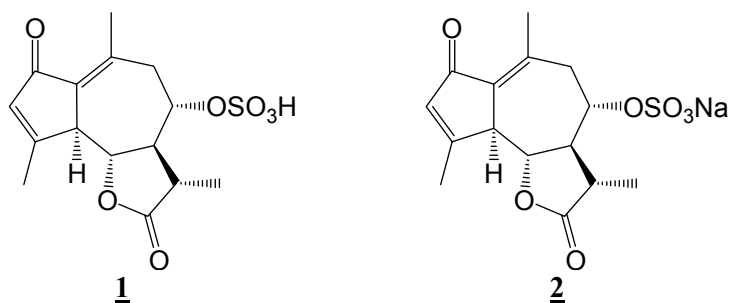
Сесквитерпенді лактондар молекуласында кето-, гидроксил, күрделі эфир және эпокситоптары жиі кездеседі. Құрамында эндоасқын тотығы, альдегид тобы бар сесквитерпенді лактондар табылған [5, 12–16]. Сонымен қатар димерлі сесквитерпенді лактондар да кездеседі [17–20]. Қазіргі кезде сесквитерпенді лактондардың 30-дан аса құрылымы белгілі [21]. Табиғатта неғұрлым кеңірек таралғанына гермакран, гвайан, эвдесман құрылымды сесквитерпенді лактондар жатады. Соңғы жылдары эремофиланолидтер, әсіресе қытай зерттеушілерінің жұмыстарында көптеп кездесуде [22–24].

Табиғатта өсімдіктер құрамынан гетероатомды, атап айтқанда, хлор, азот, күкірт атомы бар сесквитерпенді лактондар табылған. Бұлардың ішінен хлор атомы бар сесквитерпенді лактондар кеңінен таралған, олар көбіне хлоргидрин түрінде кездеседі. Енді осылардың бөлініп алынған түрлеріне тоқталайық.

Қытай зерттеушілері (М. Yoshikawa және т.б.) азот атомы бар сесквитерпенді лактондарды шұбаршөптің *Saussurea radix* түрінен бөліп алған [25]. Сонымен қатар әдебиетте *Saussurea lappa* тамырынан бөлініп алынған азот атомы бар сесквитерпенді лактондар туралы мәліметтер кездеседі [26].

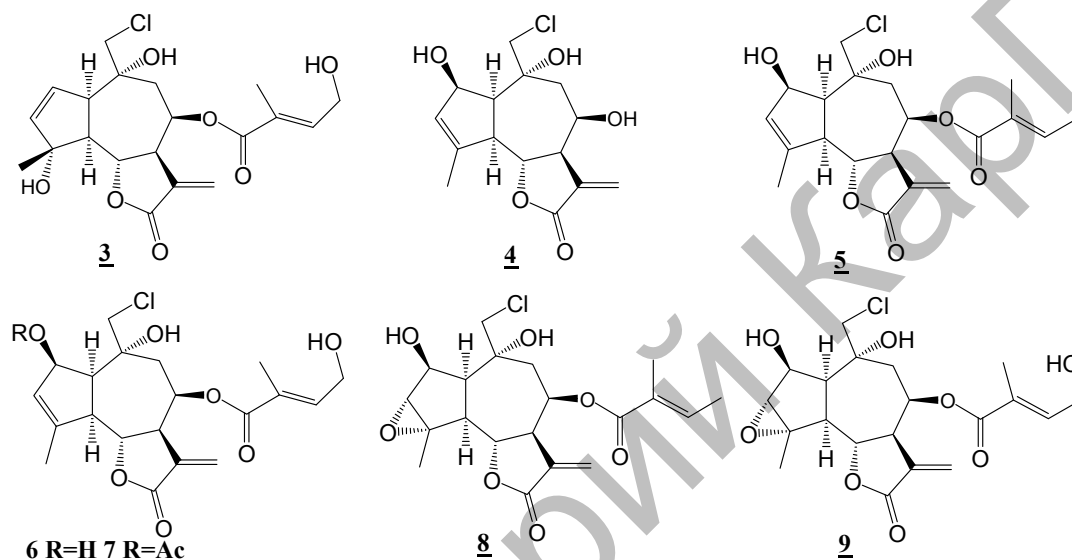
Авторлар [27] шұбаршөптің *Saussurea lappa* түрінен бөліп алған сесквитерпенді лактондардың құрамында күкірт атомы бар екендігін спектроскопиялық әдістермен дәлелдеп, абсолютті конфигурациясын анықтаған.

Зерттеушілер алғаш рет бақбақ (*Taraxacum*) түрінен күкірт атомы бар сесквитерпенді лактонды бөліп алған. Бақбақтың *Taraxacum alpinum* Hegetschw. et Nees. түрін зерттегенде белгілі 6 сесквитерпенді лактонмен қатар, екі жаңа гвайанолидті 8-деацетилматрикарин-8-О-сульфатты және оның натрий тұзы күйінде **1–2** бөліп алған [28].

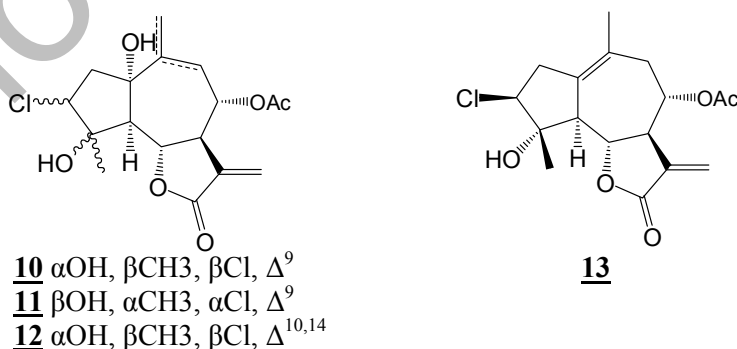


Хлор атомы бар сесквитерпенді лактондар бойынша көптеген мәліметтер белгілі [29–31].

Қытай зерттеушілері Линдель иткендірі (*Eupatorium lindleyanum* DC.) құрамын зерттеп, бірқатар жаңа сесквитерпенді лактондарды бөліп алған, олардың ішінде гвайан типті сесквитерпенді лактондардың құрамында хлор атомы бар екендігін анықтаған. Экстракциялауға экстрагент ретінде спиртті қолданған. Қосылыстарды бөліп алуда хроматографиялық әдістерді, атап айтқанда, кәдімгі колонкалық хроматографияны қолданған. Сонан соң алынған фракцияларды қайта хроматографиялау нәтижесінде, яғни рехроматографиялап, сәйкесті сесквитерпенді лактондарды бөліп алған. Олардың мөлшері аз болуына (8 мг, 9 мг т.с.с.) қарамастан, қосылыстарды идентификациялаған. Бұл қосылыстардың құрылысын бір және екі өлшемді спектроскопиялық (^1H , ^{13}C ЯМР, NOESY, EIMS, HMBC) әдістерді қолдана отырып дәлелдеген. Сонымен қатар зерттеушілер хроматографиялық әдісте адсорбент ретінде әдеттегі силикагельмен қатар, кері фазалы С-18 силикагелін қолданған [32]. Авторлар қосылыстардың белсенділігін зерттеп, олардың ішінде қосылыстың **5** күшті цитоуытты әсерін анықтаған.

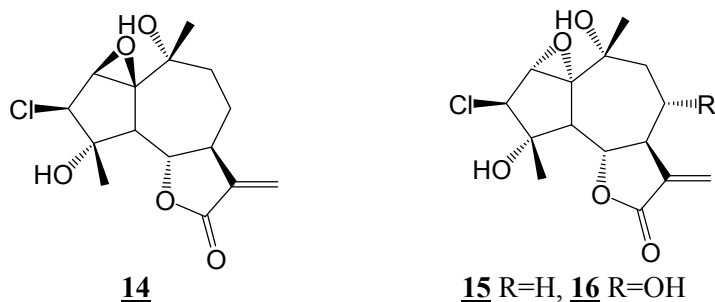


Artemisia suksdorfii түрінің жер беті бөлігін зерттегенде бір топ зерттеушілер жаңа жеті сесквитерпенді лактонды бөліп алған, олардың ішінен 4 қосылыстың құрамынан хлор атомы бар екендігі анықталған. Шикізатты бөлме температурасында дихлорметан-метанол қоспасымен экстракциялап, қалдықты колонкада хроматографиялаған. Одан алынған фракциялардан жоғары тиімді сұйықтық хроматографияны және препаративті жұқа қабатты хроматографияны қолданып, сесквитерпенді лактондарды **10–13** бөлген. Молекулада хлор атомының бар екендігі спектрлік мәліметтермен қатар, масс-спектріндегі молекулалық иондық шындрдың болуымен дәлелденген. Қосылыстың **10** салыстырмалы стереохимиясы рентген-құрылымдық талдаумен анықталған [33].

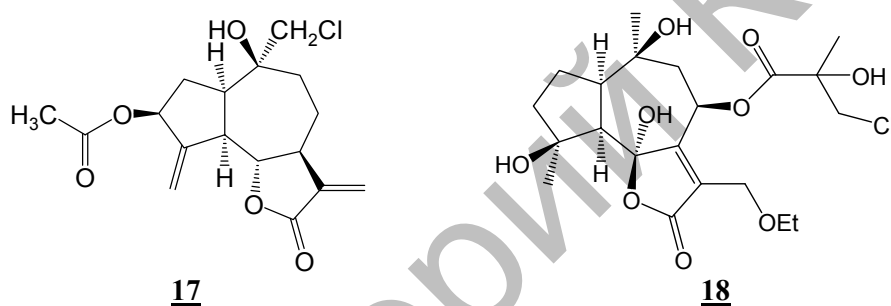


Бүкіл дүние жүзінде мыңжапырақ (*Achillea*) туысының 100-ге жуық түрі таралған. Осы туыс түрлерінде де сесквитерпенді лактондар көптеп кездеседі. Зерттеушілер тобы *Achillea lugictica* және *Achillea depressa* түрлерін зерттегенде құрамынан хлор атомы бар сәйкесті сесквитерпенді лактондарды **14–16** бөліп алған. Бұл қосылыстардың құрылысы өте ұқсас болып келді, яғни молекулалардағы функционалдық топтардың орналасуы, тіпті стереохимиясы да бірдей, тек эпокситоптарының конфигурациясымен ерекшеленді және қосылыс **16** молекуласында С-8 орында гидроксил тобы орналасқан. Бұл зерттеулерде де авторлар экстракцияны бөлме температурасында жүргізген. Сесквитерпенді лак-

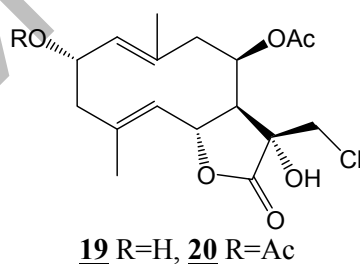
тондарды бөліп алуда колонкалы, Флеш колонкалы және препаративті жұқа қабатты хроматографияны, ал қосылыстарды идентификациялауда бір өлшемді спектроскопиямен қатар екі өлшемді (COSY, NOESY, HMQC, HMBC, HRMS) спектроскопияны қолданған. Колонкалы хроматографияға адсорбент ретінде «Sephadex-LH-20» және силикагель алынған [34, 35].



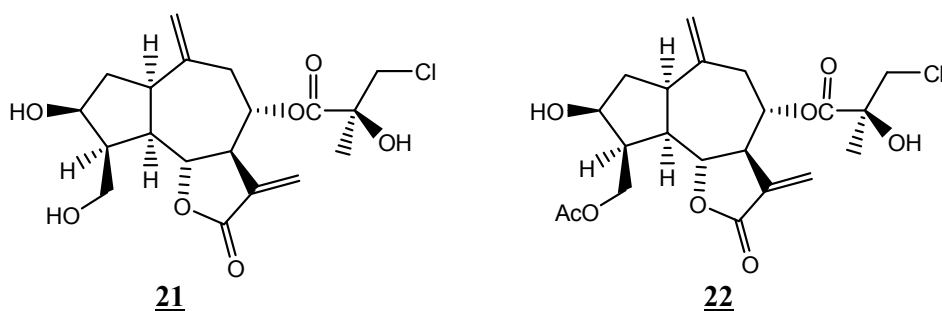
Гүлкекіренің *Centaurea acaulis* түрін зерттегенде испандық зерттеушілер жаңа гвайан типті сесквитерпенді лактонды — 14-хлор-10-гидрокси-10(14)-дигидрозалузанинді **17** бөлген [36]. 6β12-лактон сақинасынан тұратын жаңа гвайан типті сесквитерпенді лактонның **18** C-8 орындағы күрделі эфир қалдығында хлор атомы кездеседі [37].



Әдебиетте кездескен құрамында хлор атомы бар гермакран типті жалғыз сесквитерпенді лактонды **19** және оның ацетатын **20** авторлар [38] бөліп алған. Бұл молекулада хлор атомы лактон сақинасында орналасқан.

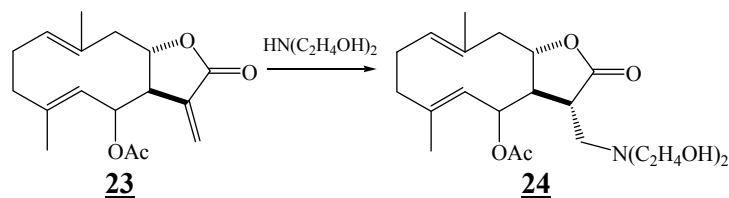


Қазақстан аумағында өсетін өсімдіктерден хлор атомы бар сесквитерпенді лактондардың әзірге тек екі түрі ғана бөлініп алынған. Олар, яғни **21** және **22**, түймебас маралтамырдан (*Rhaponticum serratuloides* (Georgi) Bobr.) бөлінген, гвайан типті сесквитерпенді лактондарға жатады [39].

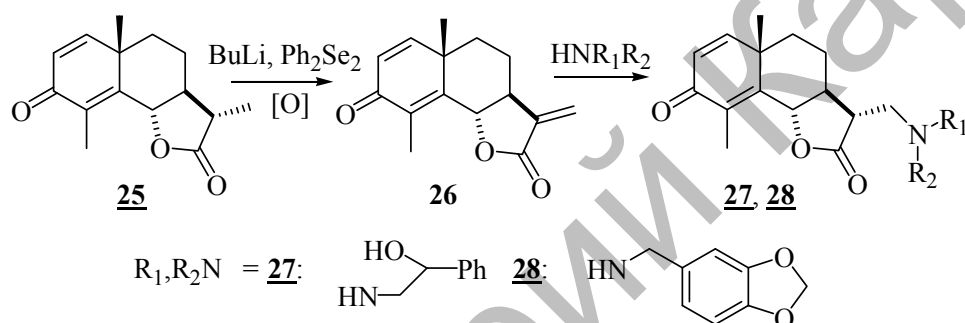


Сесквитерпенді лактондардың функционалдық топтарының қасиеттеріне байланысты көптеген химиялық өзгертулер жүргізуге болады. Мұндай реакцияларға тотығу, әр түрлі қайта топтасу, лактон сақинасы бойынша, сонымен қатар әр түрлі гетероатомдарды енгізу реакциялары жатады.

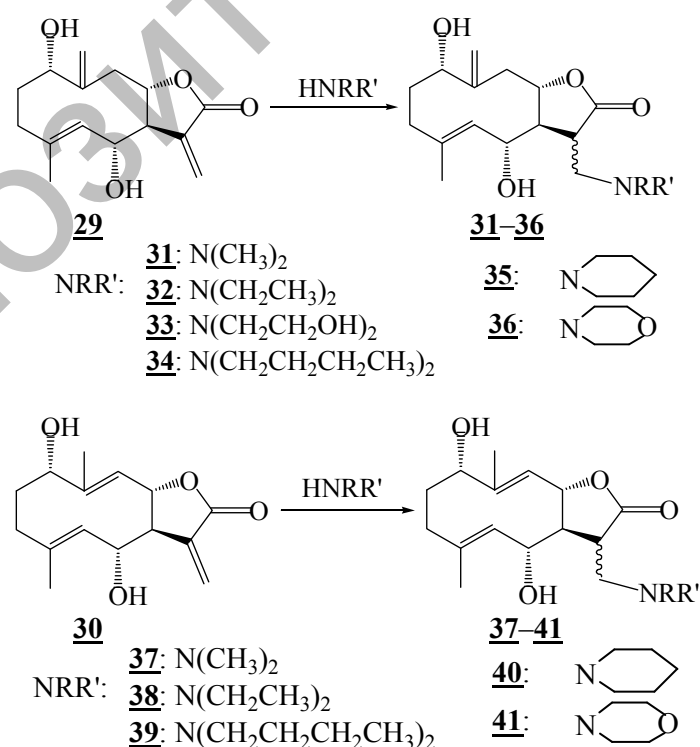
Моноциклды лактон лауренбиолитді **23** екіншілік аминмен әрекеттестіргенде жоғары шығымды амин туындысы **24** алынған [40].



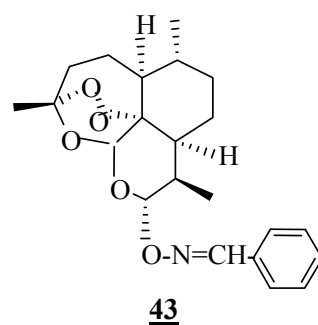
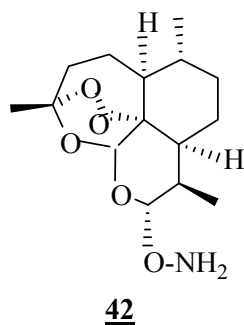
Авторлар [41] жаңа цитостатиктерді іздестіру мақсатында белгілі лактон сантониннің **25** бірқатар аминдермен әрекеттесуін зерттеген. Біріншілік, екіншілік алифатты, карбо- және гетероциклды аминдермен әрекеттестіргенде сантониннің бұрын сипатталмаған бірқатар амин туындылары алынған. Мысалы, ароматты аминдермен әрекеттестіргенде қосылыстар **27**, **28** синтезделген.



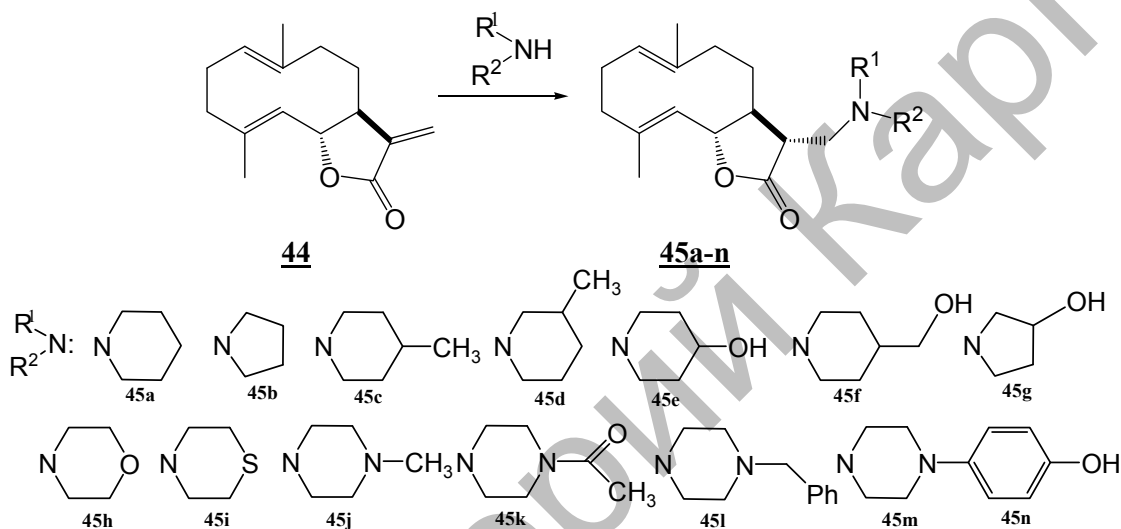
Қанықпаған α -метилен γ -лактон сақинасы бар сесквитерпеноидтар біріншілік және екіншілік аминдермен әрекеттесіп, сәйкесті туындыларын түзеді. Осы әдісті қолданып, сесквитерпенді лактондар танахин **29** мен тавулиннің **30** амин туындылары **31–41** алынған [42].



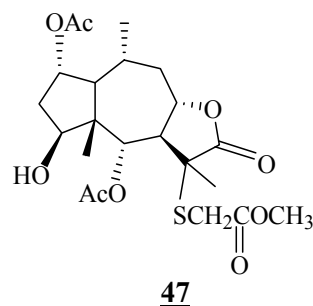
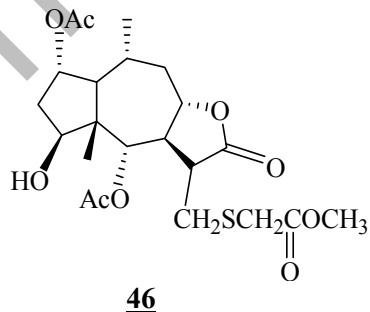
B.J.Kim мен T.Sasaki [43] артемизининнің азот атомы бар туындыларын **42**, **43** синтездеген.



Авторлар сесквитерпенді лактон костунолидті **44** аминдермен (R^1R^2NH) әрекеттестіріп, бірқатар амин туындыларын **45a-n** алған [44].

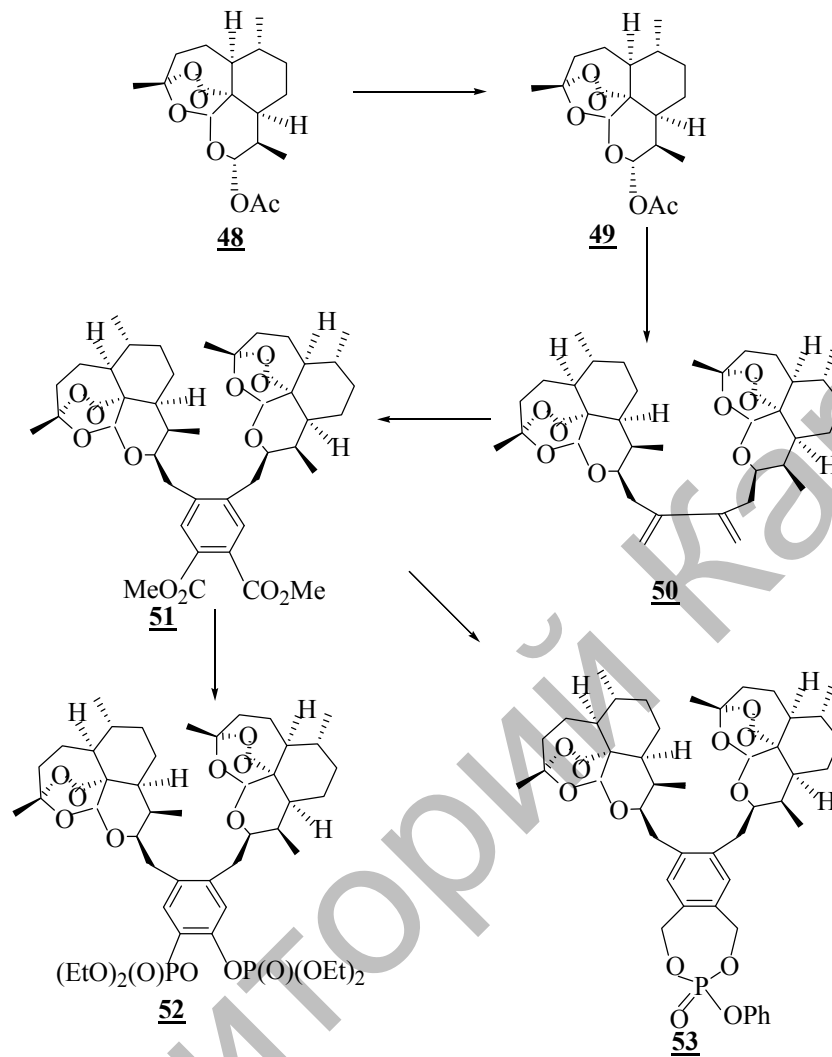


Британ андысындағы (*Inula britannica* L.) негізгі компоненттің бірі — псевдогвайанолид британин болып табылады. Британин молекуласының антибактериалды және антифидантты белсенділігін [45], құрамында сульфидті функциясы бар терпеноидтардың ісікке және безгекке қарсы әсерін ескере отырып, британиннің күкірт атомы бар туындыларын синтездеу үшін меркаптан сірке қышқылының метил эфирімен әрекеттестірген. Сонда лактон сақинасындағы экзоциклды қос байланысына қосылған екі қосылысты **46**, **47** синтездеген [46]. Қосылыстың **47** ПМР-спектрінде тек бес метил тобы сигналының болуы реакцияның Марковников ережесіне қарсы жүргендігіне дәлел болады. Мұны авторлар ^{13}C DEPT спектроскопиясымен де дәлелдеген. Зерттеу нәтижелері британин молекуласындағы электрон тығыздығының таралу ерекшеліктерімен де сәйкес келеді.

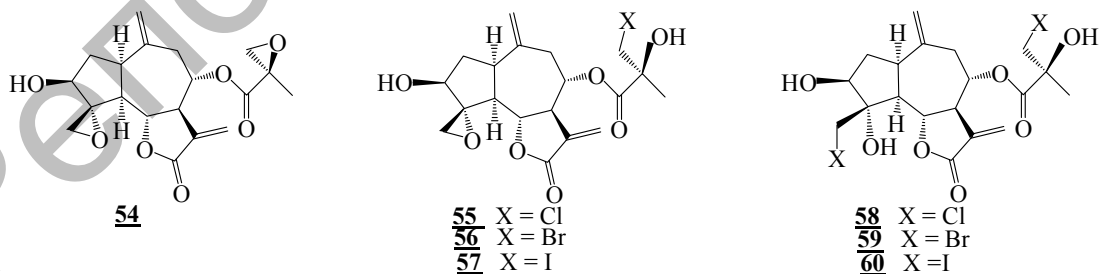


Соңғы жылдары авторлар [47] табиғи сесквитерпенді лактондар өкілінің бірі безгекке қарсы әсері бар қосылыс — артемизининге **48** фосфорлау реакцияларын жүргізген. Осы зерттеушілер кейбір мономерлі 1,2,4-триоксандардың, оның бір өкілі — табиғи артемизининнің безгекке қарсы айрықша белсенділік көрсетіп қана қоймай, сонымен қатар оның ісікке қарсы да ерекше белсенділікке ие екендігін ескере отырып, димерлі триоксандар да ісікке қарсы өте жоғары белсенділік көрсететіндігін

айтқан. Осыған байланысты артемизининнің димерленуін қарастырып, нәтижесінде фосфор туындыларын **52**, **53** синтездеген. Реакция бірнеше сатыда жүргізілген.



Авторлар [48] бірнеше табиғи гвайанолидтердің және репин **54** молекуласының синтетикалық туындыларының **55–60** цитоуытты белсенділігін зерттеп, олардың жоғары ісікке қарсы әсері бар екендігін анықтаған.



Сонымен, осы жүргізілген зерттеулерге талдау жасағанда өсімдік көздерінен бөлініп алынған құрамында хлор, азот, күкірт атомы бар сесквитерпенді лактондардың ішінен ең көп таралғаны хлор атомы бар сесквитерпенді лактондар екендігі, сондай-ақ басым көпшілігі гвайан типті құрылымға жататындығы анықталды. Қосылыстарды бөліп алуда қолданылған әдістер әдеттегіден ерекшеленбейді. Жалпы сесквитерпенді лактондарды бөліп алу, химиялық модификациялау, оларды идентификациялау, құрылысын анықтау бойынша мәліметтер әдебиеттерде жеткілікті болғанымен де, оның ішінде гетероатомды сесквитерпенді лактондар бойынша жасалған шолулар кездеспейді. Сонымен, бұл жүргізілген қысқаша шолудың нәтижесі гетероатомды сесквитерпенді лактондардың келешегі бар және

олардың биологиялық белсенді қосылыстардың потенциалды көзі ретінде маңызды екендігін айқындайды.

Әдебиеттер тізімі

1. *Seaman F.C.* // The Botanical Rev. — 1982. — Vol. 48. — № 2. — P. 121–595.
2. *Кагарлицкий А.Д., Адекенов С.М., Куприянов А.Н.* Сесквитерпеновые лактоны растений Центрального Казахстана. — Алма-Ата: Наука, 1987. — 240 с.
3. *Fraga B.M.* // Nat. Prod. Rep. — 2000. — Vol. 17. — P. 483–504.
4. *Fraga B.M.* // Nat. Prod. Rep. — 2002. — Vol. 19. — P. 650–672.
5. *Michalska K., Kisiel W.* // Biochemical Systematics and Ecology. — 2004. — Vol. 32. — P. 765–768.
6. *Kang J.S., Yoon Y.D. et al* // Biochemical and Biophysical Research Communications. — 2004. — Vol. 313. — P. 171–177.
7. *Адекенов С.М.* Сесквитерпеновые лактоны растений Казахстана. Структура, свойства и применение: Автореф. дис. ... д-ра хим. наук. — М., 1992. — 44 с.
8. *Fraga B.M.* // Nat. Prod. Rep. — 2003. — Vol. 20. — P. 392–413.
9. *Fraga B.M.* // Nat. Prod. Rep. — 2004. — Vol. 21. — P. 669–693.
10. *Fraga B.M.* // Nat. Prod. Rep. — 2005. — Vol. 22. — P. 465–486.
11. *Yang Ch., Yuan Ch.Sh., Han Y.F., Jia Zh.J.* // Chinese Chem. Lett. — 2002. — Vol. 13. — № 9. — P. 855, 856.
12. *Zaman S.S., Sharma R.P.* // Heterocycles. — 1991. — Vol. 32. — № 8. — P. 1593–1638.
13. *Bashyal B.P., McLaughlin S.P., Gunatilaka A.A.L.* // J. Nat. Prod. — 2006. — Vol. 69. — P. 1820–1822.
14. *Cartagena E., Bardón A., Catalan C.A.N. et al* // J. Nat. Prod. — 2000. — Vol. 63. — P. 1323–1328.
15. *Matsunaga K., Saiton N., Phizumi Y.* // Tetrahedron Lett. — 1996. — Vol. 37. — № 9. — P. 1455, 1456.
16. *Catalan C.A.N., Cuenca M. del R., Hernandez L.R., Joseph-Nathan P.* // J. Nat. Prod. — 2003. — Vol. 66. — P. 949–953.
17. *Wu Q.X., Liu X., Shi Y.P.* // Chin. Chem. Lett. — 2005. — Vol. 16. — № 11. — P. 1477–1480.
18. *Wong H.-F., Brown G.D.* // J. Nat. Prod. — 2002. — Vol. 65. — P. 481–486.
19. *Lee S.-H., Kang H.-M., Song H.-Ch. et al* // Tetrahedron. — 2000. — Vol. 56. — P. 4711–4715.
20. *Zhang Zh.-X., Wang Ch.-M., Fei D.-Q., Jia Zh.-J.* // Chem. Lett. — 2008. — Vol. 37. — № 3. — P. 346, 347.
21. *Costa F.B.D., Binev Y., Gasteiger J., Aires-de-Sousa J.* // Tetrahedron Lett. — 2004. — Vol. 45. — P. 6931–6935.
22. *Zhangy Q.J., Dou H., Zheng Q.X. et al* // Chinese Chem. Letters. — 2005. — Vol. 16. — № 3. — P. 362–364.
23. *Wu Q.H., Wang H.X., Gao K.* // Chinese Chem. Letters. — 2006. — Vol. 18. — № 2. — P. 215–217.
24. *Shi Sh.Y., Wu D.Y., Gong X. et al* // Chinese Chem. Letters. — 2007. — Vol. 18. — № 1. — P. 59–61.
25. *Yoshikawa M., Hatakeyama S., Inoue Y., Yamahara J.* // Chem. Pharm. Bull. — 1993 — Vol. 41. — № 1. — P. 214–216.
26. *Matsuda H., Toguchida I., Ninomiya K. et al* // Bioorg. Med. Chem. — 2003. — Vol. 11. — № 5. — P. 709–715.
27. *Yin H.Q., Fu H.W., Hua H.M. et al* // Chem. Pharm. Bull. — 2005. — Vol. 53. — P. 841, 842.
28. *Michalska K., Kisiel W.* // Polish J. Chem. — 2007. — Vol. 81. — № 4. — P. 515–519.
29. *Дембицкий В.М., Толстиков Г.А.* Природные галогенированные органические соединения. — Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2003. — 366 с.
30. *Bruno M., Rosselli S., Maggio A. et al* // J. Nat. Prod. — 2005. — Vol. 68. — P. 1042–1046.
31. *Chen X., Zhan Z.J., Yue J.-M.* // Nat. Prod. Res. — 2006. — Vol. 20. — № 2. — P. 125–129.
32. *Huo J., Yang Sh.-P., Ding J., Yue J.-M.* // J. Nat. Prod. — 2004. — Vol. 67. — P. 1470–1475.
33. *Ahmed A.A., El-Moghazy S.A., El-Shanawany M.A. et al* // J. Nat. Prod. — 2004. — Vol. 67. — P. 1705–1710.
34. *Ahmed A.A., Gati T., Hussein T.T. et al* // Tetrahedron. — 2003. — Vol. 59. — P. 3729–3735.
35. *Trifunović S., Aljančić I., Vajs V. et al* // Biochemical Systematics and Ecology. — 2005. — Vol. 33. — P. 317–322.
36. *Bentamene A., Benayache S., Creche J. et al* // Biochemical Systematics and Ecology. — 2005. — Vol. 33. — P. 1061–1065.
37. *Chen X., Zhan Z.J., Yue J.M.* // Nat. Prod. Res. — 2006. — Vol. 20. — P. 125.
38. *Tori M., Takeichi Y., Kuga H., Nakashima K., Sono M.* // Chem. Pharm. Bull. — 2002. — Vol. 50. — P. 1250.
39. *Berdin A.G., Raldugin V.A., Shakirov M.M., Adekenov S.M.* // International Conference on Natural Products and Physiologically Active Substances (ICNPAS). — Novosibirsk, 1998. — P. 252.
40. *Таиходжаев Б.* // Химия природ. соед. — 2004. — № 6. — С. 454–457.
41. *Клочков С.Г., Афанасьева С.В., Пушин А.Н., Бульчев Ю.Н.* // Актуальные проблемы химии природных соединений. — Ташкент, 2009. — С. 370.
42. *Избосаров М.Б., Заурова Х.Т., Абдуазимов Б.Х., Маликов В.М.* // Химия природ. соед. — 2000. — № 3. — С. 233–235.
43. *Kim B.J., Sasaki T.* // J. Org. Chem. — 2004. — Vol. 69. — P. 3242–3244.
44. *Srivastava S.K., Abraham A.A., Bhat B. et al* // Biorg. Med. Chem. — 2006. — Vol. 16. — P. 4195–4199.
45. Растительные ресурсы СССР. — М.: Наука, 1993. — 425 с.
46. *Артемова Н.П., Никитина Л.Е., Юшков Д.А. и др.* // Химия природ. соед. — 2005. — № 1. — С. 37, 38.
47. *Paik I.-H., Xie S., Shapiro Th.A. et al* // J. Med. Chem. — 2006. — Vol. 49. — P. 2731–2734.
48. *Bruno M., Rosselli S., Maggio A. et al* // J. Nat. Prod. — 2005. — Vol. 68. — P. 1042–1046.