

УДК 615.32: 582.998.1.794.1`2

**ПРИРОДНЫЕ ПОЛИАЦЕТИЛЕНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ. ОБЗОР НАЧАЛЬНОГО
ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЙ**

© 2013 Насухова А.М.¹, Коновалов Д.А.²

¹Дагестанский государственный университет

²Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ВолгГМУ Минздрава России,
г. Пятигорск

В статье приводится обзор начального этапа исследований природных полиацетиленовых соединений. Высокая реакционная способность, приводящая к быстрому окислению и деградации этих соединений, особенно при воздействии УФ-света, кислорода воздуха, pH-среды и других факторов, обусловила серьезные трудности, связанные с установлением структуры и изучением их физико-химических свойств. Поэтому наибольшее количество работ этого этапа связано с изучением эфирных масел растений из семейств Apiaceae, Araliaceae, Asteraceae, Campanulaceae, Olacaceae, Pittosporaceae и Santalaceae, где были обнаружены, в основном, диацетиленовые соединения. С развитием физико-химических методов анализа возможности подобных исследований значительно расширились. Более 2000 полиацетиленов известны сегодня, из них более 1100 обнаружены в растениях сем. Asteraceae. Революция в области молекулярной биологии позволила интенсивно изучать процессы биосинтеза этих соединений.

Ключевые слова: полиацетилены, эфирные масла, Apiaceae, Araliaceae, Asteraceae.

**Dagestan State University, phytochemistry
Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute-a branch of Volgograd State Medical
University,Pyatigorsk, phytochemistry**

In article the review of the initial stage of researches of natural polyacetylene compounds is resulted. The high reactionary ability leading to fast oxidation and degradation of these compounds, especially at influence of Uf-light, oxygen of air, pH and other factors, has caused the serious difficulties connected with an establishment of structure and studying of their physical and chemical properties. Therefore the greatest quantity of works of this stage is connected with studying of essential oils of plants from families Apiaceae, Araliaceae, Asteraceae, Campanulaceae, Olacaceae, Pittosporaceae and Santalaceae where have been found out, basically, diacetylene compounds. About development of physical and chemical methods of the analysis of possibility of similar researches have considerably extended. More than 2000 polyacetylenes are known today, from them more than 1100 are found out in plants fam. Asteraceae. Revolution in the field of molecular biology has allowed to study processes of biosynthesis of these compounds intensively.

Key words: polyacetylenes, essential oils, Apiaceae, Araliaceae, Asteraceae.

Природными полиацетиленами принято называть соединения, содержащие в своей структуре две или более тройные связи. В широком смысле ацетиленовые соединения включают все вещества с углерод-углеродной тройной связью или алкинильной функциональной группой.

Термин "полиацетилены", часто используемый в научной литературе для этого класса природных веществ, не соответствует номенклатуре органических соединений, поскольку эти соединения не являются полимерами, а некоторые из них содержат только одну ацетиленовую

связь. В научной литературе нет единого подхода к их названию, но чаще всего используются исторически закрепившиеся понятия – полиацетилены, ацетилены или полиины.

Соединения, содержащие тройные связи, так же как и другие ненасыщенные органические вещества, являются химически и биологически активными. Высокая реакционная способность, приводящая к быстрому окислению и деградации этих соединений, особенно при воздействии УФ-света, кислорода воздуха, pH-среды и других факторов, позволяет характеризовать их как относительно нестабильные, требующие особых условий выделения и исследования.

Ацетилены широко распространены в природе, встречаясь в высших растениях, мхах, лишайниках, грибах, микроорганизмах, морских водорослях, губках, оболочниках, насекомых, лягушках [7, 8, 10, 16-18]. В следовых количествах они обнаружены у млекопитающих, в том числе и у человека [24].

Полиацетилены наиболее широко встречаются в семи семействах высших растений: *Apiaceae*, *Araliaceae*, *Asteraceae*, *Campanulaceae*, *Olcaceae*, *Pittosporaceae* и *Santalaceae*. Спорадически обнаруживаются ещё в семнадцати растительных семействах [8-10, 12-14, 18]. Концентрации ацетиленов в разных растениях, их органах и частях чрезвычайно вариabельны, от $10^{-6}\%$ до 1% в пересчёте на свежее сырьё [8].

Спектр биологической активности некоторых полиацетиленов, выделенных из высших растений, сейчас достаточно хорошо исследован. Они являются сильными фотосенсибилизаторами, то есть, их активность (токсичность) может изменяться при воздействии УФ-света.

Некоторые из этих соединений очень ядовиты, например, цикутотоксин (цикутоксин) из болиголова (*Cicuta virosa*). Как показали недавние исследования, токсичность этого и подобных соединений связана с их способностью взаимодействовать с хлоридными каналами ГАМК рецепторов [27].

Некоторые диацетилены проявляют противотуберкулёзную [20], антистафилококковую [21] и антипролиферативную активности [6].

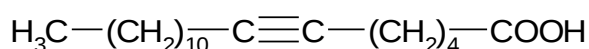
Полиацетилены также синтезируются растениями *de novo* как фитоалексины (Elgersma, Liem, 1989), являясь частью их химической защиты.

Интересна биологическая активность алифатических C17-полиацетиленов, встречающихся во многих растениях из семейств сельдерейных (*Apiaceae*) и аралиевых (*Araliaceae*). Эти соединения обладают выраженной цитостатической активностью в отношении целого ряда линий опухолевых клеток. Кроме того, для них описаны противовоспалительные, антикоагулянтные, антибактериальные, противотуберкулёзные, противогрибковые, антивирусные, нейрозащитные и нейротоксические свойства. Установлено и иммуностимулирующее влияние, связанное с определённой аллергенностью некоторых из этих веществ [10, 16]. Поэтому без сомнения полиацетилены представляют значительный интерес для фармацевтической науки и промышленности.

Некоторые биологически активные полиацетилены обнаружены в известных лекарственных или пищевых растениях [10].

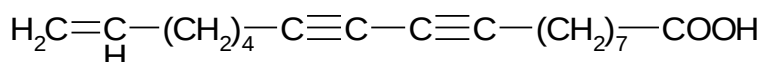
Всё это объясняет повышенный интерес, который наблюдается к этому классу природных соединений в последнее десятилетие.

Самое первое алкин-содержащее природное вещество – дегидроматрикария эфир (**1A**) – было выделено ещё в 1826 г. Однако, его строение было установлено значительно позже (рис. 1). Поэтому в научной литературе очень часто в качестве первого природного ацетилена приводится таририновая кислота (Arnaud, 1892). В 1892 г. Арно (C.Arnaud) из масла семян *Piscampnia tariri* DC. (сем. *Simarubaceae*) выделил это соединение и предложил следующую структуру:

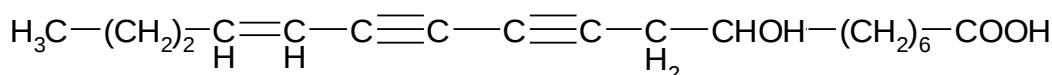


В 1896 г. Хеберт (M.A.Hebert) сообщил о выделении непредельной кислоты из масла плодов (орехов) *Ongokea Klaineane* Pierre (сем. *Olcaceae*) дерева, произраставшего в Конго (Herbert, 1896). Кастиль (A. Castille) установил, что эта ненасыщенная кислота плавится при

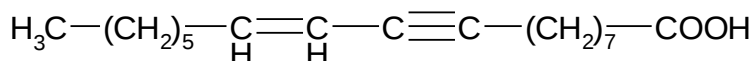
39,5 °C и её кристаллы при освещении становятся красными (Castille, 1939). Ультрафиолетовый спектр поглощения этой (эритрогеновой) кислоты, содержал максимумы, характерные для ацетиленовых соединений. Синтез кислоты был выполнен Блеком (H.Black) и Уидоном (B.C.L.Weedon) (Black, Weedon, 1953) и подтвердил её структуру:



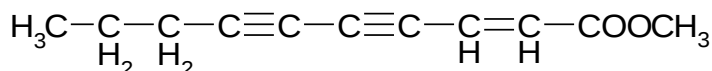
Вторая кислота, выделенная Штегером (A.Steger) и Ван-Лооном (J. van Loon) из масла плодов *Ongokea*, также оказалась ацетиленовым соединением (октадецен-4-диин-6,8-ол-11-овой-18 кислотой) (Steger, 1937). Структура этой кислоты (изаноловой) окончательно установлена Зехером (A. Seher) (Seher, 1954):



К числу природных соединений с тройными связями, содержащихся в растительных маслах, необходимо отнести также ксимениновую кислоту, выделенную в 1950 г. Лайтгельмом (S.P.Ligthelm) и Шварцем (H.M.Schwartz) из жирного масла плодов трёх африканских растений рода *Ximenia* (сем. Santalaceae) (Ligthelm, Schwartz, 1950). Позднее эта же кислота была обнаружена Хаттом (H.H.Hatt) и Шуммером (A.Z.Szumer) (Hatt, Szumer, 1954) в жирном масле семян двух австралийских растений того же семейства – *Santalum acuminatus* D.S. и *S. murrayana* F.V.M.



Начиная с 1935 г. значительное число соединений ацетиленового ряда было выделено из эфирных масел растений сем. Asteraceae. Так, при исследовании эфирного масла дикорастущего среднеазиатского растения шерстистостлистник хлопковидный – *Lachnophyllum gossypinum* Bunge., В.В.Вильямс, В.С.Смирнов и В.П.Гольмов (1935) выделили кристаллическое вещество состава $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2$



Впоследствии оно получило название «лахнофиллум-эфир» и, как показали дальнейшие исследования, встречается достаточно широко в растительных источниках в виде транс- и цис-изомеров.

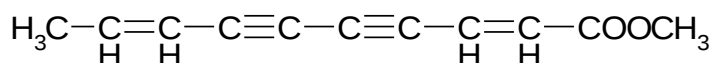
При исследовании эфирного масла маргаритки *Bellis perennis* L., растущей в береговой зоне Западной Норвегии, Д.Хольм (D.Holme) и Н.Сёренсен (N.Sorensen) обнаружили в его составе транс-лахнофиллум-эфир (Holme, Sorensen, 1954).

В своих дальнейших исследованиях эфирных масел Н.Сёренсен с сотрудниками неоднократно выделяли также и цис-изомер лахнофиллум-эфира.

До 1941 г. не проводилось систематического изучения эфирных масел растений с целью обнаружения в них соединений, содержащих тройные связи, поэтому имеющиеся в литературе данные являлись до известной степени случайными.

С 1941 г. Н.Сёренсеном с сотрудниками было обследовано около 200 растений, произрастающих в различных районах Норвегии. Результат этих исследований – выделение целого ряда новых ацетиленовых соединений. Первым эфирноносным растением, привлечшим их внимание, оказалась ромашка непахучая (*Matricaria inodora* L.), широко распространенная в Норвегии и применявшаяся там в народной медицине.

Из эфирного масла этой ромашки Н.Сёренсен и Д.Стен (J.Stene) выделили кристаллическое вещество с т.пл. 37 °C, которому соответствовала брутто-формула $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_2$ (Sorensen, Stene, 1941). Ввиду несомненной структурной близости этого нового соединения с лахнофиллум-эфиром, его назвали «матрикариа-эфиром». Изучение свойств матрикариа-эфира дало Сёренсену и Стену возможность приписать этому веществу следующую структурную формулу:



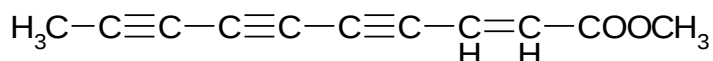
Позднее оно было идентифицировано как 2-цис-8-цис-изомер.

Н.Сёренсен с сотрудниками (1950) провели подробное обследование растений рода Мелколепестник (*Erigeron*) и других родов сем. астровых с целью обнаружения ацетиленовых соединений. Все исследованные ими мелколепестники содержали или матрикариа-эфир, или лахнофиллум-эфир, а чаще всего, смесь этих полиацетиленов. Причём содержание этих веществ существенно варьировало в зависимости от исследуемого органа растения. В некоторых видах эти вещества преобладали в надземной части, а в других – в подземной.

2-цис,8-цис-матрикариа эфир был обнаружен также в *Solidago virga aurea* (0,8%). 2-транс,8-цис-матрикариа эфир Н.Сёренсен с сотрудниками обнаружили в извлечениях из *Matricaria inodora* и *Amellus strigosus*, а 2-транс,8-транс-матрикариа эфир был выделен из *Bellis perennis*.

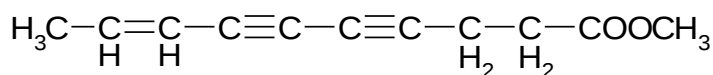
Близкое по структуре соединение (спирт – матрикарианол) было обнаружено в *Erigeron khorassoneus* и выделено из корней *Aster tripoleum* и *Grindelia arenicola* (Holme, Sorensen, 1954). В надземных частях растений рода *Aster* полиацетиленовые соединения обнаружены не были.

Систематическое исследование эфирных масел растений, с целью нахождения в них соединений с тройными связями, и подробное изучение свойств уже описанных ранее соединений привели Н.Сёренсена к мысли, что выделенное ещё в 1907 г. Картхаузом из эфирного масла полыни обыкновенной (*Artemisia vulgaris* L.) кристаллическое соединение также должно содержать в молекуле тройные связи. В результате Н.Сёренсен и К.Ставхольт (K.Stavholt) из эфирного масла корней этой полыни выделили кристаллическое жёлтое вещество с т.пл. 113 °С – дегидроматрикариа эфир (Stavholm, Sorensen, 1950):



При исследовании эфирного масла из надземной части ромашки непахучей кроме матрикариа-эфира всегда оставалось небольшое количество жидкого масла. Последующее изучение позволило идентифицировать его как дигидроматрикариа-эфир ($\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2$) – структурный изомер лахнофиллум-эфира. Дигидроматрикариа-эфир в значительных количествах в дальнейшем был обнаружен в *Amellus strigosus*, *Cephalophora aromatic*, *Solidago sempervirens*, *Felicia tenella*.

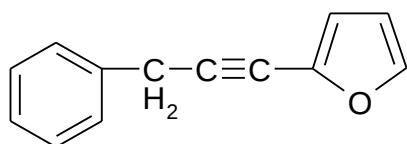
Н.Сёренсен с сотрудниками предложили для этого соединения формулу:



Таким образом, дигидроматрикариа-эфир – это метиловый эфир цис-децен-2-диин-4,6-вой-10 кислоты.

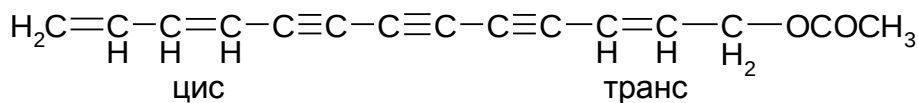
Ацетиленовые соединения были также выделены из различных видов рода *Carlina* (колючника) сем. астровых.

Ещё в 1889 г. Земмлер (F.Semmler) исследовал эфирное масло корней *Carlina acaulis* L. и в 1996 г. выделил из него ненасыщенное соединение состава $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}$, получившее название «карлина-окись». Исследованием структуры этого вещества занимались Ф.Земмлер и Е.Ашер (E.Ascher). Они установили наличие в его молекуле бензольного и фуранового циклов, связанных между собой непредельной трёхуглеродной цепочкой. Авторы предложили три возможные формулы. Окончательное строение карлина-окиси было дано в работе А.Пфау (A.Pfau) с соавторами в 1935 г.

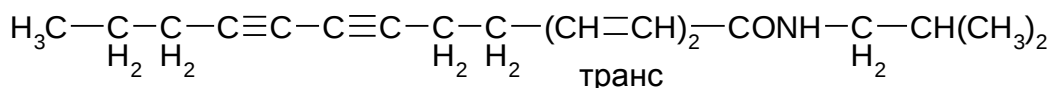


В 1950 г. была установлена антибиотическая активность этого соединения.

При исследовании *Carlina vulgaris* (подвидов *euvulgaris* и *landifolia*) Стен-Сёренсен и Сёренсен выделили жидкое масло. На основании УФ- и ИК-спектров, а также химических превращений этому веществу приписана формула ацетата *n*-тридекатриен-1,3,11-триин-5,7,9-ола-13:

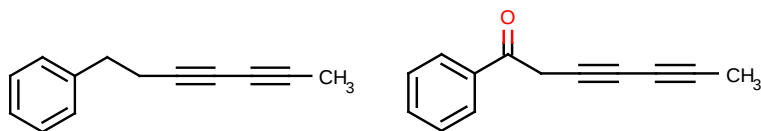


К природным ацетиленовым соединениям, содержащимся в растениях сем. астровых, относится также анациклин, выделенный в 1955 г. Л.Кромби (L.Crombie) из корней *Anacyclus pyrethrum*. Это азотсодержащее кристаллическое вещество с т.пл. 121 °С.



Описанные выше природные ацетиленовые соединения за редкими исключениями (карлина-окись, матрикарианол и др.) являлись высоконепредельными кислотами или их производными.

В 1930 г. японскими исследователями из полыни волосовидной (*Artemisia capillaris*) был выделен углеводород, названный „капилленом“, проявляющий выраженные антибактериальные и противогрибковые свойства в отношении различных видов патогенной микрофлоры животных и человека (Sorensen, 1961). Позже из этого же растения выделили кетон капиллин (Imai, 1956), который оказался самым сильным противогрибковым соединением, обнаруженным к тому времени в растениях.



капиллен

капиллин

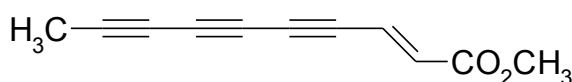
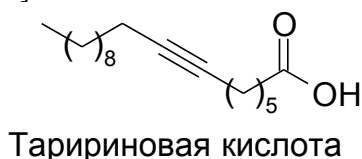
В дальнейшем были обнаружены еще более активные вещества и установлена зависимость между характером их активности и структурой [22, 26-28].

При исследовании корней полыни обыкновенной, кроме дегидроматрикариа-эфира, был выделен жидкий углеводород, тождественный с веществом, обнаруженным Н.Лофгреном (N.Lofgren) в некоторых видах рода Василёк (*Centaurea cyanus*, *C. jacea*, *C. scariosa*) и названным им “Centaure X”. На основании изучения УФ-спектров оказалось, что это смесь четырёх полиацетиленовых углеводородов (Centaure X1; X2; X3 и X4).

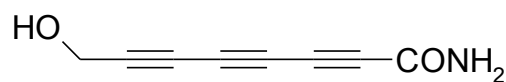
С начала 60-х до конца 80-х годов XX столетия благодаря появлению и интенсивному развитию новых физико-химических методов анализа активность в изучении природных полиацетиленов существенно возросла. Кроме того, были разработаны методы органического синтеза, позволяющие получать эти соединения. Этот 25-летний всплеск активности исследований в области биогенеза, выделения и синтеза природных ацетиленов связывают с исследованиями групп Е.Джонса (E.H.R.Jones) (1911-2002) и Ф.Больмана (F.Bohlmann) (1921-1991) [19]. В то время как Джонс в Манчестере исследовал возможность использования ацетиленов в синтезе полиенов и витамина А, Д.Булок (J.D.Bullock) стал ассистентом (1951 г.) в том же самом учреждении и начал изучать полиацетиленовые вещества грибов. Первое идентифицированное соединение, о котором они оба сообщили, было производное жирной кислоты – агроцибин (Bu'Lock et al., 1954). Их авторству принадлежат и первые биосинтетические исследования полиацетиленов (Bu'Lock, Smalley, 1962). В 1955 году Е.Джонс отбыл в Оксфорд, чтобы возглавить там отдел химии, но продолжал участвовать в совместных программных исследованиях полиацетиленов, которые продолжались более 30 лет благодаря активной деятельности Д.Булока.

С первых лет работы в Оксфорде вплоть до 1989 г. В.Таллер (V.Thaller) совместно с Е.Джонсом участвовал в развитии методов синтеза интермедиатов полиацетиленов с использованием маркирования изотопами. Независимо от него Ф.Больман, начиная с 1953 г. в Брауншвейге, а затем в 1959 г. в Берлинском Техническом университете с его помощником Здеро (C.Zdero), исследовали полиацетилены из растений сем. астровых. Картотеки этих обширных исследований были использованы при создании доступной для поиска on-line базы данных, которая в настоящее время насчитывает более 6000 растений (главным образом представителей сем. астровых) и более 20 000 веществ, из которых более 1200 – полиацетилены [5].

Существует много обзоров, характеризующих начальный период изучения природных ацетиленов. Известная книга Ф.Больмана [8] кроме исторического аспекта интересна, особенно для начинающих исследователей, как труд, обобщивший существовавший на тот период опыт по методам выделения, идентификации, синтеза и хемотаксономии ацетиленовых природных веществ до 1972 года. Известны также работы по выявлению систематических отношений полиацетиленов в пределах отдельных семейств и триб растений [9-15]. Исследования полиацетиленовых жирных кислот, обнаруженных в маслах из семян растений, были обобщены в 1981 г. в обзоре Р.Бэдэми (R.Badami) и К.Пэтил (K.B.Patil) [4]. Новые структуры жирных кислот, их производных, методы синтеза и биотехнологические исследования до 1996-1997 гг. были также рассмотрены [23].



(E)-Дегидроматрикариа-эфир



Агроцибин

Рисунок 1 – Первые выделенные природные ацетиленовые соединения

В последние 25 лет произошли существенные изменения в объёме и направлении исследований природных ацетиленовых соединений. Существенный вклад в скрининг и изучение новых (в том числе и полацетиленовых) фармакологически активных веществ внес Национальный институт рака (США). Недавний обширный обзор по противораковой активности природных и синтетических ацетиленовых липидов дан в работе В. Дембицкого (V.Dembitsky) [16]. Один из последних обзоров по синтезу ацетиленов позволяет говорить о реальных перспективах разработки новых эффективных лекарственных препаратов на основе этого класса природных соединений [26].

Более 2000 полиацетиленов известны сегодня, из них более 1100 обнаружены в растениях сем. астровых. Революция в области молекулярной биологии позволила интенсивно изучить процессы биосинтеза этих соединений.

Насухова А.М., заочный аспирант, Дагестанский государственный университет. Область научных интересов: фитохимия.

Коновалов Дмитрий Алексеевич, доктор фармацевтических наук, профессор, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов: фитохимия. E-mail: konovalov_da@pochta.ru.