БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА РОДИОЛЫ ЯРКО-КРАСНОЙ И ИХ ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ

Ляшевская Н.В., Кузнецова О.В., Поткина Г.Г.
Горно-Алтайский государственный университет, г. Горно-Алтайск

Растительный мир Республики Алтай очень богат и многообразен. Среди этого многообразия есть уникальные лекарственные растения, которые широко используются в народной медицине, но в силу слабой изученности биохимического состава не нашли еще применения в официальной медицине. К таким растениям можно отнести родиолу ярко-красную (*Rhodiola coccinea*), называемую в народе красной щеткой, которая применяется в традиционной медицине:

- для стимуляции иммунитета в период затяжных болезней и продолжительном приеме антибиотиков;
- для профилактики женских болезней, таких как, мастопатия, миома матки, эрозия, киста, нерегулярные месячные циклы;
- при нарушении работы сердца;
- при анемии и лейкозах;
- при опухолях различной этимологии;
- при эндокринных нарушениях: зоб, заболевания лимфоузлов, надпочечников;
- как тонизирующее средство [1-2].

Исследования проводились в двух направлениях:

1. Выделение и идентификация индивидуальных фенольных соединений;
2. Химическая модификация некоторых выделенных соединений.

По первому направлению были проведены следующие исследования:

1. Определение флавоноидов в растительном сырье. Проведенные качественные реакции показали, что в красной щетке содержатся соединения, относящиеся к классам флавонов, флавонолов, флаванонов, а также антоцианов и простые фенолы [3].
2. Выделение и идентификация индивидуальных флавоноидов методами бумажной хроматографии и электронной спектроскопии. Сумму выделенных флавоноидов подвергали хроматографированию в системе растворителей н-бутанол-уксусная кислота-вода (4:1:5) восходящим способом с использованием в качестве свидетелей кверцетина и рутина. На хроматограмме проявилось одно пятно, с коэффициентом распределения (R_f) 0,77, а в электронном спектре выделенного вещества обнаружили 3 полосы поглощения с λ_{MAX} =255,264 и 370 нм. Это соединение было идентифицировано как кверцетин (табл. 1).

Таблица 1

Значения Rf и MAX полос поглощения флавоноидов родиолы ярко-красной

Лекарственное растение	Система растворителей, Rf				MAX электронных спектров поглощения в УФ области, нм (индивидуальные флавоноиды)	
	н-бутанол - уксусная кислота - вода (4:1:5)		бензол - метанол (8:2)			
	Экспер. данные	Литер. данные	Экспер. данные	Литер. данные	Экспер. данные	Литер. данные
Родиола ярко-красная (красная щетка)	0.77	Кверцетин 0,77	0.36	Кверцетин 0.36	255 нм, 264 нм, 370 нм	Кверцетин УФ(MeOH): 255 нм, 264 нм, 370 нм
			0.23	Гиперозид 0.23	259 нм, 360 нм	Гнперозид УФ (EtOH) 259 нм, 360 нм

Хроматографическое разделение суммы флавоноидов было проведено во второй системе растворителей: бензол-метанол (8:2). На хроматограмме появилось 2 пятна, R_f для которых составили 0.23 и 0.36. В электронном спектре 1-ого соединения обнаруживаются две полосы поглощения с λ_{MAX} =259 и 360 нм и это соединение было идентифицировано как гиперозид (гиперин, кверцетин-3-галактозид). В УФ-спектре второго соединения имеются

Номер пятна	Значение Rf		MAX электронных спектров поглощения в УФ области, нм	
	Эксперим. данные	Литерат. данные	Эксперим. данные	Литерат. данные
1.	0.40	Розавин	252 нм	Розавин
		0.40		252 нм
2.	0.42	Салидрозид	278 нм	Салидрозид
		0.42		278 нм
3.	0.38	-	230 нм,	Скополетин
			255 нм,	230 нм,
			300 нм,	255 нм,
			355 нм	300 нм, 355 им

максимумы поглощения в области 255, 264 и 370 нм. Это соединение было идентифицировано как кверцетин [4], (табл. 1).

Было проведено качественное определение и выделение гликозидов: фенилпропаноида розавина и фенолэтаноида салидрозида (рис. 1).

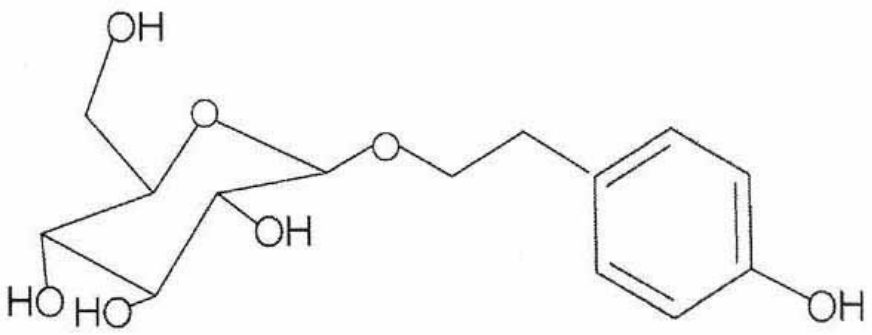


Рис. 1. Формула салидрозида

Определение данных соединений проводилось по фармакопейной методике методом ТСХ на силуфоловых пластинках восходящим способом в системе растворителей хлороформ-метиловый спирт-вода (26:14:3). На хроматограмме обнаружилось три пятна, которые исчерпывающе снимались с пластинки и подвергались элюированию в подходящем растворителе. С помощью расчета коэффициентов распределения и метода электронной спектроскопии все три соединения были идентифицированы как салидрозид, розавин и кумарин-скополетин [2, 5], (табл. 2).

Таблица 2

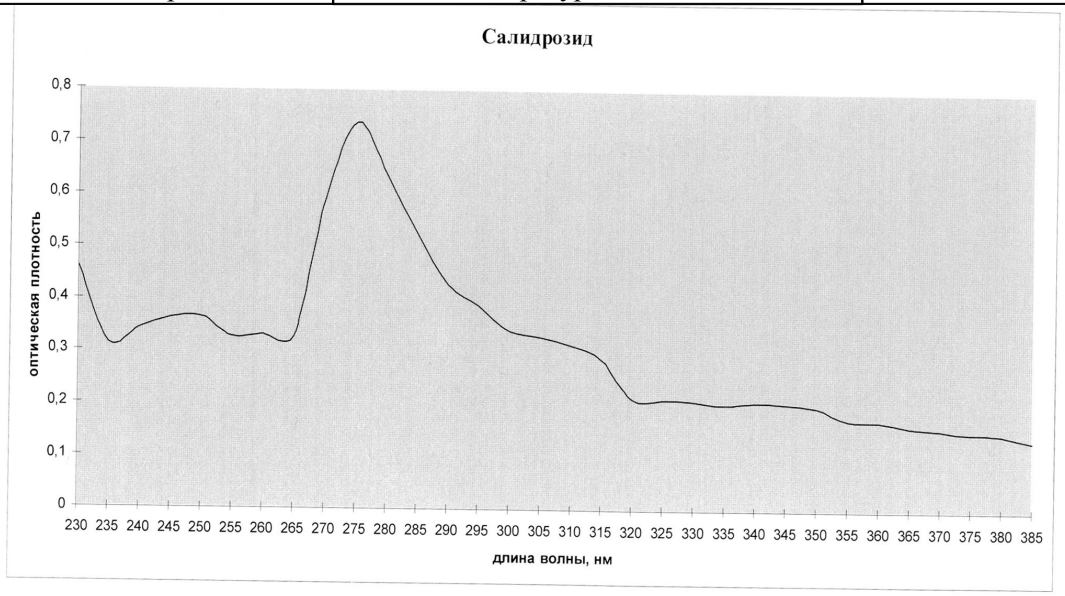
Значения Rf и MAX полос поглощения некоторых гликозидов родиолы ярко-красной

Определение количественного содержания гликозидов в красной щетке показало преобладающее содержание салидрозида, которое практически не уступает родиоле розовой (табл. 3). Это стало одной из причин выбора салидрозида в качестве объекта химической модификации. Поэтому салидрозид исследовали более детально. Для него были сняты УФ- и ИК-спектры, которые подтвердили структуру данного соединения (рис. 2-3; табл. 4).

Таблица 3

Количественное содержание салидрозида родиолы ярко-красной

Растение	Место сбора	Содержание салидрозида
Родиола ярко-красная (красная щетка)	Кош-Агач, Т. 53	1.8 ±0.24
	Кош-Агач, Т. 52	1.6 ± 0.13
	Мендур Соккон, У- Канский район	1.5 ± 0.12
Родиола розовая	Литературные данные	0.5-2.1



MAX: 278 нм

Рис. 2. УФ-спектр салидрозида в метаноле

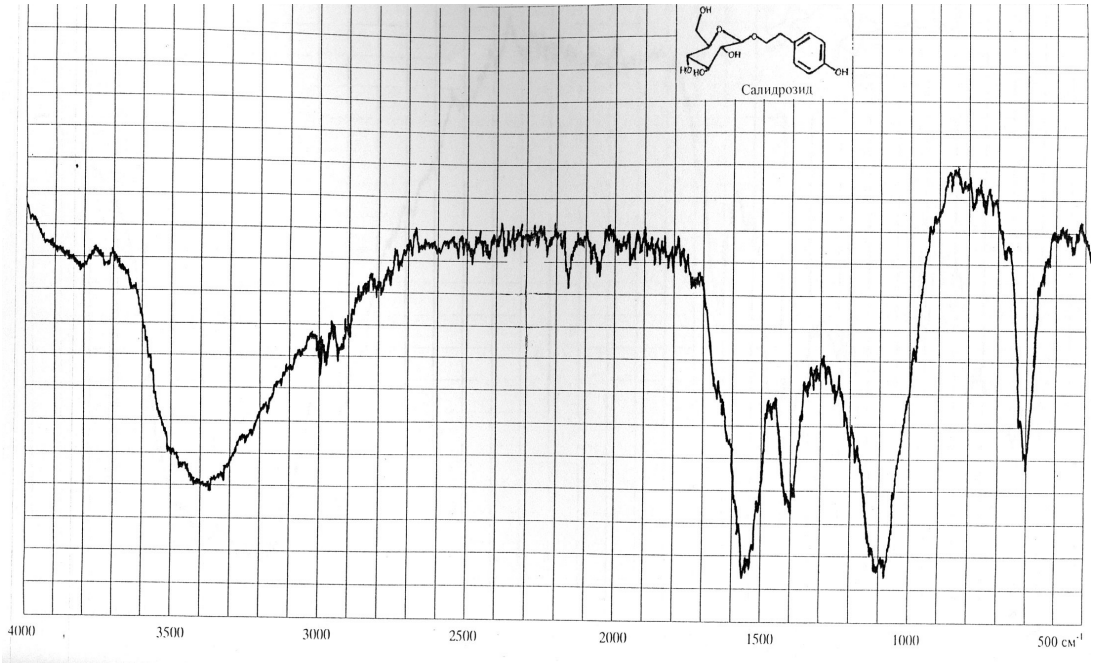


Рис. 3. ИК-спектр салидрозида в KBr

Таблица 4

Характеристические частоты поглощения салидрозида в ИК-области

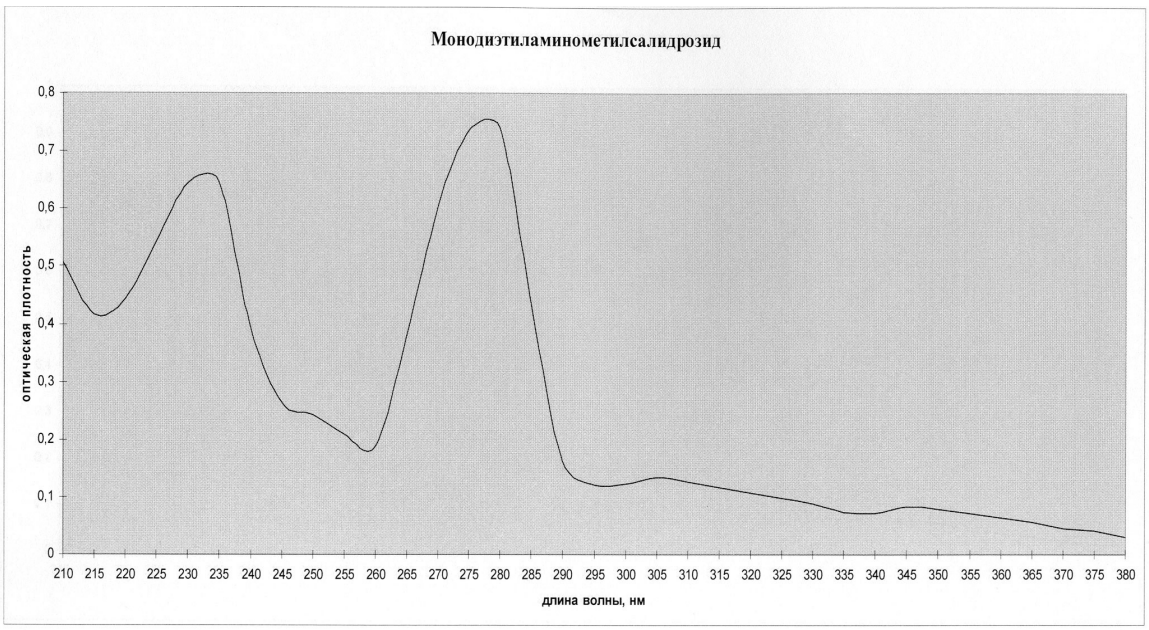
Частота (ν), $см^{-1}$		Функциональные группы
Литературные данные	Экспериментальные данные	
3400 — 3300 $см^{-1}$	3400-3300 $см^{-1}$	ОН — группы, ассоциированные межмолекулярными связями. Уширение полосы поглощения ОН — групп объясняется образованием межмолекулярных водородных связей.
3000 — 2900 $см^{-1}$ 2926 — 2853 $см^{-1}$	3000 - 2900 $см^{-1}$ 2926 - 2853 $см^{-1}$	Валентные колебания C_{sp3} – Н алкана (может перекрываться полосой поглощения ОН — групп).
1550 $см^{-1}$ 16ОО—15ОО $см^{-1}$ 145О $см^{-1}$	1550 $см^{-1}$ 1600 – 1500 $см^{-1}$ 1450 $см^{-1}$	Сопряженные ароматические системы. Валентные колебания С=С ароматическ.
1500 — 1020 $см^{-1}$	1500 – 1020 $см^{-1}$	Пиранозные циклы. Ал и циклические CH_2- группы
900 $см^{-1}$	900 $см^{-1}$	Деформационные колебания С – Н связей
600 $см^{-1}$	600 $см^{-1}$	Колебания пиранозных циклов

Химическая модификация природных биологически активных соединений одно из наиболее перспективных направлений медицинской химии. Химическая модификация соединений, в частности введение кислород- и азотсодержащих функций в молекулу, часто существенно усиливает их физиологическую активность, а иногда и придает им новые физиологические свойства.

Модификация салидрозида проводилась по реакции Манниха - это один из методов получения N- замещенных аминометильных производных различных соединений. Имеются данные, что соединения, модифицированные по реакции Манниха, проявляют активность при стимуляции ЦНС, дыхательных путей, противоаллергическую активность, цитотоксические свойства [6]. Поэтому работа по синтезу аминопроизводных имеет большое значение, так как соединения могут приобретать противоопухолевую активность.

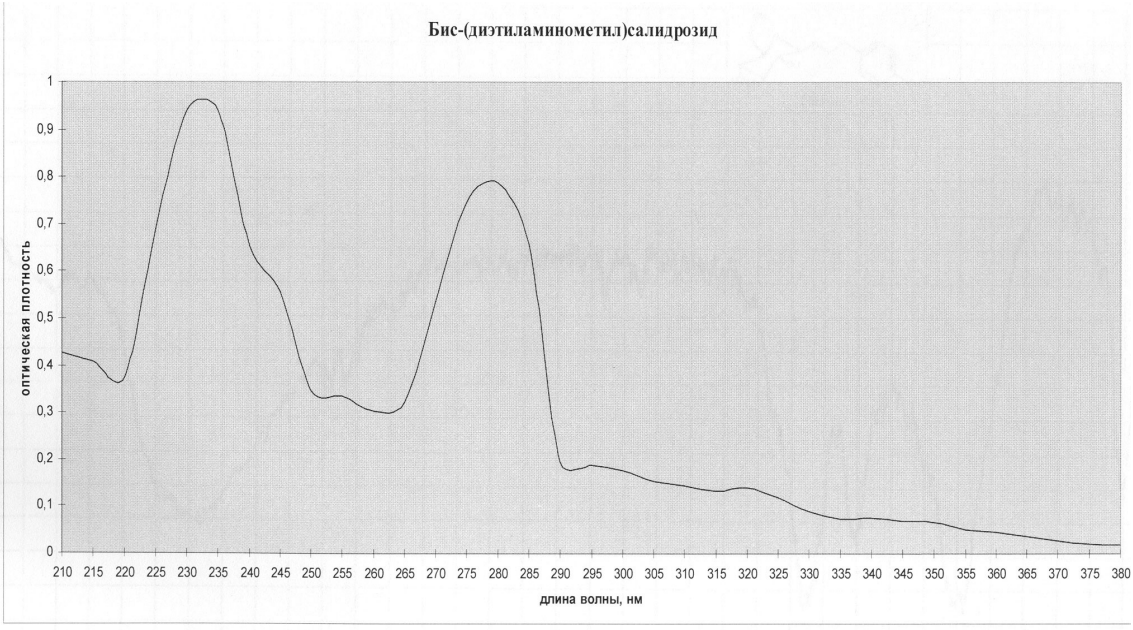
Выбор салидрозида для химической модификации не случаен еще по одной причине. К факторам образования злокачественных опухолей относят избыточное количество в организме свободных радикалов. Способность нейтрализовывать свободные радикалы и тем самым уменьшать их повреждающее действие по отношению к биомакромолекулам является важным свойством аминофенолов. Салидрозид, относящийся к группе фенолов, является прекрасным адаптогеном, благотворно влияющим на многие органы и системы организма. Было выдвинуто предположение, что введение аминоалкильной группировки в молекулу салидрозида должно привести к образованию соединения с цитотоксическим эффектом.

Аминометилирование проводилось диэтиламином, по методике предложенной для системы дигидрокверцетина [7]. В зависимости от соотношения используемых реагентов были получены моно-и бис(аминометил) производные салидрозида.



MAX: 233 нм, 280 нм

Рис. 4. УФ-спектр монодиэтиламинометилсалидрозида в метаноле



MAX: 233 нм, 280 нм

Рис. 5. УФ-спектр бис-(диэтиламинометил)салидрозида в метаноле

Электронные спектры поглощения для моно (диэтиламинометил)салидрозида (рис. 4) и бис- (диэтиламинометил) салидрозида (рис. 5) показали, что максимумы поглощения находятся в области 233 и 280 нм. Анализ электронных спектров исходного салидрозида и продуктов его химической модификации позволили высказать предположение, что диэтиламинометильная группа дает полосу поглощения λ_{MAX} =233 нм, смещение же полосы поглощения салидрозида в батохромную область (280 нм) связано с введением в структуру этого соединения новой функциональной группировки. Бис- (диэтиламинометил)салидрозид имеет две таких группы, поэтому полоса поглощения в области 233 нм более интенсивная.

Для вышеназванных продуктов модификации салидрозида были сняты ИК-спектры, которые представлены на рис. 6-7. Для дальнейшего подтверждения структуры, полученные соединения переданы в институт органической химии СО РАН. Предполагается исследования этих соединений на противоопухолевую активность на лабораторных

животных в фармакологической лаборатории НИОХ СО РАН.

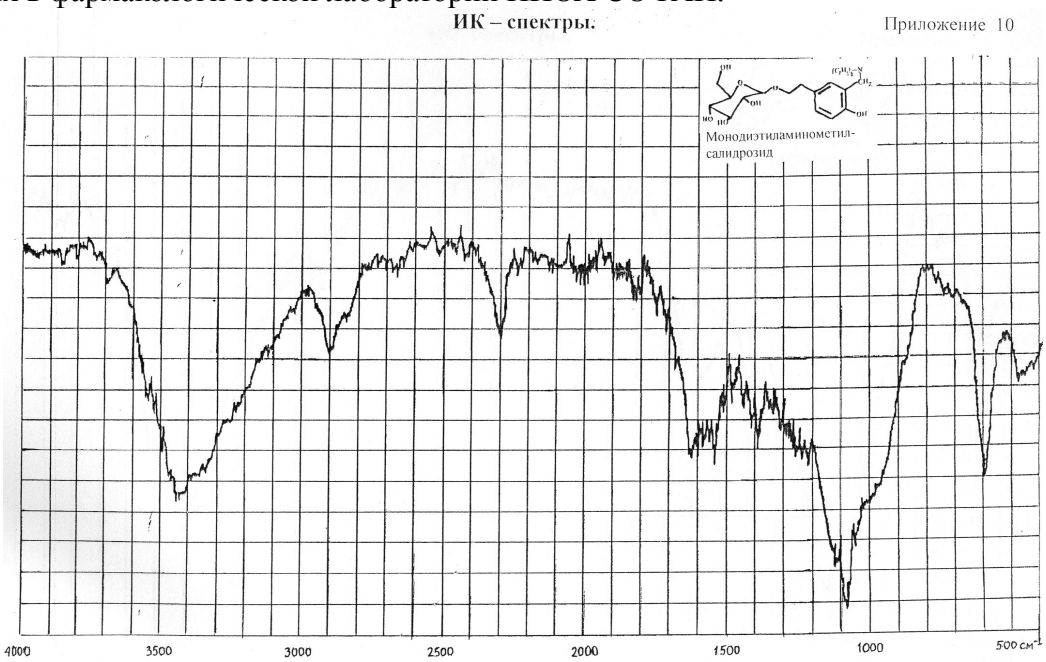


Рис. 6. ИК-спектр монодиэтиламинометилсалидрозида в KBr

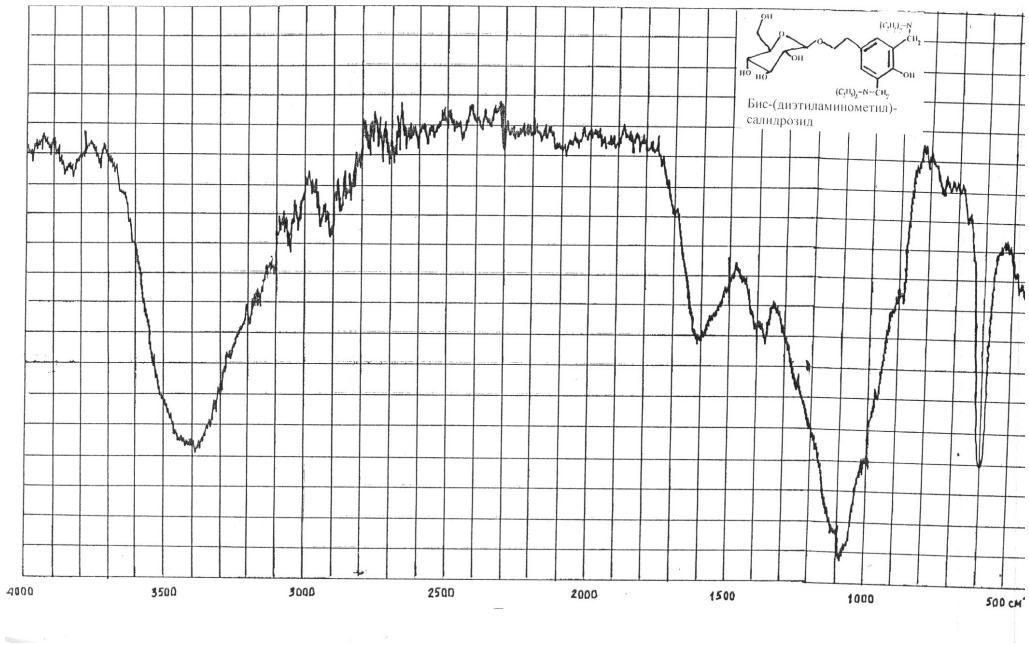


Рис. 7. ИК-спектр бис-(диэтиламинометил)салидрозида в KBr

Литература

1. Ишмуратова М.М. О фармокологических и экологических свойствах видов рода Rhodiola,определяемых их химическим составом // Вестник Башкирского ун-та. 2001, № 2. - С. 74-76.
2. Куркин В.А. Фенилпропаноиды лекарственных растений, распространение, классификация, структурный анализ, биологическая активность. // Химия природных соединений. 2003, № 2. - С. 87.
3. Химический анализ лекарственных растений. / Под ред. Гринкевич Н.И. – М.: Высшая школа.1983. - С. 82-93.
4. Георгиевский В.П., Кемертелидзе Э.П. Физико-химические методы анализа некоторых БАВ растительного происхождения. - Тбилиси: Мецниереба, 1976, - 320 с.
5. Маликов В.М., Саидходжаев А.И. Кумарины. Растения, структура, свойства // Химия природных соединений. - 1998 № 2. - С. 250.

6. Краснова В.А. и др. Дигидрокверцетин в реакции моноалкиламинометилирования // Новые лекарственные средства: успехи и перспективы. - Уфа: Гилем, 2005. - С. 39.
7. Кухарева Т.С. и др. Электрофильное замещение в системе дигидрокверцетина. Аминометилирование // Журн. орган. химии. - 2004. Т.40. Вып. 8. - С. 1237.