

Тема 10. Терпеноїди. Іридоїди. Гіркоти. Загальна характеристика ЛР і сировина, які містять іридоїди і гіркоти. Тирлич жовтий, бобівник трилистий, золототисячник зонтичний і гарний, кульбаба лікарська, калина звичайна, хміль.

ІЗОПРЕНОЇДИ

Ізопреноїди – поширена група природних сполук з регулярною будовою вуглецевого скелета, які містять ізопентанові ланки (насичені або ненасичені C₅-одиниці).

Вивчення терпеноїдів тісно пов'язане з дослідженням ефірних олій. В XIX ст. було встановлено, що леткі фракції ефірних олій складаються з ряду вуглеводнів, які побудовані з двох ізопренових молекул (C₅H₈)_n. Ці сполуки отримали назву терпени.

Термін «терпен» має походження від французького «*terebinthine*» або німецького «*terpentin*» – назви скипидару, основна маса якого представлена вуглеводнями подібного складу. У зв'язку з наступним відкриттям похідних терпенів, що містять кисень (спиртів, альдегідів, кетонів та ін.), слово «терпен», яке спочатку означало «вуглеводень», втратило своє значення та було замінено на більш загальний термін «терпеноїд» (ізопреноїд).

Внаслідок реакцій окислення, циклізації, відщеплення або вилучення радикалів тощо можуть утворюватися молекули, в яких кількість атомів вуглецю не є кратною п'яти, наприклад іридоїди або стероїди.

У природі також існують змішані терпеноїди, в яких ізопреноїдний ланцюг є складовою частиною молекули. У першу чергу це похідні пуринів, які існують у вільному стані та у вигляді РНК.

Біосинтез. Ізопреноїди утворюються в живих організмах з оцтової кислоти (ацетил-CoA) через проміжну мевалонову кислоту.

У 1887 р. Валлах запропонував основне «ізопренове правило». Його вдосконалив Ружичка, який назвав попередника всіх терпенів «активним ізопреном». Структура речовини, яка відповідає ізопентеніліпірофосфату (ШП), була досліджена Піненом. У 1956 р. Фолкерс довів, що попередником ШП є мевалонінова кислота.

Певний внесок у вивчення біосинтезу і будови терпеноїдів зробили Б. Н. Рutowський, Г. В. Пігулевський, М. І. Горяєв. Таким чином, дослідження зарубіжних та вітчизняних вчених дозволили встановити основні ланки біосинтезу терпенів.

Ізопентеніліпірофосфат перетворюється на всі відомі природні терпени та їх похідні – терпеноїди.

Розгалужений кінець ізопренової одиниці розглядають як «голову», а нерозгалужений – як «хвіст». Приєднання «голова до хвоста» є найбільш поширеним, але при утворенні тритерпенів (C₃₀) та тетратерпенів (C₄₀) димеризація іде за типом «хвіст до хвоста».

Поширення та біологічні функції в рослинах. Терпеноїди широко розповсюджені серед рослинних біологічно активних речовин. Відомо понад 10 тис. сполук з різних класів терпенів. Вони розглядаються як вторинні метаболіти, значна кількість яких синтезується в рослинах. Деякі представники терпенів мають високу фізіологічну активність, наприклад фітогормональну (стероїди, цитокініни, гібереліни, ксантотоксини та ін.), але досі невідомо, чому

в рослинах утворюється безліч споріднених їм непотрібних у метаболізмі речовин.

Єдиний вільний гемітерпен, що дуже поширений це ізопрен, але кількість його в рослинах надто мала. Часто з сировини ізолюють гемітерпени, які зв'язані з нетерпеноїдними компонентами у вигляді змішаних терпеноїдів.

Гемі-, моно- та сесквітерпеноїди входять до складу ефірних олій і алкалоїдів. Похідними монотерпеноїдів є також іридоїди (псевдоіндикани), до яких відноситься багато гірких глікозидів (*Ataga*); валепотріати з валеріани; монотерпенові алкалоїди тощо.

За структурою ароматичні гіркоти – це головним чином сесквітерпенові лактони. Серед них відомі алкалоїди та фітогормони, наприклад абсцизова кислота. Моно- і сесквітерпенам приписують алопатичну роль (алопатія — шкідлива дія однієї рослини на іншу).

Дитерпеноїди представлені похідними вуглеводнів, смоляних кислот, смоляних спиртів. Останні є компонентами смол та бальзамів. Важливим представником смоляних кислот є абієтинова кислота, що входить до нелеткої фракції живиці (каніфоль). До дитерпеноїдів належать також гібереліни, солодка речовина стевіол, високомолекулярний аліфатичний спирт фітол, який представляє терпенову частину таких сполук як хлорофіл та вітамін К (філохінон). Дитерпенову структуру мають алкалоїди рослин родів аконіт та дельфініум.

Сестеротерпеноїди – це нова група терпеноїдів. Відомо шість структурних типів групи офіоболану та велика кількість похідних, у тому числі багато окислених форм.

Дуже поширені в рослинному світі тритерпеноїди, попередником яких є сквален. До тритерпеноїдів належать сапогеніни та недавно відкриті тритерпенові алкалоїди.

Важливу групу ізопреноїдів становлять стероїди: стероли, стероїдні сапогеніни, кардіотонічні глікозиди, стероїдні гормони, екдистероїди, стероїдні алкалоїди та ін. Стероли локалізуються в клітинних мембранах рослин і виконують роль подібну до холестеролу в мембранах тваринних клітин. Функція бічних алкільних ланцюгів в стеролах, що містяться в рослинних мембранах, досі невідома. Існує теорія, що стероли стабілізують мембрани і контролюють їх проникність. Нема підтвердження й того, що ендогенні стероли виконують в рослинах гормональну функцію.

Тетратерпеноїди у природі представлені рослинними пігментами – каротиноїдами як циклічної, так і нециклічної будови. Вони беруть участь в утворенні світлочутливих сполук, які сприяють поглинанню світла при фотосинтезі. Крім того, каротиноїди захищають клітини від фотодинамічних ушкоджень.

Деякі змішані терпени відіграють ключову роль в обміні речовин в рослинах. Якщо хлорофіл позбавити бічного ланцюга, який є залишком ізопреноїдного спирту фітолу, то він втрачає активність. Змішаний ліпоїд убіхінон має бензохінонове ядро з довгим бічним ізопреноїдним ланцюгом. Він бере участь у процесі дихання (окисленні складних молекул і транспорті протонів).

Політерпеноїди (поліпреноли) – лінійні полімери. До них відноситься гутаперча, що містить приблизно 100 C5-одиниць, і каучук, який має ланцюг з 500-5000 ізопренових залишків. Каучук і гутаперча відрізняються за конфігурацією подвійних зв'язків.

Перший має *цис*-, а другий — транс-конфігурацію, що і зумовлює їх фізико-хімічні властивості. Каучук при кімнатній температурі еластичний, а гута — пластична. Поліпреноли накопичуються переважно в тропічних рослинах, а також містяться в молочному соку інжиру (*Ficus carica*). евкомії (*Eucommia ulmoides*), молочаю (*Euphorbia spp.*) та ін.

ІРИДОЇДИ

Іридоїди — група монотерпенових сполук рослинного походження, що містять у своїй структурі частково гідровану циклопентанпіраиову систему.

Назва «іридоїди» була запропонована Бріггсом у 1963 р. замість розпливчастих понять «псевдо індикани», «кислоточутливі глікозиди», «аукубінові глікозиди». У назві відображена структурна та біогенна спорідненість аглікону іридоїдних глікозидів з іридодіалем – речовиною, яка вперше була виділена з мурах.

Іридоїдні глікозиди після дії на них мінеральних кислот утворюють забарвлені сині або синьо-фіолетові розчини з наступним випаданням фіолетово-чорного осаду. За результатом кольорових реакцій ці глікозиди назвали псевдоіндиканами.

У рослинах іридоїди частіше зустрічаються у вигляді глікозидів, іноді – у вільному стані. Сахарна частина глікозидів представлена глюкозою, ксилозою, рамнозою, галактозою. Іридоїди легко окислюються киснем повітря.

Псевдоіндикани є леткими компонентами ефірних олій, складають неамінну частину комплексних індольних алкалоїдів.

Класифікація

Іридоїдні сполуки поділяють на чотири основні групи:

- циклопентанові іридоїди;
- секоіридоїди;
- іридоїди род. валеріанових— валепотріати;
- комплексні іридоїд-алкалоїди.

Відомі в рослинах димерні іридоїди.

Циклопентанові іридоїди. За кількістю вуглецевих атомів скелета аглікону іридоїдні глікозиди поділяють на:

Аукубін (*ауубозид*) поширений у рослинному світі і згайдений у рослин близько 90 родів з родин *Scrophulariaceae* (*Euphrasia, Veronica, Verbascium* та ін.), *Plantaginaceae* тощо. Глікозид має бактеріостатичні, протизапальні та спазмолітичні властивості, є дані, що він діє як антидот на токсини грибів з роду *Amonita spp.*

Гарпагід – глікозид з епоксидним містком і ефірним зв'язком, який виявляє сечогінну дію. Містяться ці сполуки у рослинах з родів *Plantago, Verbascium*.

Логанін – глікозид з гірким смаком, вперше виділений з насіння *Strychnos nux vomica, Loganiaceae*. Пізніше ідентифікований в інших рослинах (*Menyanthes, Verbena*). Є важливою сполукою у біосинтезі індольних алкалоїдів, виявляє протизапальну дію.

Асперулозид — глікозид з подвійним зв'язком. Поширений у родині *Rubiaceae* (*Asperula*, *Rubia*, *Galium*), *Ericaceae* (*Vaccinium*). Внаслідок ферментативного гідролізу утворюється аглікон, який викликає почорніння зібраного листа.

Неглікозидним іридоїдним лактоном C10-типу є лоліолід, який виділений з багатьох рослин, зокрема з видів *Arnica*, *Plantago*, *Digitalis*, *Lolium*, *Menthanthes trifoliata*. Сполука у фармакологічному експерименті виявила цитотоксичну дію.

C14-тип іридоїдних глікозидів має в агліконовій частині на чотири вуглецевих атоми більше, ніж монотерпени, але наявність в їх структурі тетрагідроциклопентанпіранової системи і біогенетична спорідненість з іридоїдами дають змогу віднести ці речовини до іридоїдів. До підгрупи належать, наприклад, плюмерицин і плюмерид.

Секоіридоїди. У секоіридоїдів на відміну від іридоїдів відсутній зв'язок між C-7 і C-8 положеннями; вони майже не розчиняються у воді. Секоіридоїди поділяють на три групи:

прості іридоїди *типу секологаніну*

секоіридоїди *групи олеуропеїну*

Секоіридоїди *групи генціонікросиду* поширені в рослинах родин *Gentianaceae*, *Menyanthaceae*, *Loganiaceae*, *Aprocynaceae*, *Caprifoliaceae*, *Oleaceae*.

Іридоїди родини *Valerianaceae* – валепотріати. Іридоїдні сполуки, що виділені з рослин родини валеріанові, містять п'ять або шість гідроксильних груп в іридоїдному скелеті, дві з яких утворюють епоксид (циклічний ефір), а інші етерифіковані. **Внаслідок** цього сполуки отримали назву валепотріати.

У залежності від ступеня насичення зв'язку у C-5 валепотріати поділяють на дві групи: валтрати та дигідровалтрати.

Валепотріати – нестійкі сполуки. Під час сушіння сировини внаслідок дії ензимів проходить перетворення валепотріатів в балдриналь і гомобалдриналь, при цьому виділяються вільні кислоти (ізовалеріанова та її аналоги) і сировина набуває характерного валеріанового запаху.

Біосинтез

Існує ряд думок з питання біосинтезу іридоїдів у рослинах.

Попередником іридоїдних сполук є мевалонова кислота, з якої в процесі біосинтезу утворюється геранілпірофосфат, а з його проміжного продукту формується іридоїдний скелет.

Поширення

Іридоїдні сполуки найбільш поширені в рослинах родин *Gentianaceae*, *Menyanthaceae*, *Loganiaceae* (секоіридоїди), *Oleaceae*, *Verbenaceae*, *Plantaginaceae*, *Scrophulariaceae* (тип аукубіну), *Lamiaceae*, *Valerianaceae* (тип гарпагіду, валепотріати). На цей час виділено понад 250 індивідуальних речовин. Секоіридоїди групи олеуропеїну характерні для родини маслинових. Комплексні іридоїд-алкалоїди виявлені в рослинах родин *Rubiaceae* та *Aprocynaceae*.

Виділення і дослідження

Вміст іридоїдів у деяких рослинах становить близько 1%. Виділення іридоїдних глікозидів з рослинної сировини ускладнене через їхню чутливість

до ферментів, кислот, а у випадку ацильованих глікозидів також і до лугів. Це обмежує використання відомих методів для їх екстракції.

Виділення іридоїдів проводять водою, водно-спиртовими розчинами, 25 % водним розчином хлориду натрію. Очищають витяжку від ліпофільних речовин екстракцією розчинниками, що не змішуються з водою, а від супутніх фенольних сполук — фільтруванням через шар нейтрального оксиду алюмінію. Домішки сахарів відмивають водою після адсорбції іридоїдних глікозидів на активованому вугіллі. Десорбцію сполук здійснюють водно-спиртовими сумішами, які потім випарюють при зниженому тиску в нейтральному середовищі.

Поділ очищених фракцій на окремі глікозиди проводять хроматографією на колонках з поліамідним сорбентом, силікагелем, целюлозою, препаративною тонкошаровою хроматографією, препаративною рідинною хроматографією високого тиску.

Належність сполук до класу іридоїдів можна визначити реакцією Трим-Хілла (суміш оцтової, концентрованої хлороводневої кислот і 0,2 % водного розчину сульфату міді 20:1:2), при цьому розчин набуває синього кольору, а потім випадає фіолетово-чорний осад.

Біологічна активність

Носієм біологічної активності є аглікон. Як правило, агліконова частина переважає за своєю активністю глікозид.

Секоіридоїди типу генціопікросиду підвищують апетит, стимулюють травлення, посилюють секрецію шлункового соку. Завдяки гіркоту смаку вони подразнюють рецептори язика і рефлекторно діють на органи травлення.

У медицині знайшли застосування гіркі речовини рослин родів тирлич, бобівник, золототисячник. За хімічною структурою гіркоти (*Amaga*) походять з різних класів природних речовин.

Виявлено жовчогінну активність таких іридоїдів як:

- аукубін,
- гарпагід,
- ацетилгарпагід,
- аюгол.

З рослин роду чистець (*Stachys spp., Lamiaceae*) запропоновано субстанцію, що є сумішшю гарпагіду, ацетилгарпагіду і аюголу, для лікування захворювань печінки, жовчних шляхів. Для багатьох іридоїдів х-арактерна послаблююча активність. Валепотріати валеріани діють седативно.

Для більшості іридоїдних сполук характерна антибіотична та протимікробна активність по відношенню до грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів. Високу протимікробну активність виявляють аукубін та його аглікон — аукубігенін, непетолактон, геніпова кислота; антилейкемічну — плюмерицин, плюмерід, адамантин; канцеролітичний ефект справляють компоненти кореня валеріани — валтрат та дигідровалтрат.

Гарпагід має протизапальні й анальгетичні властивості. Каталпол і каталпозид підвищують діурез, аукубін стимулює виділення сечової кислоти із нирок. Вербеналін за активністю схожий до ерготаміну.

Одонтозид і аукубін підвищують опір організму до стресу і фізичну працездатність.

Таким чином, завдяки широкому спектру біологічної активності іридоїдні глікозиди є перспективним класом природних сполук для створення нових лікарських препаратів.

ЛІКАРСЬКІ РОСЛИНИ ТА СИРОВИНА, ЯКІ МІСТЯТЬ ІРИДОЇДИ КОРЕНІ ТИРЛИЧУ — *RADICES GENTIANAE*

Тирлич жовтий – *Gentidna lutea L.*, род. тирличеві – *Gentianaceae*

Рослина багаторічна трав'яниста, з коренями завдовжки 15, завширшки 1-4 см. Поверхня кореня має повздовжні, кореневища – поперечні зморшки. На зламі добре видно жовту деревину і темну кору. Стебло прямостояче, заввишки 60-120 см. Листки супротивні, еліптичні або широкоеліптичні, цілокраї, завдовжки до 30 і завширшки до 15 см, з п'ятьма– сімома поздовжніми жилками. Нижні листки короткочерешкові, верхні – сидячі, напівстеблообгортні. Квітки правильні, двостатеві, на довгих квітконіжках, зібрані в пазушні напівзонтики по 3-11 квіток, чашечка плівчата, брунатно-жовта, двох– п'ятизубчаста, з одного боку майже до основи надрізана; віночок колесоподібний, глибокороздільний, завдовжки 6-7 см, жовтий. Плід – видовжена коробочка.

Поширення. Тирлич – рідкісна рослина, яка зникає. Зустрічається в Карпатах. Занесена до Червоної книги України. Проводиться робота щодо введення його в культуру.

Заготівля. Корені заготовляють рано навесні або восени. Викопають рослини, що досягли чотирьох років (на плантаціях корінь тирличу заготовляють на п'ятий-шостий рік росту). Сировину очищають від црунту, відділяють стебло, миють у холодній воді, ріжуть на шматки, при необхідності розщеплюють уздовж, сушать на сонці або в сушарках при температурі 50-60 °С, дуже швидко, щоб уникнути ферментації, при якій гіркі глікозиди інактивуються.

Хімічний склад сировини. Корені тирличу містять секоіридоїди – генціопікрозид, його глікозиди та ізомери — генціопікрин (2,5 %), амарогентин; ксантони – генцізин, ізогенцізин; алкалоїди – генціанін, дисахарид генціабіозу, жирну олію, смолисті і пектинові речовини, аскорбінову кислоту. Корені не накопичують крохмаль, запасують специфічний трисахарид генціанозу (понад 5%), інші олігосахариди.

Біологічна дія та застосування. Відвар коренів покращує травлення, збуджує апетит, виявляє жовчогінний ефект, протизапальну і антисептичну активність.

У гомеопатії використовується свіже коріння при відсутності апетиту, зниженні травної функції.

ЛИСТКИ БОБІВНИКА ТРИЛИСТОГО — *FOLIA MENYANTHIDIS*

**Бобівник трилистий (трилистник водяний) — *Menyanthes trifoliata L.*,
род. бобівникові — *Menyanthaceae***

Рослина багаторічна трав'яниста, з довгим повзучим кореневищем, яке в кінці підіймається. Листки чергові, трійчасті, черешок листка завдовжки до 30 см. Окремі листочки короткочерешкові, еліптичні або видовжені оберненояйцеподібні, завдовжки 5-8 і завширшки 3-5 см, цілокраї або злегка з нерівним краєм. Квітконос без листків, заввишки 15-35 см. Квітки зібрані в компактне гроно. П'ять чашолистків зрослися до середини. Віночок блідо-рожевого кольору, лійкоподібний. Плід — округла яйцевидна коробочка, що розкривається у вигляді двох стулок, завдовжки 7-8 см.

Поширення. Росте на сирих заболочених місцях, торф'яних болотах, по берегах річок та озер на всій території України, в європейській частині Росії, на Далекому Сході, в Білорусі, країнах Балтії

Заготівля. Листки заготовляють під час та після цвітіння рослини. МОЛОДІ та верхівкові листки заготівлі не підлягають, оскільки чорніють під час сушіння. Зібрані листки на декілька годин розкладають на протязі, потім викладають пухким шаром і швидко сушать на горіщі, під наметом або в сушарках при температурі 40-50 °С.

Хімічний склад сировини. Листки бобівника трилистого містять іридоїди та секоіридоїди — логанін (до 10 %), сверозид, фоламентин, ментіафолін, флавоноїди (рутин, трифолін), дубильні речовини (понад 7 %), монотерпенові алкалоїди, йод.

Біологічна дія та застосування. У вигляді настою збуджує апетит, покращує травлення, посилює перистальтику шлунка і кишечника, виявляє жовчогінну, протизапальну і послаблюючу дію.

Входить до складу *седативного збору*.

У гомеопатії використовується вся свіжа рослина, зібрана на початку цвітіння, при головному болі, пов'язаному з пониженням кров'яного тиску або підвищенням внутрішньочерепного тиску, коли є відчуття тиску в потилиці та льодяного холоду у руках і ногах.

КОРА КАЛИНИ – *CORTEX VIBURNI*

Калина звичайна – *Viburnum opulus L.*, род. жимолостеві – *Caprifoliaceae*

Калина об'якновенная; назва походить від *viere* – вити, плести; *opulus* – давньолатинська назва одного з видів клена через схожість з його листками.

Рослина. Гіллястий кущ або невелике (заввишки 2-4 м) дерево. Молоді пагони, вкриті зеленкувато-сірою або жовто-бурою, голою, гладенькою, місцями з великими сочевичками корою, товщина якої близько 2 мм.

Листки супротивні, широкояйцевидні, трьох – п'ятилопатеві, з яйцевидними вищерблено зубчастими гострими лопатями, зверху голі, зісподу – бархатистоопушені, завдовжки 5-10, завширшки 5-8 см; черешки листків з

булавчастими залозками біля основи листкової пластинки і з сидячими тарілчастими залозками на її верхівці. Квітки білі, вонтикоподібних волотях; віночок зрослопелюстковий, п'ятироздільний. Крайові квітки суцвіття неплідні, з коротким порівняно великим пласким віночком, з неоднаковими лопатями; віночок внутрішніх, плідних, квіток правильний, короткодзвоникovidний. Плоди — кулясті, сплюснуті з обох боків, блискучі кістянки діаметром 8-12 мм, з малопомітним залишком стовпчика і чашолистків; у м'якоті плода знаходиться одна пласка серцеподібна округла кісточка; колір плодів жовтогарячо-червоний або темно-червоний, колір кісточок — світло-бурий. Цвіте у травні-червні. Плоди досягають у серпні-вересні.

Поширення. Калина звичайна росте по всій території України в лісах, між чагарниками та по берегах річок. Широко вирощують її на присадибних ділянках.

Заготівля. Кору стовбурів та гілок збирають навесні, під час руху соку, до розпускання бруньок, коли вона легко відділяється від деревини. На стовбурі та гілках гострим ножом роблять напівкільцеві надрізи на відстані 20–25 см один від одного та два повздовжніх надрізи. Не слід робити кільцевих надрізів — це може призвести до загибелі рослини. Зібрану кору підв'ялюють на повітрі, потім висушують у сушарці при температурі 50-60 °С або під наметом на відкритому повітрі. При сушінні сировину час від часу перегортають та слідкують, за тим, щоб частини кори не вкладались одна в одну, інакше сировина пліснявітиме та загниватиме.

Сушіння вважається закінченим, коли сировина при згинанні легко, з тріском ламається.

Хімічний склад сировини. Кора містить іридоїди, які отримали назву опулусіридоїди. Особливістю їх будови є ацилювання не тільки гідроксилів аглікону, але й сахару. Є також фенолокислоти (хлорогенова, неохлорогенова, кавова), фенологлікозиди (арбутин, саліцин), тритерпеноїд-! (урсолова і олеанолева кислоти), дубильні речовини.

Плоди містять аскорбінову, хлорогенову, неохлорогенову та інші фенолокислоти, сапоніни, каротиноїди, біофлавоноїди, пектинові речовини, сахара.

Біологічна дія та застосування. Відвар і *рідкий екстракт* кори калини виявляють кровоспинну і слабку сечогінну дію, мають в'язучі й заспокійливі властивості, посилюють тонус м'язів матки, пролонгують активність снодійних засобів. Застосовують їх при маткових кровотечах, геморої, шлунково-кишкових захворюваннях та ін.

Плоди застосовують як вітамінний засіб, діють також потогінно та діуретично.

У гомеопатії використовується свіжа кора стовбурів та корені при судомних болях для припинення несправжніх переймів при вагітності; як засіб, що попереджує викидень; взагалі при судомних болях та для зупинки кровотеч.