

М.Й. Білозір, Р.Т. Конечна, Х.О. Чучман, А.В. Тарарака,
Н.І. Михняк, Н.Є. Стадницька

Національний університет “Львівська політехніка”,
кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології

ПРИРОДНІ ХІНОНИ ТА ЇХ РОЛЬ В МЕДИЦИНІ

© Білозір М.Й., Конечна Р.Т., Чучман Х.О., Тарарака А.В., Михняк Н.І., Стадницька Н.Є., 2007

Розглянуто стан досліджень біологічної активності природних хінонів. Наведено дані про рослини, які містять хінони. Розглянута біологічна активність окремих груп хінонів та їх застосування в медицині, зокрема такі види активності, як послаблювальна, антибактеріальна, антифунгіальна, антивірусна, сечогінна, нефролітична, седативна, гіпотензивна, жовчогінна, спазмолітична, радіозахисна, антидерматична, протипухлинна, антидепресантна, ліпотропна.

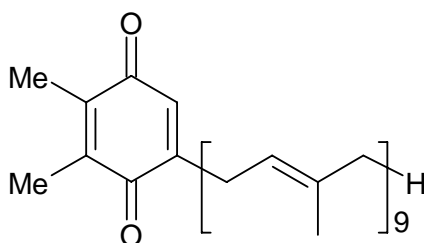
In the review the state of researches on biological potency of natural quinones are considered. The data on the plants keeping quinones, the biological potency of separate bunches of quinones and their application in medicine, in particular such kinds of activity is considered: purging, antubacterial, fungicidal, antiviral, diuretic, nephrolytic, sedative, hypotensive, hepatoprotective, spasmolytic, radioprotective, antidermatitis, antitumoral, antidepressant, lipotropic.

Постановка проблеми. У теперішній час щораз більшу увагу вчених та науковців, поряд із вивченням біологічно активних сполук лікарської рослинної сировини, таких як алкалоїди, флавоноїди, глікозиди, сапоніни тощо, привертають природні хінони та їх похідні. Хінони доволі широко розповсюджені у природі і характеризуються великою структурною різноманітністю. Досить часто вони присутні у природних джерелах в надзвичайно малих концентраціях. Містяться вони переважно у вищих рослинах, лишайниках, грибах, бактеріях та в деяких зелених рослинах. Таких як *Adonis vernalis*, в цій рослині було знайдено один з найпростіших бензохінонів – 2,6 диметокси-п-хінон та багато інших, про які йтиметься нижче. Багато природних хінонів мають лікувальні властивості і є діючими сполуками лікарської рослинної сировини, тому варто розглянути як саме вони впливають на людський організм, який механізм їх дії, і які фітопрепарати уже відомі на основі цих сполук.

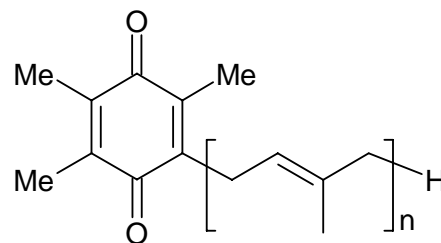
Усі хінони переважно ділять на нафтохінони, бензохінони, антрахінони та вищі хінони.

Бензохінони

Ці сполуки були виділені переважно із грибів і різних тканин вищих рослин. Їх налічується близько 100 і майже всі вони є 1,4-бензохінонами. До бензохінонів належать такі важливі в біологічному сенсі молекул, як пластохінон (1) і убіхінон (2). Найчастіше зустрічається убіхінон-9 і убіхінон-10 з 9 і 10 ізопреновими залишками.



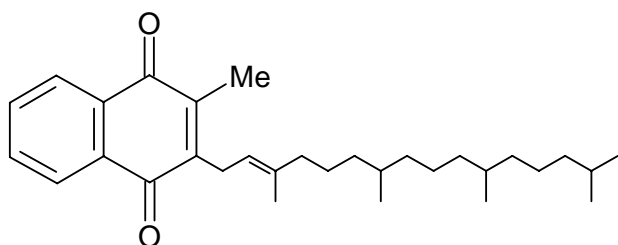
(1) пластохінон



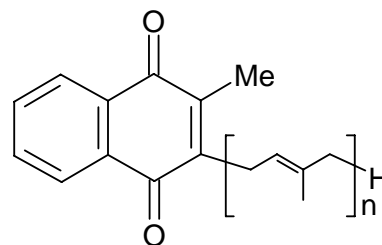
(2) убіхінон

Нафтохінони

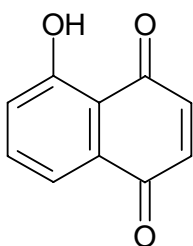
Природні нафтохінони включають вітамін К, філлохінон (3) і менахінон (4). Це широко розповсюджені і дуже важливі в біологічному сенсі молекули, які не є пігментами. Філлохінон (вітамін К1) із вищих рослин має фенольний боковий ланцюг. Розповсюдження інших нафтохінонів у рослинах систематично не вивчалось. 1,4 нафтохінон час від часу знаходиться в різних тканинах вищих рослин – в листках, квітах, плодах та коріннях. Серед найвідоміших прикладів можна назвати юглон (5) і його похідні із зелених частин волоського горіха (*Juglans regia*).



(3)філлохінон



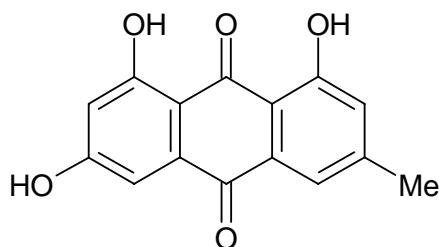
(4)менахінон



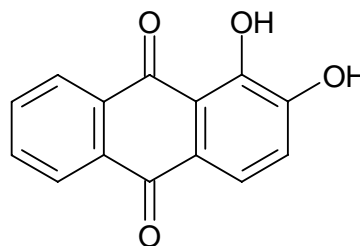
(5)юглон

Антрахінони

Антрахінони є найбільшою групою природних хінонів і за останні десятиліття у вітчизняній і зарубіжній літературі з'явилася монографія і короткий огляд, який відображає фізико-хімічні властивості, методи виділення і розділення, ідентифікацію та встановлення структури антрахінонів (17, 18, 26). Найпоширенішим антрахіноном є емодин (6), який був виділений з цвілих і вищих грибів, квіткових рослин і комах. Відомо, що у свіжозрізаних рослинних тканинах його міститься дуже мало або він взагалі відсутній. Проте під час руйнування чи висушування тканин відповідний емодин легко перетворюється у глікозиди емодину чи відновні (гідрохінонові) форми цих глікозидів. Найвідомішим антрахіноном вищих рослин є алізарин (7) (похідне хризацину) – головний пігмент марени *Rubia tinctorum*, який отриманий із коренів цієї рослини. Природні антрахінони є похідними антрацену. Їх різноманітність зумовлена наявністю в структурі від одного до 8 замісників в α і β положеннях кілець А і С. Перші відомості про наявність похідних антрахінонів у рослинній сировині відносять до поч. XX ст. в наш час їх уже описано 700. Виявлені вони переважно в рослинних сімействах Polygonaceae, Rubiaceae, Rhamnaceae, Leguminosae та інших.



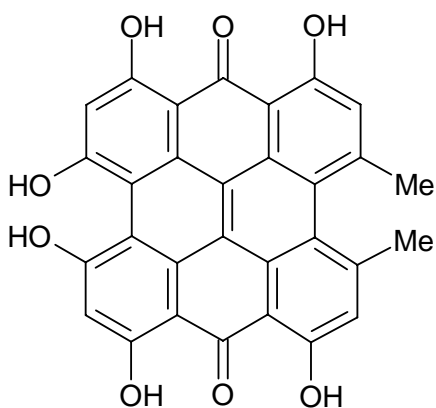
(6) емодин



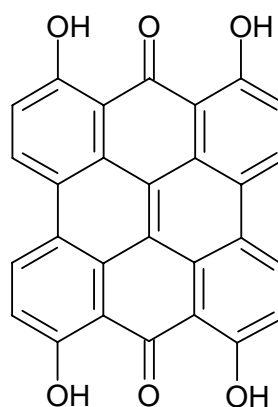
(7) алізарин

Вищі хінони

Серед вищих чи найскладніших хінонів найцікавішими з погляду вчених є афіни, які вивчені найбільше. Афіни – це похідні протоафінів, які містяться в гемолімфі різних тлей. А щодо вищих хінонів виділених із рослин, то це гіперіцин (8), який міститься в рослинах роду *Hypericum* і декілька з'єднань відомих як фрінгеліти (9). Гіперіцин і фрінгеліти – це димери антрахінонів.



(8) гіперіцин



(9) фрінгеліт

Метою роботи є довести наскільки широкий спектр дії природних хінонів на людський організм і наскільки важливими є дослідження механізмів цієї дії, адже вони стимулюють до пошуку нових природних хінонів і виявлення нових лікувальних властивостей на людський організм.

Хімотерапевтичні і фармакологічні дослідження і звичайно ж досвід народної медицини показали, що природні хінони володіють різноманітною фізіологічною активністю.

Послаблювальний ефект

Ще в давні часи препарати хінонів застосовували в медицині як послаблювальні. Цю властивість доведено на таких лікарських рослинах, як крушина, ревеня та олександріївський лист, які містять нафтохінони та антрахінони. Їх рекомендують лікарі для очищення кишечника перед діагностично-рентгенологічними дослідженнями. Проте дія антраглікозидів на гладку мускулатуру кишечника вивчена недостатньо. За одними даними вони пригнічують його скорочення, а за іншими – спричиняють пропульсивне скорочення товстого кишечника і прямої кишки. Необхідно підкреслити і те, що природні антраглікозиди дуже погано абсорбуються в товстому кишечнику, але попадаючи у товстий кишечник, вони гідролізуються бактеріями з утворенням активних хінінових молекул, які потім можуть перетворюватися у спирт (антрол). Отже, основна дія природних глікозидних антрахінонів здійснюється на рівні товстого кишечника. І незважаючи на те, що синтетичні послаблювальні засоби набагато дешевші, ніж природні, все ж вони не втратили свого значення й досі. Оскільки діють безболісно, не подразнюють інші органи і тканини, і добре виводяться із організму. Використовують їх у вигляді екстрактів, настоянок, сиропів, розвільнюючих лікерів, супозиторіїв, таблеток, порошків тощо. (13, 14, 17, 20)

Антибактеріальна та антифунгіальна активності

Особливу увагу науковців привертає такий природний рослинний хінон, як юглонон (5-окси 1,4 нафтохінон), який міститься у всіх частинах волоського горіха *Juglans regia*. У нього надзвичайно широкий спектр дії. Із 14 патогенних бактерій і грибків під час тестування юглоном, він виявився безпомічним тільки проти чотирьох. Отже, він практично універсальний засіб проти багатьох захворювань. Встановлено дію юглонону на туберкульозну паличку людини, проведені дослідження його антибіотичних властивостей на патогенну кишкову паличку, дизентерійну паличку, бактерії черевного тифу. Фунгіцидні властивості юглонону встановлені при дії на мучнисту росу ефіромасляної троянди. Він також проявляє антибактеріальну дію на вміст патологічних зубодесенних кишень і слизової оболонки ротової порожнини. У науковій медицині є публікації про ефективне лікування епідермофітії стоп юглоном. Юглонон приймають у вигляді мазей, водно-спиртових,

масляних і ефірних розчинів. Встановлено, що у великих концентраціях препарат спричиняє відторгнення поверхневих тканин, а в малих – сприяє епіталізації. Експериментально отримано, що при концентрації 0,5% юглон володіє вираженою фунгіцидною властивістю. Лікування епідермофітії проводили 1%-им спиртовим розчином юглона.

Також було доведено антимікробну активність екстрактів із різних видів щавлю, ревеню і касії. Результати досліджень показали, що екстракти мають широкий спектр антибактеріальної дії щодо стафілококів і стрептококів, та низки грампозитивних та грамнегативних бактерій і виявляють фунгіцидну активність щодо грибка роду *Candida* (1,3, 8,19,25).

Антивірусна активність

Похідні антрахінонів (алоє-емодин, емодин, фісціон, антрон, хризофанол), які виділені з листя *Aloe vera*, кори *Rheum frangula*, листя *Cassia angustifolia*, використовують для лікування вірусних захворювань, які викликані *Herpes simplex* і входять до складу лікувального засобу під час лікування псоріазу, герпесу та інших захворювань (11).

Сечогінна дія

Як діуретик використовують настій рослини *Asphodelus fistulosus*, в якій міститься більше ніж 2% димерів антрахінонів. У народній медицині як сечогінний засіб використовується марена красильна (11).

Нефролітична дія

У народній медицині широко застосовують сухий екстракт марени красильної у разі жовчокам'яного і ниркокам'яного захворювань. Марена входить до складу різноманітних фітопрепаратів, таких як Цистенал, Спазмоцистенал і Urol та ін. (11, 13)

Седативна і гіпотензивна дії.

Ці властивості були вивчені Г.Т. Писько на щавлю кінському. Під час клінічного дослідження рідкого екстракту було доведено, що він проявляє гіпотензивну і седативну дії у хворих на гіпертонічну хворобу I–II стадій. Також Г.Т. Писько і Т.Г. Немчиков експериментально довели, що діючим початком настоянки щавлю є антраглікозиди (17), вони ж встановили і довели, що гіпотензивну властивість також мають настої алоє і крушини, і саме за цю дію відповідають антрахінони, які містяться у рослинах.

Також хінони володіють *жовчогінною і спазмолітичною діями*.

Основна сполука, яка відповідає за цю властивість, є емодин, він складова більшості фітопрепаратів із жовчогінною і спазмолітичною властивостями. Із підземних органів щавлю альпійського було виділено екстракт, який містить похідні антрахінонів і має жовчогінну і гепатопротекторну дії. (3)

Радіозахисний ефект виявлено у юглона, який використовується як косметичний засіб для захисту шкіри від ультрафіолетового випромінювання і радіації (18).

Антидерматична дія

Препарат юглон, отриманий із зелених оплоднів волоського горіха, застосовують у вигляді мазей і розчинів, які проявляють хороший ефект під час лікування стригучого лишая, екземи, епідермофітії, трихофітії та інших дерматомікозах, як доповнення під час лікування специфічними препаратами. Юглон проявляє й протизапальну і ранозаживлювальну дії, використовується під час лікування опіків, інфікованих ран як антисептик. Також він здатен лікувати туберкульоз шкіри. Так, наприклад, для місцевого лікування цього захворювання в колишньому СРСР було створено спосіб, який потім отримав авторське свідоцтво. Лікування проводили юглоном, оскільки він сприяє заживанню шкіри, яка уражена хворобою. Препарат застосовували у вигляді трьох лікарських форм: вазелінової мазі, водно-спиртових розчинів і суспензій, а також ефірних розчинів. Вазелінову мазь застосовували для лікування туберкульозної вовчанки, скрофугодерми і бородавчатого туберкульозу шкіри. Водно-спиртові розчини і суспензії при концентраціях 1:10000, 1:20000 і 1:5000 приймали під час лікування хворих скрофулодермою. Водно-спиртові розчини (1:10000) застосовували у разі вовчанки слизової ротової порожнини, а ефірні розчини юглону 4:100, 2:100, 1:100 застосовували при необхідній епіталізації джерел ураження. Відмічено було й те, що лікування потрібно проводити разом із специфічними препаратами. (12,18, 19).

Неможливо не згадати про *протипухлинну активність* природних рослинних хінонів.

Антибіотики антрациклінового ряду – один із найпоширеніших і добре вивчених в клінічному сенсі щодо класів протипухлинних препаратів.

1,2,4,6,8-пентагідроксиантрахінон виявляє високу протипухлинну активність до одного із штамів карциноми. Емодин і реїн пригнічує ріст меланоми на 76%, емодин – тормозить розвиток раку молочної залози, а реїн – розвиток асцитного раку Ерліха (11).

У монографії Барабая відмічено, що нафтохінони, зокрема юглон, лаусон, лапахол і плюмбагін, володіють вираженою протипухлинною активністю. При цьому протипухлинний ефект досягається як алкіліруванням ДНК пухлинних клітин, так і взаємодією на ферменти синтезу нуклеїнових кислот.

Також у монографії Семенова підмічено, що представник природних нафтохінонів – юглон – виявляє антинеопластичні властивості. Показано, що він зменшує частоту виникнення спонтанних пухлин у мишей і є активним *in vivo* проти карціосаркоми Уокера 256 і саркоми-180, що відповідає даним відповідної роботи.

У монографії наведені дані про використання 1%-го розчину юглону в риб'ячому жирі для лікування антимікозних пухлин великої рогатої худоби (10).

Антидепресантна активність

О.Ю. Маковецька із декількох видів звіробою отримала перший антидепресивний фітопрепарат „Капсули антидепресин” з субстанцією – сухим екстрактом трави звіробою, який пройшов доклінічні випробування (5).

Виявлено й деякі *ліпотропні властивості* природних хінонів. Так, емодин, реїн і алое-емодин інгібують лактатдегідрогеназу і малатдегідрогеназу (11).

Щодо інших властивостей, то в роботі французьких дослідників було відмічено, що вітамін К, який має структуру нафтохінона, впливає на звертання крові.

Екстракти із видів *Drosera*, які містять юглон, включені у фармакопеї США, Франції і їх застосовують при коклюші. За даними роботи юглон *in vitro* нейтралізує стовбняковий і дифтерійний токсини (10)

Висновки. Отже, чим більше стає відомо про дію, яку здійснюють природні хінони на живі тканини, і чим точніший встановлюється механізм цієї дії, тим більшу увагу привертають до себе хінони як лікарські засоби і це своєю чергою стимулює до пошуку нових природних типів і структур хінонів і створення на їх основі нових препаратів із високою біологічною активністю.

1. Романова А.С., Патудин А.В., Баньковський А.И. Хиноны высших растений как возможные лечебные средства. // Хим.-фармац.журн. – 1977. – №11(7). – С. 53–65. 2. Арзамасцев А.П., Зембатова С.Е. Производные антрахинона в онкологической практике. // Вопр. биол. мед. и фармацевт. химии. – 2001. №4. – С. 19–22. 3. Грицик А.Р. Фітохімічне вивчення щавеля альпійського флори Карпат. Автореф. дис. ... канд.фармац. наук: 15.00.02 – Львів. – 18. 4. Ильина Т.В. Синтез, биологическая активность производных антрахинонсукцинаминовых кислот и стандартизация сырья препаратов марены красильной. Автореф. дис. ... канд.фармац. наук: 15.00.02. – Харьков, 1990. – 21с. 5. Маковецька О.Ю. Біологічно активні речовини роду *Hupericum L.* як джерело створення лікарських засобів із заданими властивостями. Автореф. дис. ... д-ра фармац. наук: 15.00.02. – К., 2002. – 37 с. 6. Мохаммад Санад Субех Абу Дорвіш. Фармакогностичне вивчення різних органів жостеру проносного та жостеру двонасінного. Автореф. дис. ... канд. фармац. наук: 15.00.02. – Харків, 2000. – 18 с. 7. Абу Захер, Журавлев Н.С., Стрилець О.П. Фітохімічне дослідження, антибактеріальна і антифунгіальна активність листя *Rheum palmatum L.* // Лекарства – человеку. Мат. науч.-практ. конф. – Харьков, 2003. – Т. XVII. №1. – С. 32–36. 8. Стрилецький О.П., Абу Захер Кхалед, Журавльов М.С. Вивчення мікробіологічної активності водно-спиртового екстракту з листя касії вузьколистої // Фармація XXI століття: тези доп. Всеукр. наук.-практ.конф. – Харків, 2002 – С. 194–195. 9. Штефан Л.М. Поиск биологически активных веществ среди природных и синтетических производных антрахинона 9, 10. Автореф. дис. ... канд.фармац. наук: 15.00.02. – Харків, 1986. – 21 с.

10. Петровская Л.С., Башура А.Г., Казакова В. С. Разработка состава и технологии лечебного лосьона с экстрактом листа ореха грецкого // Главный архив, 1998. – Вып. №22. – С. 1–4.
11. Музыкакина Р.А. Природные антрахиноны. Биологические свойства и физико-химические характеристики. / Под ред. акад. Г.А Толстикова. — М.: Фазис. 1998. – 864 с.
12. Музыкакина Р.А. Рамон-антраценовый препарат антидермотического действия // Физиологобиохимические аспекты изучения лекарственных растений. Матер. междунар. совещ., посвященного памяти В.Г. Минаевой. – Новосибирск. 1998. – 135 с.
13. Романова АС., Патудин А.В., Банковский А.И. Хиноны высших растений как возможные лечебные средства //Хим.-фармац. журн. – 1977. – № 11(7). – С. 53–65.
14. Слабительные препараты // Провизор. – 1996. – №19. – С. 16–18.
15. Ранхель Самчес Эрнесто. Синтез, физико-химические свойства и биологическая активность производных антрахинонмалонаминовых кислот. Автореф. дис.... канд. фармац, наук: 15.00.02. – Харків, 1994. – 21 с.
16. Файн В.Я. 9,10-антрахиноны и их применение. — М.: Центр фотохимии РАН. 1999. – 92 с.
17. Писько Г. Т., Немчикова Т.Г. Фотохимические показатели и действующее начало настоек корня щавеля конского // IV міжнар. конф. з мед.ботаніки: Тез. доп. – К., 1997. – 572 с.
18. Ягодка В.С. Лекарственные растения в дерматологии и осметологии. Киев: Наукова думка, 1991. – С. 86–171.
19. Стрела Т.Е. Орех Грецкий: Справочн. пособие. – К.: Наукова думка, 1991. – 255 с.
20. Иванов В.П. Лекарственные средства в народной медицине. – М.: Военное издательство, 1992. – С. 230–231.
21. Растительные ресурсы СССР. – Ленинград: Наука, 1985. – 173 с.
22. Bombardelli E., Pifferi G. Natural occurring anthraquinone derivatives // Boll. Chim. Farm. – 1988. – Vol.127, №1. – P. 3–12.
23. Hazem A. Kadry, Makboul A. Makboul. Chemistry of Natural product. Part 1. – Ammon, 1998. – 300 p.
24. Kagedal K., Bironaite D., Ollinger K. Anthraquinone cytotoxicity and apop-tasis in Primary cultures of ret hepatocytes. // Free Radic Rec. – 1999. – Vol. 31, №5. – P. 419–428.
25. James E. Robbers, Marilyn K. Speedie, Varro E. Tyler, pharmacognosy and pharmaco biotechnology – Williams and Wilkins. 1996. – P. 50–5.
26. Thomson R.Y. Naturalle occurring quinones. 111. Resent abrances. – London – New York: Chartan and Hall, 1987. – P. 152–75.

УДК 547.655.6

М.Ю. Плотніков, М.О. Платонов, Ю.В. Канюка,
С.С. Коліда, М.В. Стасевич, Р.Я. Мусянович
Національний університет “Львівська політехніка”

кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології

СИНТЕЗ НОВИХ ТІОЗАМІЩЕНИХ 1,4-НАФТОХІНОНІВ

© Плотніков М.Ю., Платонов М.О., Канюка Ю.В., Коліда С.С.,
Стасевич М.В., Мусянович Р.Я., 2007

Розроблено нові методи синтезу 2-N-заміщених-3-тіо-1,4-нафтохінонів та одержано сульфідні на їх основі. Попереднє комп'ютерне прогнозування показало доцільність пошуку нових сполук цього ряду.

The new method of synthesis of 2-N-substituted-3-thio-1,4-naphthoquinones has been elaborated and the sulfides on their base has been obtained . Previous computer prediction shows that the search of new compounds of this row is expedient.

Постановка проблеми. Тіоли широко використовують у тонкому органічному синтезі та існує велика кількість фармацевтичних препаратів, що містять тіольну групу, які використовуються для зниження функції щитоподібної залози, як комплексони та антиметаболіти. У лабораторній практиці тіоли широко використовують для синтезу інших органічних сполук сірки, особливо сульфідів. Важливе значення сульфідів зумовлено передусім присутністю атому сірки – активного реакційного центру зі змінною валентністю та порівняно високою лабільністю зв'язку С-S, а також схильністю сірки до стабілізації α-карбаніонного центра. Разом з широкими синтетичними