

HELENA TOMCZYK, WANDA KISIEL

## ROZPOWSZECHNIENIE I ZNACZENIE TAKSONOMICZNE LAKTONÓW SESKWITERPENOWYCH WŚRÓD ROŚLIN

W ostatnim dwudziestoleciu obserwuje się duże zainteresowanie związkami seskwiterpenowymi. Liczni autorzy poszukują tych związków w świecie roślin, badają drogi ich biosyntezy i strukturę chemiczną jak również działanie biologiczne.

Seskwiterpenoidy obok olejków eterycznych, związków acetylenowych, flawonoidów, alkaloidów, glikozydów i in. wchodzi w skład tzw. drugorzędowych metabolitów roślinnych.

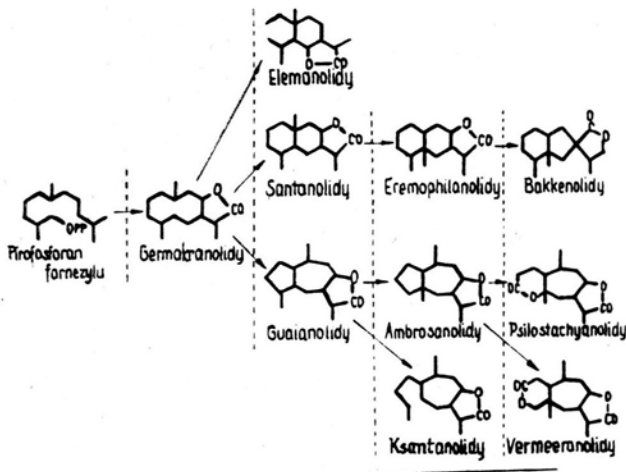
Wśród seskwiterpenoidów, dużą grupę związków stanowią laktony seskwiterpenowe. Obecnie znanych jest już tylko w rodzinie *Compositae* ponad 350 laktonów seskwiterpenowych i ilość ta ciągle wzrasta (Herz 1971).

Szkielety węglowe tych związków można wyprowadzić ze wspólnego schematu biogenezy terpenoidów, który obejmuje wstępne tworzenie się cis- lub -trans pirofosforanu farnezyłu. Dalsze przemiany trans-pirofosforanu farnezyłu poprzez różne procesy utleniania, cyklizacji i in. prowadzą do powstawania laktonów seskwiterpenowych.

Chociaż nie ma wątpliwości odnośnie enzymatycznie uwarunkowanej biosyntezy tych związków, jednak znajomość charakteru enzymów lub ich kompleksów jest jeszcze bardzo mała. Nie wiadomo, czy utlenienie pierwszorzędowych prekursorów podczas tworzenia ugrupowania  $\gamma$ -laktonowego przebiega równocześnie z tworzeniem szkieletu seskwiterpenowego, czy też te dwa procesy następują kolejno po sobie.

Wyróżnia się kilka głównych grup laktonów seskwiterpenowych, które można przedstawić schematycznie w oparciu o ich szkielety węglowe (ryc. 1).

Najprostsze laktony seskwiterpenowe są pochodnymi monocyklicznego szkieletu germakranu. W roślinach można obserwować systematyczne zmiany typów laktonów seskwiterpenowych np. typ guajanolidu przechodzi w typ ksantanolidu itd. Bogata różnorodność tych związków nie jest wynikiem istnienia wielu typów szkieletów węglowych, lecz związana jest głównie ze zmianą podstawników oraz niejednakowym stopniem nasycenia, epoksydacji podwójnych wiązań, hydroksylacji podstawowego szkieletu, estryfikacji i utlenienia do ketonów i in.



Ryc. 1. Główne grupy laktonów seskwiterpenowych (wg V. Herout)

Odnosnie akumulacji tych związków w roślinach, Henderson i in. (1970) donoszą o ich występowaniu nie tylko we włoskach gruczołowych, lecz także w wyspecjalizowanych wewnętrznych komórkach.

Laktyny seskwiterpenowe np. santonina, helenalina, są substancjami nietłymi lecz sublimującymi. Niektóre z prostych laktonów seskwiterpenowych mają smak ostry i palący.

Związki te występują głównie w rodzinie *Compositae*, ale znaleziono je również i w innych rodzinach: *Umbelliferae*/*Laserpitium siler*, *Ferula opoda*-Serkerov (1969), *Laser trilobum* — Holub i in. (1960); *Lauraceae*/*Lindera strychnifolia* — Takedo i in. (1971), *Cinnamomum camphora* — Hikino i in. (1971); *Amarantaceae* (*Iresine celosioides*); w ewolucyjnie bardziej prymitywnej rodzinie *Magnoliaceae* [*Liriodendron tulipifera* — Dorskotch, El-Ferały (1970), *Magnolia grandiflora*, *Michelia champaea* — Talapatra i in. (1970), oraz w grzybach *Collybia maculata* — Bui (1970), *Lactarius rufus* — Daniewski, Kocor (1970).

Najlepiej i najliczniej przebadano te związki w roślinach z rodz. *Compositae*. Próbowano zastosować znajomość biosyntezy tych związków do badania problemów taksonomicznych w obrębie rodzajów i gatunków a szczególnie w obrębie plemion. Wyniki tych badań przedstawiono w tab. 1. W kolumnach tej tabeli podano występowanie laktonów seskwiterpenowych w poszczególnych plemionach, zgodnie z ich szkieletami węglowymi. Podane liczby w kolumnach, to ilość znanych pochodnych, których struktura chemiczna została dokładnie określona. Niektóre z tych związków nie są ograniczone tylko do jednego gatunku, lecz mogą być także charakterystyczne dla wielu pokrewnych gatunków. Poszczególne plemiona scharakteryzowano na podstawie obecności laktonów seskwiterpenowych należących do ewolucyjnie różnych typów np. w plemieniu *Vernonieae*, droga biosyntezy zatrzymuje się na najprostszym laktonie typu germakranolidu z wyjątkiem jednego przejścia do laktonów typu elemanolidu.

Występowanie laktonów seskwiterpenowych w rodzinie *Compositae*

Plemię	Laktony seskwiterpenowe *									
	Ge	El	Sa	Er	Ba	Gu	Xa	Am	Ps	Ve
<i>Vernoniae</i>	4	3	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>Eupatorieae</i>	6	1	—	—	—	7	—	1	—	—
<i>Inuleae</i>	1	—	12	—	—	9	3	1	—	1
<i>Heliantheae</i>	2	—	3	—	—	5	1	10	—	—
( <i>Heleniineae</i> )	7	—	6	—	—	9	—	52	—	7
<i>Ambrosiiae</i>	10	—	10	—	—	7	9	26	4	—
<i>Anthemideae</i>	13	—	35	—	—	19	—	—	—	—
<i>Senecioneae</i>	—	—	—	34	6	—	—	7	—	—
<i>Cardueae</i>	11	—	—	—	—	9	—	—	—	—
<i>Cichorieae</i>	—	—	1	—	—	3	—	—	—	—

\* Ge — germakranolidy, El — elemanolidy, Sa — santanolidy, Er — eremofilanolidy, Ba — bakkenolidy, Gu — guajanolidy, Xa — ksantanolidy, Am — ambrosanolidy, Ps — psilostachjanolidy, Ve — wermeeranolidy.

W plemienu *Cardueae* nie występuje dalsza cyklizacja germakranolidów, a tylko kilka rodzajów (np. *Cynara* i *Saussurea*) produkują guajanolidy. Takiego prostego ujęcia zdolności biosyntetycznej nie da się zastosować do wszystkich plemion. Plemię *Anthemideae* jest typowe pod tym względem. Oprócz germakranolidów, laktony tego plemienia są reprezentowane prawie w równym stopniu przez guajanolidy i santanolidy. Jednak nie występują w tych roślinach związki należące do dalszego biosyntetycznego stopnia tj. pseudoguajanolidów.

Sklasyfikowane jako dwa oddzielne plemiona tj. *Heleniiae* (występujący wyłącznie na kontynencie Ameryki) i *Heliantheae* (występujący głównie na kontynencie Ameryki) wyraźnie różnią się pod tym względem. Oba te plemiona zawierają bardzo liczne laktony typu ambrosanolidu (pseudoguajanolidu) a ponadto są one zdolne do produkowania dalszych stopni biosyntezy laktonów np. wermeeranolidów. Pseudoguajanolidy wyizolowane z roślin należących do plemienia *Heliantheae* posiadają ugrupowanie laktonowe zorientowane przy węglu C-6, a rośliny plemienia *Heleniiae* zawierają guajanolidy posiadające ugrupowanie laktonowe przy węglu C-8. Odrębność tych obu plemion jest oparta na obecności (*Heliantheae*) lub braku (*Heleniiae*) łusek na dnie kwiatowym jak również na odmiennym ustawieniu liści. Czasem jednak tylko jedna z tych cech jest brana pod uwagę przy klasyfikacji np. *Gaillardia* należy do *Heleniiae* tylko na podstawie zgodności ustawienia liści, chociaż ma łuski na dnie kwiatowym. Wydaje się więc, że zlanie tych 2 plemion byłoby najbardziej wskazane z zachowaniem *Heleniiae* jako podplemienia *Heleniineae* w plemienu *Heliantheae*.

Najdokładniej przebadano laktony seskwiterpenowe występujące w rodzajach *Artemisia* i *Ambrosia* — Irvin, Porter, Herz, Benesova, Lee (1969) i wielu innych. Ze względu na duże podobieństwo zawartości oraz wspólne rozgałęzienia, biosyntetyczne laktonów dotychczas znalezionych, możliwe jest utworzenie od-

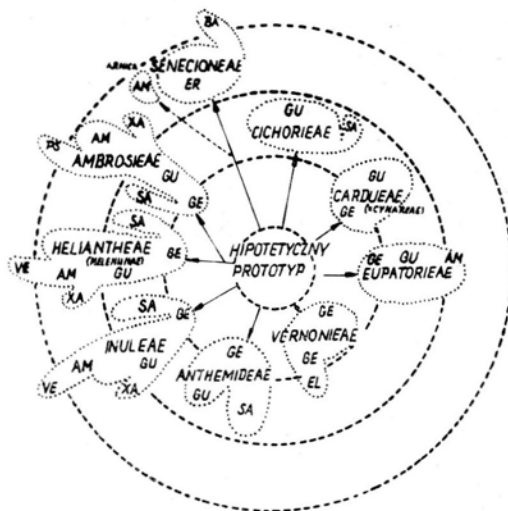
rębnego plemienia *Ambrosieae*, jako ewolucyjnego przedłużenia gałęzi oddzielającej się od plemienia *Heliantheae*. Należy jednak dodać, że tylko kilka laktonów znalezionych w roślinach tych plemion odbiega od ciągłości biosyntetycznej (np. pinnaftidyna — Herz (1962), pulchellina — Yoshioka i in. (1970).

Rośliny plemienia *Cichorieae* zawierają głównie guajanolidy, co obok cech morfologicznych tych roślin świadczy o odrębności tego plemienia. Dla scharakteryzowania plemion *Eupatorieae* i *Inuleae*, można wyciągnąć tylko kilka wniosków z występowania laktonów seskwiterpenowych. W pierwszym plemieniu stwierdzono występowanie germakranolidów, guajanolidów i tylko jednego ambrosanolidu (w *Stevia rhombifolia* — Rios (1967). Plemię *Inuleae* jest dalej posunięte w rozwoju, tutaj obok typowych i głównych laktonów typu santanolidu występuje jeden germakranolid) inunolid w *Inula racemosa*) i guajanolidy, pseudoguajanolidy oraz wermeeranolid i ksantanolidy. Ostatnie 3 związki znaleziono w rodzaju *Geigeria*.

Wśród wszystkich plemion rodziny *Compositae*, plemię *Senecioneae* pozostaje całkowicie odrębne — Hegnauer (1964). Rośliny tego plemienia zawierają tylko laktony typu eremofilanu i ich prekursorzy pochodne furanoeremofilanu. Biosynteza tych związków jest często rozszerzona przez dalsze stopnie, do utworzenia bakkenolidów. Plemię to jest znane jako niezwykle z powodu występowania alkaloidów senecio (typu necyn) i brak związków acetylenowych. Te obserwacje biosyntetyczne wraz z niektórymi cechami morfologicznymi świadczą, że plemię to stanowi jednolitą sekcję niezależnej filogenetycznej linii, mimo olbrzymiej liczby gatunków rozprzestrzenionych na całym świecie.

Są także różnego rodzaju trudności w umieszczeniu rodzaju *Arnica* w plemieniu *Senecioneae*. Oprócz różnic morfologicznych występują tutaj różnice natury chemicznej, np. obecność związków acetylenowych w roślinach tego rodzaju. W liściach *Arnica montana* znaleziono grupę laktonów o charakterze pseudoguajanolidów. Biorąc te fakty pod uwagę wydaje się konieczne wydzielenie rodzaju *Arnica* z plemienia *Senecioneae*. Na podstawie badań przeprowadzonych nad występowaniem laktonów seskwiterpenowych w rodzinie *Compositae* oraz opierając się na biosyntetycznym pokrewieństwie tych związków w korelacji z botanicznymi, głównie morfologicznymi własnościami, Herout (1971) przedstawił graficznie ewolucyjne pokrewieństwo laktonów seskwiterpenowych w tej rodzinie (ryc. 2). Koncentryczne pierścienie diagramu wskazują jak wiele etapów biosyntetycznych muszą przejść poszczególne substancje podczas tworzenia się ich szkieletu i jaka minimalna liczba systemów enzymatycznych jest do tego konieczna. Najwyżej zorganizowane laktony znajdują się najdalej od hipotetycznego prototypu, umieszczonego w środku diagramu.

Stwierdzono również wielorakie działanie biologiczne laktonów seskwiterpenowych. Dotychczas okazało się, że warunkują one gorzki smak surowców z rodz. *Compositae*, działają bakteriobójczo (Cavallito i in. 1945), przeciugrzybiczco (Olechowicz-Stępień 1963), przeciworobaczo, analgetycznie, hypnotycznie, przeciwkaszlowo, depresyjnie na układ centralny i przyspieszają wzrost roślin. Niektóre laktony wykazują silne działanie toksyczne, powodując masowe zatrucia bydła (Drożdż 1968).



Ryc. 2. Diagram ewolucyjnego pokrewieństwa laktonów seskwiterpenowych w rodzinie *Compositae*

Szczególne zainteresowanie budzą laktony seskwiterpenowe, posiadające w swej cząsteczce grupę egzometylenową sprzężoną z grupą karbonylową  $\gamma$ -laktonu, gdyż jak wynika z badań, związki te działają antymitotycznie i hamują wzrost niektórych nowotworów (Kupchan i in. 1967 i 1969).

Zakład Farmakologii PAN w Krakowie, ul. Ojcowska 52

## LITERATURA

- Barton D. H., Mayo P., 1956. *J. Chem. Soc. (London)*, 142.  
 Barton D., Mayo P., 1957. *J. Chem. Soc. (London)*, 150.  
 Benešová V., Herout V., Šorm F., 1964. *Coll. Czech. Chem. Comm.*, 29, 3096.  
 Benešová V., Nazarenko M. V., Sleptsowa L. V., 1969. *Khim. Prir. Soedin.*, 5, 186.  
 Bentley R. K., Baughan I., Halsall S., Thaller V., 1970. *J. Chem. Soc. D*, 7, 435.  
 Bohlmann F., Grenz M., 1969. *Tetrahed. Lett.* 58, 5111.  
 Bui A. M., Pavello J., Potier P., Janot M. M., 1970. *C. R. Sci.* 270(11), 1022.  
 Cavallito Ch. J., Bajley K. H., Kirchner P. K., 1945. *J. Amer. Chem. Soc.* 67, 948.  
 Daniewski W., Kocor M., 1970. *Bull. Acad. Pol. Sci. Ser. Sci. chim.* 18, 585.  
 Doskotch R. W., El-Ferally F. S., 1969. *J. Pharm. Sci.* 58, 877.  
 Doskotch R. W., El-Ferally F. S., 1970. *J. org. chem.* 35, 1928.  
 Drożdż B., 1966, 1967, 1968. *Dissert. Pharm.* 18, 281; 19, 223; 20, 93, 217.  
 Drożdż B., Holub M., Samek Z., Šorm F., 1968. *Coll. Czech. Chem. Comm.* 33, 1730.  
 El-Ferally F. S., Doskotch R. W., 1969. *Lloydia*, 32, 521.  
 Emerson M. T., Caughlan C. N., Herz W., 1964. *Tetrahed. Lett.* 621.  
 Emerson M. T., Herz W., Caughlan C., Witters R., 1966. *Tetrahed. Lett.* 6151.  
 Geissman F. A., Toribio T. P., 1967. *Phytochem.*, 6, 1563.  
 Geissman F. A., Matsuedo Sumu., 1968. *Phytochem.* 7, 1613.

- Hegnauer R., 1964. *Chemotaxonomie der Pflanzen*. 3, 447.
- Henderson W., Hart J. W., Hov P., Judge J., 1970. *Phytochem.* 9, 1219.
- Herout V., Soucek M., Šorm F., 1959. *Chem. and Ind.* 1069.
- Herout V., 1966. *Die Pharmazie*, 21, 702.
- Herout V., 1971. *Pharmakog. and Phytochem.* 93.
- Herz W., Mitra R. B., Jayaraman P., 1959. *J. Amer. Chem. Soc.* 81, 6061.
- Herz W., 1962. *J. Org. Chem.* 27, 4043.
- Herz W., Högenauer G., 1962. *J. Org. Chem.* 26, 5011.
- Herz W., Ueda K., Jnayama S., 1963. *Tetrahedron* 19, 483.
- Herz W., Sumi J., 1964. *J. Org. Chem. (USA)* 29, 3438.
- Herz W., Jnayama S., 1964. *Tetrahedron*, 20, 341.
- Herz W., Anderson G., Gobaja S., Raulais D., 1969. *Phytochem.* 8, 877.
- Herz W., 1971. *Pharmakog. and Phytochem.* 64.
- Hikino Hiroshi, Suzuki Novio, Takemato Tsenematsu, 1971. *Chem. Pharm. Bull.* 19, 87.
- Ho C. M., Toubiana R. 1970. *Tetrahedron*, 26, 941.
- Holub M., Popa D. P., Herout V. Šorm F., 1964. *Coll. Czech. Chem. Comm.* 29, 938.
- Holub M., Samek Z., Popa D. P., Herout V. Šorm F., 1970. *Coll. Czech. Chem. Comm.* 35, 1.
- Holub M., Samek Z., Popa D. P., Šorm F., 1970. *Coll. Czech. Chem. Comm.* 35, 284.
- Holub M., Popa D. P., Samek Z., Herout V., Šorm F., 1970. *Coll. Czech. Chem. Comm.* 35, 3296.
- Irvin M. A., Geissman M. A., 1969. *Phytochem.* 8, 305.
- Joseph-Natan P., Romo J., 1966. *Tetrahedron*, 22, 1723.
- Kupchan S. M., Cassady J. M., Bajley J., Knox I. R., 1965. *J. Pharm. Sci.* 54, 1703.
- Kupchan S. M., Hemingway J. C., Cassady J. M., Knox J. R., Phali A. T., Sim A. G., 1967. *J. Amer. Chem.* 89, 465.
- Kupchan S. M., Hemingway R. J., Werner D., Karim A., 1969. *J. Org. Chem.* 34, 3903.
- Kupchan S. M., Hemingway R. J., Karim A., Werner D., 1969. *J. Org. Chem.* 34, 3908.
- Lee K. H., Simpson R. F., Geissman T. A., 1969. *Phytochem.*, 8, 1515.
- Lee K. H., Geissman T. A., 1970. *Phytochem.* 9, 403.
- Mykhametzhano M. N., Sheichenko U. I., Rybalko K. S., Pakalne D., 1969. *Khim. Prir. Soedin.* 2, 125.
- Nikonova L. P., Nikonov S. K., 1970. *Khim. Prir. Soedin.* 6, 133.
- Olechowicz-Stepień W., 1963. *Dissert. Pharm.*, 15, 301.
- Porter T. H., Mabry T. J., 1968. *Phytochem.*, 8, 793.
- Rios T., Vivar A. R., Romo J., 1967. *Tetrahedron*, 23, 426.
- Romo J., Joseph-Natan P., 1964. *Tetrahedron*, 20, 79.
- Romo J., Rodriguez-Hahn L., 1970. *Phytochem.* 9, 1611.
- Romo de Vivar A., Romo J., 1959. *Chem. and Ind.* 882.
- Sanchez-Viesca F., Romo J., 1963. *Tetrahedron*, 19, 1285.
- Serkerov S. V., 1969. *Khim. Prir. Soedin.* 241, 245, 342, 378.
- De Silva L. B., Geissman T. A., 1970. *Phytochem.* 9, 59.
- Somasekar Roa A., Kelkar G. R., Bhattacharyya S. C., 1958. *Chem. and Ind.* 1359.
- Steele J., Stenlake J. B., Williams W. D., 1959. *J. Chem. Soc. (London)*, 32, 3289.
- Suchy M., Herout V., 1962. *Coll. Czech. Chem. Comm.*, 27, 1510.
- Takedo Kenichi, Tada Horuhiko, Minato Hitoshi., 1971. *J. Chem. Soc. C.* 6, 1070.
- Talapatra S. K., Potra A., Talapatra B., 1970. *J. Chem. Soc. D.* 22, 1534.
- Yoshioka H., Mabry T. J., Dennis N., Herz W., 1970. *J. Org. Chem.* 35, 627.