

Р.И. Жалмаханбетова^{1*}, А.М. Елшібаева¹,
М.И. Мухитдинова², Ж.Ж. Жумағалиева³

¹Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Нұр-Сұлтан, Қазақстан

²Қазақ технология және бизнес университеті, Нұр-Сұлтан, Қазақстан

³Академик Е.А. Бөкетов атындағы Қарағанды университеті, Қарағанды, Қазақстан

*Байланыс үшін автор: rozadichem@mail.ru

Өсімдік көздерінен оқшауланған хлор атомы бар сесквитерпеноидтар

Аңдатпа. Сесквитерпенді лактондар екіншілік метаболиттердің ең үлкен тобын құрайтын өсімдіктер әлемінде кеңінен таралған құрылымы және қасиеттері тұрғысынан қызықтыратын қосылыстар болып табылады. Сесквитерпенді лактондар жоғары биобелсенділігімен, соның ішінде қабынуға, бактерияға, зеңге, безгекке, лейшманиозға қарсы белсенділікке, сондай-ақ ісікке қарсы және цитоуыттылық әсерлерге ие болуымен ерекшеленеді. Гепатит В вирусына қарсы белсенділігі бар өкілдері анықталған. Олардың негізінде перспективалы медициналық препараттар немесе дәрі-дәрмектер алынуы айтарлықтай назар аудартады. Бұл қысқа шолу мақалада галоген атомы бар сесквитерпенді лактондар туралы мәліметтер жиналды. Жүргізілген зерттеулер бойынша табиғатта кездесетін галоген атомы бар қосылыстарда әдетте хлор атомы болатыны байқалады. Құрылымдық ерекшеліктеріне келетін болсақ, табиғи көздерден бөлінген галогенді сесквитерпенді лактондардың көпшілігі гвайан құрылымды екендігі анықталды, секо-гвайанолид және гермакранолид түрінде де кездеседі. Сонымен қатар олардың биологиялық белсенділігі, атап айтқанда зеңге қарсы, қабынуға қарсы, қатерлі ісікке қарсы, антирадикалды, меланогенезді және тирозиназа белсенділіктері, цитоуыттылығы анықталды.

Түйін сөздер: *Asteraceae*; құрамында хлор бар сесквитерпеноидтар; сесквитерпенді лактондар; гвайанолидтер; секо-гвайанолид; гермакранолид; биологиялық белсенділік.

DOI: <https://doi.org/10.32523/2616-6771-2021-137-4-31-42>

Кіріспе

Сесквитерпенді лактондар күрделігүлділер тұқымдасында жиі кездесетін табиғи қосылыстар болып табылады. Олар құрылым ерекшеліктеріне байланысты биологиялық әсердің кең спектрін көрсетеді. Сесквитерпенді лактондар және олардың туындылары бактерияға қарсы және α -глюкозидазаны тежейтін [1], зеңге қарсы [2], безгекке қарсы [3], оның ішінде шизонтоцидті безгегіне қарсы да (Schizontocidal antimalarial) [4], лейшманиозға қарсы белсенділікке [5], сондай-ақ ісікке қарсы және цитотоксикалық әсерлерге [6-8] ие екені белгілі. Сесквитерпенді лактондар үшін В гепатиті вирусына қарсы белсенділігі белгілі [9].

Осы қатар қосылыстарының қасиеттерін зерттеуге, оның ішінде фармакологиясын, фармакокинетикасын, құрылым мен белсенділіктің өзара байланысын зерттеуге арналған шолу жұмыстар жасалған [10-12].

Олардың қатарынан медицинада қолдау тапқан өкілдері белгілі. Айта кетсек, ғалымдар (William C. Campbell және Satoshi Ōmura) сесквитерпенді лактон артемизинин негізінде безгекке қарсы және жаңа терапияға қатысты ашқан жаңалықтары үшін 2015 жылы физиология және медицина бойынша Нобель сыйлығына ие болды. Авторлар мақаласында фитофармацевтикалық өнімдер мен шөптік дәрі-дәрмектерге деген қызығушылық соңғы жылдары үрдіске айналғандығын айта отырып, осындай қосылыстардың емдеудің жаңа әдістерін жасауға негіз бола алатындығы көрсетілген [13].

Бұл шолуда табиғатта кең таралған өсімдіктерден оқшауланған құрамында хлор, азот, күкірт атомдары бар сесквитерпенді лактондар, олардың құрылымы, қасиеттері қарастырылады.

Зерттеу әдістері

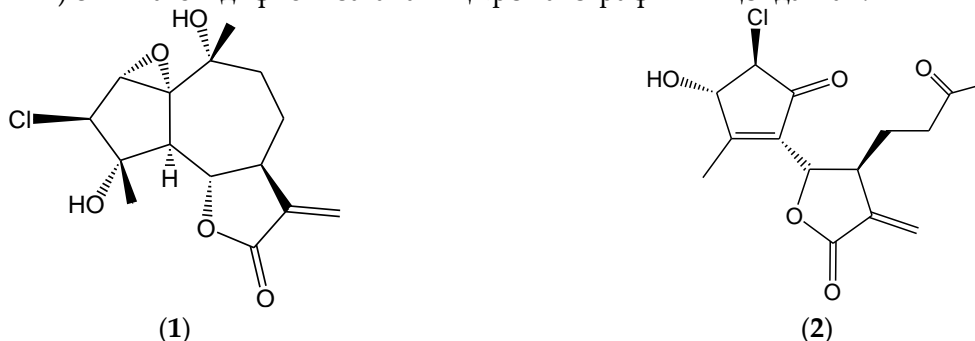
Қосылыстарды бөліп алуда экстракциялау әдісі қолданылған. Бөліп алуда бағаналық хроматография, флеш бағаналық хроматография, жоғары тиімді сұйықтық хроматография, препаративті жұқа қабатты хроматография, жартылай препаративті ЖТСХ қолданылды. Шикізат көзінен бөлініп алынған қосылыстардың химиялық құрылымдары спектрлік мәліметтерді талдау негізінде нақтыланды. Олардың химиялық құрылымдары ЯМР (бір және екі өлшемді), жоғары ажыратымдылықтағы масс-спектрометрия (HRMS), электр тозаңдану ионизациясымен масс-спектрометрия (ESI-MS) және басқа спектрлік әдістердің негізінде біржақты дәлелденді. Бұрын белгілі қосылыстардың құрылымы олардың ¹H және ¹³C ЯМР спектрлік деректерін әдебиетте көрсетілген мәліметтермен салыстыру арқылы дәлелденді.

Талқылау

Бұрынырақ жарияланған жұмыстарда гетероатомды сесквитерпенді лактондар кездесетін өсімдік көздері көрсетілген болатын [14-15].

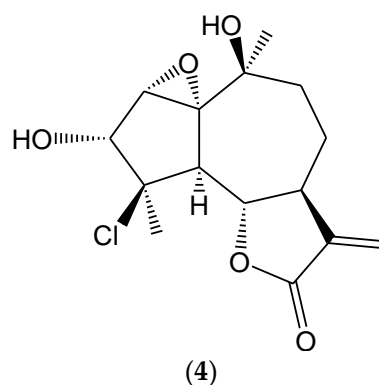
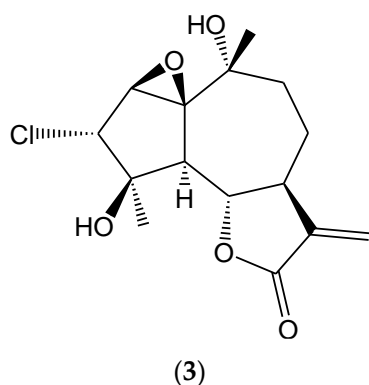
Қытай зерттеушілері [16] *Artemisia capillaris* (Asteraceae тұқымдасы) өсімдігін зерттеп, жеті сесквитерпенді лактонды бөліп алған, оның ішінде (1) [17] және (2) [18] құрамында хлор атомы бар екендігі дәлелденген және олар осы жусан түрінен алғаш рет бөлініп алынған. Бөлініп алынған қосылыстардың құрылысын дәлелдеу барысында, галоген атомы бар сесквитерпеноидтар гвайан және секо-гвайан құрылымды екендігі анықталған.

Осы қосылыстарды бөліп алуда авторлар шикізатқа экстрагент ретінде метанолды қолданған. Бағаналық хроматографияны, жартылай препаративті ЖТСХ-ны, кері фазалы ODS (октадецилсилил) силикагельді флеш бағаналық хроматографияны қолданған.



Қосылыс (2) DPPH радикалын сiңiруде керемет белсендiлiк танытты, ал IC₅₀ мәні 6.5 µM (оң бақылау - аскорбин қышқылы (IC₅₀, 20.0 µM) болды.

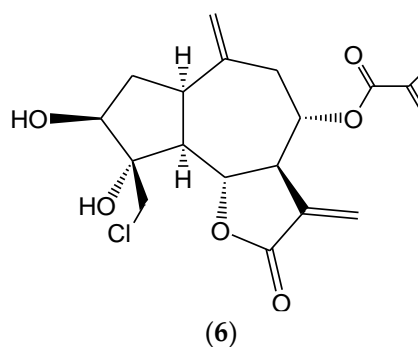
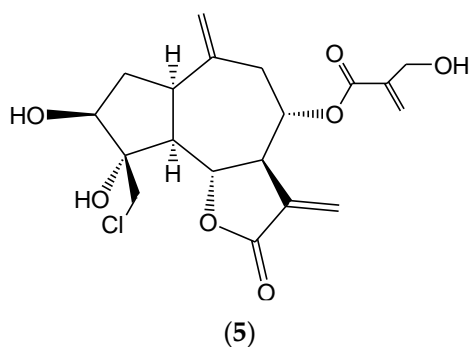
Зерттеушілер [19-21] *Artemisia austroyunnanensis* Ling & Y. R. Ling (Asteraceae) өсімдігінен бөлініп алынған алты сесквитерпенді лактонның, оның ішінде 3α-хлор-4β,10α -дигидрокси-1β,2β-эпокси-5α,7αH-гвай-11(13)-ен-12,6 α -олидтің (3) және андалусиннің (andalucin) (4) қабынуға қарсы белсенділігін анықтаған. RAW 264.7 жасушаларында LPS (липополисахарид) - қоздыратын қабыну медиаторын өндіруге арналған ингибиторлық әсерлері анықталып, нәтижелер концентрацияға байланысты реакцияда ROS (оттегінің белсенді түрлері) деңгейін төмендетуі мүмкін екенін көрсетті.



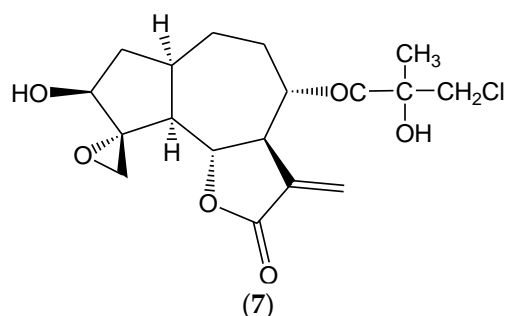
Хлор атомды гвайанолидтер - 3β-хлор-4β,10α-дигидрокси-1α,2α-эпокси-5α,7αН-гвай-11(13)-ен-12,6α-олид (1) және 3α-хлор-4β,10α-дигидрокси-1β,2β-эпокси- 5α,7αН-гвай-11(13)-ен-12,6α-олид (3) *Artemisia atrovirens* Hand.-Mazz. (Asteraceae) дәрілік өсімдігінен де фитохимиялық зерттеу жүргізіліп бөлініп алынған. Барлық қосылыстар HL-60 және A549 жасушалық қатарына қатысты *in vitro* тестіленіп, олардың цитотоксикалық белсенділігі анықталған [22].

Psephellus pyrrohoblepharus (Boiss.) Wagenitz (син. *Centaurea pyrrohoblephara* (Boiss.) (Asteraceae) түрік эндемикалық өсімдігінің хлороформды сығындысын көп сатылы хроматографиялық бөлу нәтижесінде бірнеше типті қосылыстар, оның ішінде хлорянтерин (5) және 19-дезоксихлорянтерин (6) бөлініп алынған.

Бұл қосылыстар осы өсімдік түрінен алғаш рет бөлінді. Қосылыстардың адамның қатерлі ісігі жасушаларының қатарында антипролиферативті белсенділігі анықталды. Бұл тапдау хлорянтериннің (5) және 19-дезоксихлорянтериннің (6) де барлық тексерілген жасуша қатарына айтарлықтай әсер ететіндігін көрсетті [23].



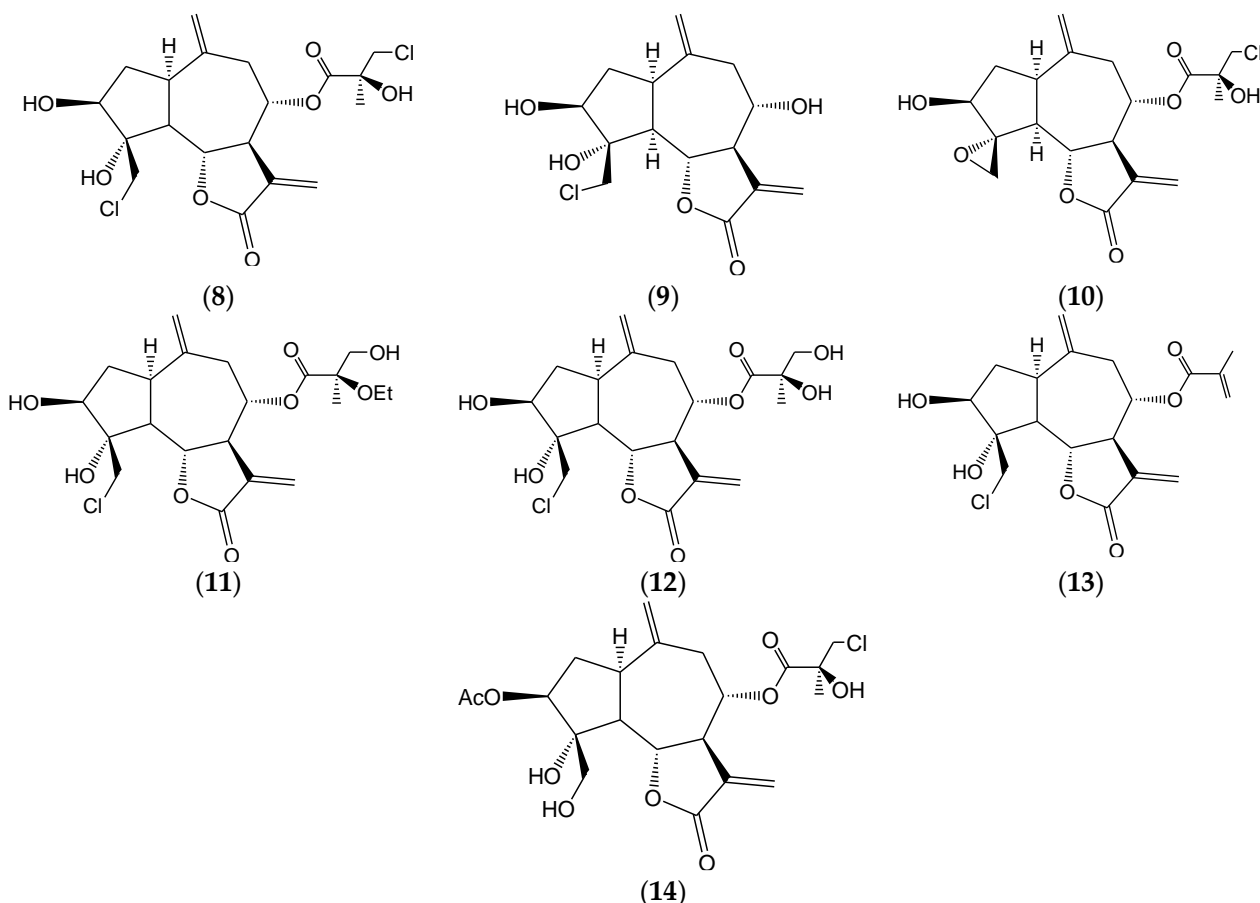
Psephellus bellus (Trautv.) Wagenitz (syn. *Centaurea bella* Trautv.) (Asteraceae) өсімдігінен индивидуалды бөлініп алынған қосылыстың (7) зерттеу қарсы белсенділігін анықтаған [24].



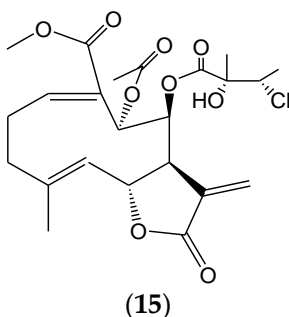
Авторлар [25] *Centaurea* (Asteraceae) туысынан, дәлірек *C. hyssopifolia* Vahl. және *C. linifolia* Vahl. түрлерінен оқшауланған хлорланған гвайанолидтердің, яғни сәйкесті (8-12)

және (13-14) HL-60, U-937 адам лейкемиясының жасушалық қатарына, BCL-2 антиапоптоикалық ақуызын және SK-MEL-1 адам меланомасының жасушалық желісін шамадан тыс арттыратын U-937 ерекше жасушалық қатарына қатысты зерттеулер жүргізген. Хлоргиссопифолиндер (chlorohyssopifolins) А (8), С (10) және D (11) және линихлорин А (linichlorin А) (13) төрт жасушалық қатарында өсуді тежейтін индукция тұрғысынан ең күшті қосылыстар болды.

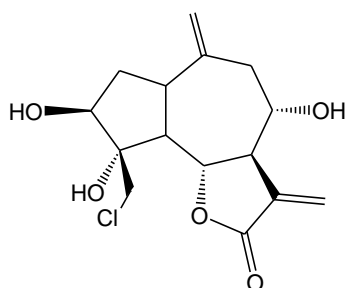
Хлоргиссопифолиндер А (8) және D (11) және линихлорин А (13) адам U937 лейкемия жасушаларының апоптозының күшті индукторлары болды. Жалпы, бұл зерттеу гвайанолидтерді адамның ісік жасушаларына қатысты цитоуыттылық әсер ететіндігін көрсетеді.



Авторлар *Smallanthus sonchifolius* (Poepp. & Endl.) H. Robinson (Asteraceae) өсімдігі жапырақтарының этанолды сығындысынан белгілі төрт қосылыспен қатар, құрамында хлор атомы бар жаңа сесквитерпенді лактонды (15) бөліп алған. Заттарды бөліп алуда бағаналық хроматографияны және тазартуда жоғары тиімді сұйықтық хроматографияны қолданған. Жаңа қосылысты хлородалин (chlorodalin) деп сипаттап атаған. Цитоуыттылық белсенділігі адамның ісік жасушаларының екі жолында бағаланды және жаңа қосылыс айтарлықтай цитоуытты белсенділікті көрсетті [26].

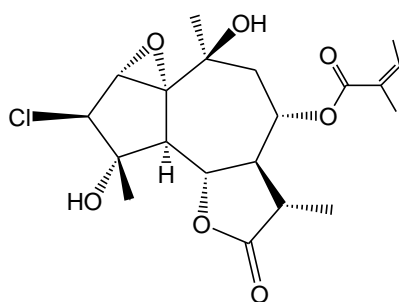


Centaurothamnus maximus Wagentz & Dittri (Asteraceae) түрінен хлорянеринді (5) және хлоргиссопифолин В (chlorohyssopifolin В) (16) бөліп алған. Авторлар оқшауланған гваянолидтерге арналған биосинтездің жолын ұсынған [27].

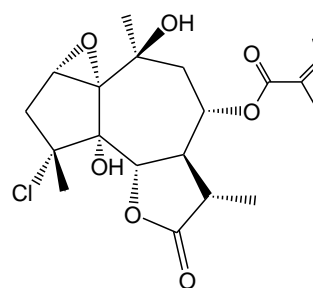


(16)

Achillea туысын (*A. millefolium* L.) (Asteraceae) одан әрі зерттеуін жалғастыру нәтижесінде жаңа миллефолиуминдер А– G (millefoliumins) бөлініп алынған, оның ішінде миллефолиумин F және G (17, 18) құрамында хлор атомдары бары дәлелденген. Зерттеулер нәтижесінде хлор бар сесквитерпенді лактондар (17, 18) меланогенезді және тирозиназа белсенділігін арттыруға қабілетті екендігі анықталған [28].

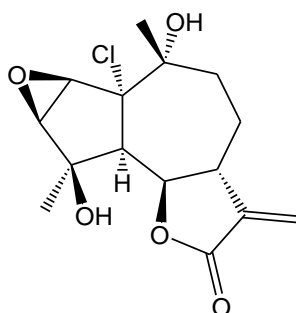


(17)



(18)

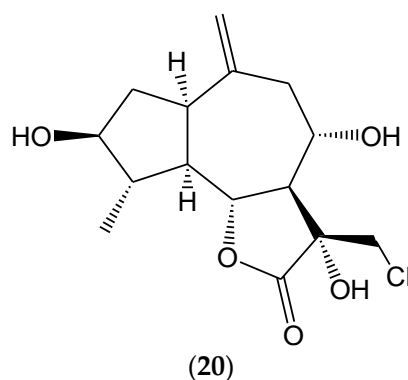
Өсімдік (*Achillea cretica*, Asteraceae) бөліктерінің (сабақтар мен жапырақтардың) бутанол сығындысын силикагельді қолданып бағаналық хроматографиялағанда жаңа сесквитерпенді лактон - ахикретин 2 (achicretin (2): 2β, 3β-эпокси-4β, 10α-дигидрокси-1α-хлорогвайан-6α,12-олид (19) бөлінген [29].



(19)

Ахикретин 2 күшті ингибиторлық белсенділікті көрсетті.

Бұл зерттеуде *Synara scolymus* L. (Asteraceae) өсімдігінің метанолды сығындысының дихлорметанды фракциясын одан әрі фракциялау нәтижесінде цинаринин В (synarinin В) (20) бөлініп алынған [30].



Зерттеулер көрсеткендей табиғи көздерден бөлініп алынған галоген атомды сесквитерпеноидтар галогенидрин түрінде кездесетіндігі байқалады.

Нәтижелер

Құрамында галоген атомы бар сесквитерпенді лактондарды зерттей келе бірқатар нәтижелер анықталды. Осы қысқа шолу негізінде галоген атомы бар қосылыстар келесі өсімдік түрлерінен бөлініп алынғаны анықталды: *Artemisia capillaris*, *Artemisia austroyunnanensis* Ling & Y. R. Ling, *Artemisia atrovirens* Hand.-Mazz., *Psephellus pyrrohoblepharus* (Boiss.) Wagenitz (син. *Centaurea pyrrohoblephara* (Boiss.)), *Psephellus bellus* (Trautv.) Wagenitz (syn. *Centaurea bella* Trautv.), *Centaurea hyssopifolia* Vahl., *Centaurea linifolia* Vahl., *Smallanthus sonchifolius* (Poepp. & Endl.) H. Robinson, *Centaurothamnus maximus* Wagenitz & Dittri, *Achillea millefolium* L., *Achillea cretica* және *Cynara scolymus* L. түрлерінен бөлініп алынған. Келтірілген өсімдік түрлерінің барлығы күрделігүлділер тұқымдасына (Asteraceae) жататындығы анықталды. Сонымен қатар осы зерттеулер негізінде табиғи көздерден бөлініп алынған галогенді сесквитерпеноидтардың 90%-ы гвайан құрылымды екендігі анықталып отыр.

Қорытынды

Сонымен, бұл шолу мақалада табиғи шикізат көздерінде кеңінен таралған сесквитерпенді лактондардың бір тобы бөліп алып қарастырылды. Құрамында галоген атомы бар сесквитерпенді лактондар туралы мәліметтер жиналды. Жүргізілген зерттеулер бойынша табиғатта кездесетін галоген атомы бар қосылыстарда әдетте хлор атомы болатыны байқалады. Галогенді сесквитерпеноидтарды зерттей келе, осы шолу негізінде табиғи көздерден бөлінген галогенді сесквитерпенді лактондардың көпшілігі гвайан құрылымды екендігі анықталды, өте сирек *секо*-гвайанолид және гермакран түрі де кездеседі. Олардың тек күрделітұқымдас түрлерінен табылғаны анықталды. Сонымен қатар олардың биологиялық белсенділігі, атап айтқанда зеңге қарсы, қабынуға қарсы, қатерлі ісікке қарсы, меланогенезді және тирозиназа белсенділіктері, цитоуыттылығы, DPPH радикалын сіңіруі анықталды. Бұл қысқа шолу сесквитерпеноидтардың құрылымдық типтерін, биологиялық белсенділіктерін жүйелеуде қажеттілікке жарайды деп санаймыз.

Әдебиеттер тізімі

1. Gonzalez U., Morales-Jimenez J., Nieto-Camacho A., Martinez M., Maldonado E. Elemolides from *Zinnia peruviana* and evaluation of their antibacterial and α -glucosidase inhibitory activities // Natural Product Research. – 2019. Online Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/gnpl20>.

DOI: doi.org/10.1080/14786419.2019.1648461.

2. Perveen Sh., Alqahtani J., Orfali R., Aati H.Y., Al-Taweel A.M., Ibrahim T.A., Khan A., Yusufoglu H.S., Abdel-Kader M.S., Taglialatela-Scafati O. Antibacterial and Antifungal Sesquiterpenoids from Aerial Parts of *Anvillea garcinii* //Molecules. - 2020. - Vol. 25. - P. 1730. DOI: 10.3390/molecules25071730.

3. Chea A., Hout S., Long C., Marcourt L., Faure R., Azas N., Elias R. Antimalarial activity of sesquiterpene lactones from *Vernonia cinerea* // Chemical and Pharmaceutical Bulletin. - 2006. - Vol. 54, No 10. - P. 1437-1439. DOI: 10.1248/cpb.54.1437.

4. Mehrotra E., Vishwakarma J., Tripathi A.C., Sonar P.K., Saraf Sh.K. Schizonticidal antimalarial sesquiterpene lactones from *Magnolia champaca* (L.) Baill. ex Pierre: microwave-assisted extraction, HPTLC fingerprinting and computational studies // Natural Product Research. - 2017. Online Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/gnpl20>. DOI: 10.1080/14786419.2017.1396595.

5. Caldas L.A., Yoshinaga M.L., Ferreira M.J.P., Lago J.H.G., Souza A.B. de, Laurenti M.D., Passeroe L.F.D., Sartorelli P. Antileishmanial activity and ultrastructural changes of sesquiterpene lactones isolated from *Calea pinnatifida* (Asteraceae) // Bioorganic Chemistry. - 2019. - Vol. 83. - P. 348-353. DOI: doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.10.059.

6. Dinga Y., Wang T., Chena T., Xie Ch., Zhang Q. Sesquiterpenoids isolated from the flower of *Inula japonica* as potential antitumor leads for intervention of paclitaxel-resistant non-small-cell lung cancer // Bioorganic Chemistry. - 2020. - Vol. 101. P. 103973. DOI: doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103973.

7. Grafakou M.-E., Barda Ch., Heilmann J., Skaltsa H. In vitro cytotoxic and anti-inflammatory activities of sesquiterpene lactones from *Centaurea papposa* (Coss.) Greuter // Natural Product Research. - 2021. (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/gnpl20>. DOI: 10.1080/14786419.2021.1955882.

8. Zhu N.-L., Tang Ch., Xu Ch., Ke Ch.-Q., Lin G., Jenis J., Yao Sh., Liu H., Ye Y. Cytotoxic Germacrane-Type Sesquiterpene Lactones from the Whole Plant of *Carpesium lipskyi* // J. Nat. Prod. - 2018. (Online) Journal homepage: Journal of Natural Products (acs.org). DOI: 10.1021/acs.jnatprod.8b01004.

9. Liua J., Liua F., Zhang N., Wang Y., Yang L., Bi Y., Zhang Y., Liu M. Two new sesquiterpene lactones from the fruits of *Illicium jiadifengpi* //Natural Product Research. - 2015. Online <http://www.tandfonline.com/loi/gnpl20>. DOI: doi.org/10.1080/14786419.2015.1058793.

10. Liu X., Li H., Wang Sh., Zhang J., Liu D. Sesquiterpene lactones of *Aucklandia lappa*: Pharmacology, pharmacokinetics, toxicity, and structure–activity relationship // Chinese Herbal Medicines. - 2021. - Vol. 13, No 2. - P. 167-176.

11. Salazar-Gomez A., Ontiveros-Rodríguez J.C., Pablo-Perez S.S., Vargas-Díaz M.E., Garduno-Siciliano L. The potential role of sesquiterpene lactones isolated from medicinal plants in the treatment of the metabolic syndrome // South African Journal of Botany. - 2020. - Vol. 135. - P. 240-251.

12. Yang J.-L., Wang R., Shi Y.-P. Phytochemicals and biological activities of *Ligularia species* // Nat. Prod. Bioprospect. - 2011. -Vol. 1. - P. 1-24. DOI: 10.1007/s13659-011-0003-y.

13. Oliveira L.F.G. de, Pereira B.A.S. Gilbert B., Correˆa A.L., Rocha L. Alves C.R. Natural products and phytotherapy: an innovative perspective in leishmaniasis treatment // Phytochem Rev. - 2017. -Vol. 16. - P. 219-233. DOI: 10.1007/s11101-016-9471-3.

14. Жалмаханбетова Р.И. Гетероатомды сесквитерпенді лактондардың табиғатта таралуы және олардың синтезі // Қарағанды университетінің хабаршысы. Химия сериясы. - 2010. - 1 шығ. - P. 72-78.

15. Жалмаханбетова Р.И. Гетероатомды сесквитерпенді лактондар: синтезі және биологиялық белсенділігі // ЕҰУ хабаршысы. Жаратылыстану ғылымдары сериясы. - 2015. - 105 шығ. №2. - P. 326-334.

16. Feng J., Jin Y.-J., Jia J.-J., Cao J.-F., Wang Y.-T., Li X.-F. Sesquiterpene lactones from *Artemisia capillaris* // Chemistry of Natural Compounds. - 2017. - Vol. 53, No. 5. - P. 978-979. DOI: 10.1007/s10600-017-2176-z.
17. Trifunovic' S., Aljanc'ic' I., Vajs V., Macura S., Milosavljevic' S. Sesquiterpene lactones and flavonoids of *Achillea depressa* // Biochemical Systematics and Ecology. - 2005. - Vol. 33. - P. 317-322. DOI: 10.1016/j.bse.2004.07.003
18. Ahmed A.A., Ga'ti T., Hussein T.A., Ali A.T., Tzakou O.A., Couladis M.A., Mabryd T.J., To'thb G. Ligustolide A and B, two novel sesquiterpenes with rare skeletons and three 1,10-seco-guaianolide derivatives from *Achillea ligustica* // Tetrahedron. - 2003. - Vol. 59. - P. 3729-3735. doi:10.1016/S0040-4020(03)00572-6.
19. Chi J., Li B.C., Dai W.F., Liu L., Zhang M. Highly oxidized sesquiterpenes from *Artemisia austroyunnanensis* // Fitoterapia. - 2016. - Vol. 115. - P. 182-188.
20. Liu L., Dai W.F., Xiang C., Chi J., Zhang M. 1,10-secoguaianolides from *Artemisia austroyunnanensis* and their anti-inflammatory effects // Molecules. - 2018. - Vol. 23, No 7. - P. 1639-1645.
21. Liu L., Liu D., Xiang Ch., Dai W., Li B., Zhang M. Sesquiterpene lactones from *Artemisia austroyunnanensis* suppresses ROS production and reduces cytokines, iNOS and COX-2 levels via NF-KB pathway in vitro // Natural Product Research. - 2019. (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/gnpl20>. DOI: 10.1080/14786419.2018.1516666.
22. Zheng Y., Ke C.-Q., Zhou S., Feng L., Tang C., Ye Y. Cytotoxic guaianolides and seco-guaianolides from *Artemisia atrovirens* // Fitoterapia. - 2021. - Vol. 151. Available online journal homepage: www.elsevier.com/locate/fitote. DOI: 10.1016/j.fitote.2021.104900.
23. Tastan P., Hajdú Z., Kúsz N., Zupkó I., Sinka I., Kivcak B., Hohmann J. Sesquiterpene Lactones and Flavonoids from *Psephellus pyrrhoblepharus* with Antiproliferative Activity on Human Gynecological Cancer Cell Lines // Molecules. - 2019. - Vol. 24. - P. 3165. DOI: 10.3390/molecules24173165. www.mdpi.com/journal/molecules.
24. Nawrot J., Adamski Z., Kamińska-Kolat B., Kubisiak-Rzepczyk H., Kroma A., Nowak G., Gornowicz-Porowska J. Antifungal Activity of the Sesquiterpene Lactones from *Psephellus bellus* // Plants. - 2021. - Vol. 10. - P. 1180. online <https://www.mdpi.com/journal/plants>. DOI: doi.org/10.3390/plants10061180.
25. Estévez-Sarmiento F., Saavedra E., Ruiz-Estévez M., León F., Quintana J., Brouard I., Estévez F. Chlorinated Guaiane-Type Sesquiterpene Lactones as Cytotoxic Agents against Human Tumor Cells // Int. J. Mol. Sci. - 2020. - Vol. 21. - P. 9767. An Open Access Journal from MDPI, DOI: 10.3390/ijms21249767.
26. Yuan Y., Aung K.K.W., Ran X.-K., Wang X.-T., Dou D.-Q., Dong F. A new sesquiterpene lactone from yacon leaves // Natural Product Research. - 2017. - Vol. 31, No1. - P. 43-49. DOI: 10.1080/14786419.2016.1212028.
27. Hussien T.A., Mohamed T.A., Elshamy A.I., Moustafa M.F., El-Seedi H.R., Pare P.W., Hegazy M.-E.F. Guaianolide Sesquiterpene Lactones from *Centaurothamnus maximus* // Molecules. - 2021. - Vol. 26. - P. 2055. <https://www.mdpi.com/journal/molecules>. DOI: doi.org/10.3390/molecules26072055.
28. Li H., Li J., Liu M., Xie R., Zang Y., Li J., Aisa H.A. Guaianolide sesquiterpene lactones from *Achillea millefolium* L. // Phytochemistry. - 2021. - Vol. 186. Available online journal homepage: www.elsevier.com/locate/phytochem. DOI: doi.org/10.1016/j.phytochem.2021.112733.
29. Hichri F., Znati M., Bouajila J., Jannet H.B. New cytotoxic sesquiterpene lactones from *Achillea cretica* L. growing in Tunisia // Journal of Asian Natural Products Research. - 2017. (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/ganp20>. DOI: doi.org/10.1080/10286020.2017.1355362.
30. Abbas G.M., Sallam A., Bar F.M.A., Lahloub M.F.I., Gohar A.A. A New Cynaropicrin Derivative from *Cynara Scolymus* L. // Rec. Nat. Prod. - 2021. - Vol.1 5, No 2. - P. 103-110. DOI: doi.org/10.25135/rnp.198.20.07.1747.

Р.И. Джалмаханбетова¹, А.М. Елшибаева¹, М.И. Мухитдинова², Ж.Ж. Жумагалиева³

¹Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, Нур-Султан, Казахстан

²Казахский университет технологии и бизнеса, Нур-Султан, Казахстан

³Карагандинский университет имени академика Е.А. Букетова, Караганда, Казахстан

Хлорированные сесквитерпеноиды, выделенные из растительных источников

Аннотация. Сесквитерпеновые лактоны представляют собой соединения, широко распространенные в растительном мире, составляющем самую большую группу вторичных метаболитов, и вызывают интерес с точки зрения структуры и свойств. Они отличаются высокой биоактивностью, в том числе противовоспалительной, антибактериальной, противогрибковой, антималярийной, антилейшманиозной активностью, а также обладают противоопухолевым и цитотоксическим действием. Выявлены представители, обладающие активностью против вируса гепатита В. Значительное внимание привлекает получение на их основе перспективных медицинских препаратов и медикаментов. В этой короткой обзорной статье собраны данные о сесквитерпеновых лактонах, содержащих атом галогена. Исследования показывают, что встречающиеся в природе соединения, содержащие атом галогена, обычно имеют атом хлора. Что касается особенностей строения, большинство галогенсодержащих сесквитерпеновых лактонов, выделяемых из природных источников, имеют гвайановую структуру и встречаются также в виде *секо*-гвайанолида и гермакранолида. Кроме того, выявлена их биологическая активность, в частности противогрибковая, противовоспалительная, противораковая, антирадикальная, меланогенезная и тирозиназная, а также цитотоксичность.

Ключевые слова: Asteraceae; хлорсодержащие сесквитерпеноиды; сесквитерпеновые лактоны; гвайанолиды; *секо*-гвайанолид; гермакранолид; биологическая активность.

R.I. Jalmakhanbetova¹, A.M. Yelshibayeva¹, M.I. Muhitdinova², Zh.Zh. Zhumagalieva³

¹L.N. Gumilyov Eurasian National University, Nur-Sultan, Kazakhstan

²Kazakh University of Technology and Business, Nur-Sultan, Kazakhstan

³Academician E.A. Buketov Karaganda University, Karaganda, Kazakhstan

Chlorinated sesquiterpenoides isolated from plant sources

Abstract. Sesquiterpene lactones are compounds of interest in terms of structure and properties that are widely distributed in the plant world, forming the largest group of secondary metabolites. Sesquiterpene lactones are characterized by highly bioavailability, including anti-inflammatory, antibacterial, antifungal, antimalarial, antileishmaniasis activities, as well as antitumor and cytotoxic effects. There have been identified representatives of the anti-HBV activity in the study. Significant attention should be paid to the fact that they are based on promising medical drugs or medications. This short review article collected data on sesquiterpene lactones containing a halogen atom. According to the studies carried out, it has been observed that compounds with a halogen atom found in nature usually contain a chlorine atom. As for the structural features, it has been found that most halogen sesquiterpene lactones released from natural sources are guaiano-structured, also found in the form of *seco*-guaianolide and germacranolide. In addition, the article determines their biological activity, in particular, anti-fungal, anti-inflammatory, anti-cancer, antiradical, melanogenesis and tyrosinase activity, cytotoxicity.

Keywords: Asteraceae; chlorine-containing sesquiterpenoids; sesquiterpene lactones; guaianolides; *seco*-guaianolide; germacranolide; biological activities.

References

1. Gonzalez U., Morales-Jimenez J., Nieto-Camacho A., Martinez M., Maldonado E., Elemenolides from *Zinnia peruviana* and evaluation of their antibacterial and α -glucosidase inhibitory activities, *Natural Product Research*. (2019). Online Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/gnpl20>. DOI: doi.org/10.1080/14786419.2019.1648461.
2. Perveen Sh., Alqahtani J., Orfali R., Aati H.Y., Al-Taweel A.M., Ibrahim T.A., Khan A., Yusufoglu H.S., Abdel-Kader M.S., Taglialatela-Scafati O., Antibacterial and Antifungal Sesquiterpenoids from Aerial Parts of *Anvillea garcinia*, *Molecules*, 25, 1730 (2020). DOI: 10.3390/molecules25071730.
3. Chea A., Hout S., Long C., Marcourt L., Faure R., Azas N., Elias R., Antimalarial activity of sesquiterpene lactones from *Vernonia cinerea*, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 54(10), 1437-1439 (2006). DOI: 10.1248/cpb.54.1437.
4. Mehrotra E., Vishwakarma J., Tripathi A.C., Sonar P.K., Saraf Sh.K., Schizonticidal antimalarial sesquiterpene lactones from *Magnolia champaca* (L.) Baill. ex Pierre: microwave-assisted extraction, HPTLC fingerprinting and computational studies, *Natural Product Research*. (2017). Online Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/gnpl20>. DOI: 10.1080/14786419.2017.1396595.
5. Caldas L.A., Yoshinaga M.L., Ferreira M.J.P., Lago J.H.G., Souza A.B. de, Laurenti M.D., Passeroe L.F.D., Sartorelli P., Antileishmanial activity and ultrastructural changes of sesquiterpene lactones isolated from *Calea pinnatifida* (Asteraceae), *Bioorganic Chemistry*, 83, 348-353 (2019). DOI.org/10.1016/j.bioorg.2018.10.059.
6. Dinga Y., Wang T., Chena T., Xie Ch., Zhang Q., Sesquiterpenoids isolated from the flower of *Inula japonica* as potential antitumor leads for intervention of paclitaxel-resistant non-small-cell lung cancer, *Bioorganic Chemistry*, 101, 103973 (2020). DOI.org/10.1016/j.bioorg.2020.103973.
7. Grafakou M.-E., Barda Ch., Heilmann J., Skaltsa H., In vitro cytotoxic and anti-inflammatory activities of sesquiterpene lactones from *Centaurea papposa* (Coss.) Greuter, *Natural Product Research*. (2021). (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/gnpl20>. DOI:10.1080/14786419.2021.1955882.
8. Zhu N.-L., Tang Ch., Xu Ch., Ke Ch.-Q., Lin G., Jenis J., Yao Sh., Liu H., Ye Y., Cytotoxic Germacrane-Type Sesquiterpene Lactones from the Whole Plant of *Carpesium lipskyi*, *J. Nat. Prod.* (2018). (Online) Journal homepage: [Journal of Natural Products \(acs.org\)](http://www.acs.org). DOI: 10.1021/acs.jnatprod.8b01004.
9. Liua J., Liua F., Zhang N., Wang Y., Yang L., Bi Y., Zhang Y., Liu M., Two new sesquiterpene lactones from the fruits of *Illicium jiadifengpi*, *Natural Product Research*. (2015). Online <http://www.tandfonline.com/loi/gnpl20>. DOI: doi.org/10.1080/14786419.2015.1058793.
10. Liu X., Li H., Wang Sh., Zhang J., Liu D., Sesquiterpene lactones of *Aucklandia lappa*: Pharmacology, pharmacokinetics, toxicity, and structure-activity relationship, *Chinese Herbal Medicines*, 13(2), 167-176 (2021).
11. Salazar-Gomez A., Ontiveros-Rodríguez J.C., Pablo-Perez S.S., Vargas-Díaz M.E., Garduno-Siciliano L., The potential role of sesquiterpene lactones isolated from medicinal plants in the treatment of the metabolic syndrome, *South African Journal of Botany*, 135, 240-251 (2020).
12. Yang J.-L., Wang R., Shi Y.-P., Phytochemicals and biological activities of *Ligularia species*, *Nat. Prod. Bioprospect*, 1, 1-24 (2011). DOI: 10.1007/s13659-011-0003-y.
13. Oliveira L.F.G. de, Pereira B.A.S. Gilbert B., Corre[^]a A.L., Rocha L. Alves C.R., Natural products and phytotherapy: an innovative perspective in leishmaniasis treatment, *Phytochem Rev.*, 16, 219-233 (2017). DOI: 10.1007/s11101-016-9471-3.
14. Zhalmahanbetova R.I., Geteroatomdy seskviterpendi laktondardyn tabigatta taraluy zhane olardyn sintezi, *Қарағанды университетінің хабаршысы. Химия сериясы*, 1, 72-78 (2010).
15. Zhalmahanbetova R.I., Geteroatomdy seskviterpendi laktondar: sintezi zhane biologiyalyk belsendiligi, *EYU habarshysy. Zharatylystanu gylymdary seriyasy*, 105(2), 326-334 (2015).

16. Feng J., Jin Y.-J., Jia J.-J., Cao J.-F., Wang Y.-T., Li X.-F., Sesquiterpene lactones from *Artemisia capillaris*, *Chemistry of Natural Compounds*, 53(5), 978-979 (2017). DOI: 10.1007/s10600-017-2176-z.
17. Trifunovic' S., Aljanc'ic' I., Vajs V., Macura S., Milosavljevic' S., Sesquiterpene lactones and flavonoids of *Achillea depressa*, *Biochemical Systematics and Ecology*, 33, 317-322 (2005). DOI: 10.1016/j.bse.2004.07.003.
18. Ahmed A.A., Ga'ti T., Hussein T.A., Ali A.T., Tzakou O.A., Couladis M.A., Mabryd T.J., To'thb G., Ligustolide A and B, two novel sesquiterpenes with rare skeletons and three 1,10-seco-guaianolide derivatives from *Achillea ligustica*, *Tetrahedron*, 59, 3729-3735 (2003). DOI: 10.1016/S0040-4020(03)00572-6.
19. Chi J., Li B.C., Dai W.F., Liu L., Zhang M., Highly oxidized sesquiterpenes from *Artemisia austroyunnanensis*, *Fitoterapia*, 115, 182-188 (2016).
20. Liu L., Dai W.F., Xiang C., Chi J., Zhang M., 1,10-secoguaianolides from *Artemisia austroyunnanensis* and their anti-inflammatory effects, *Molecules*, 23(7), 1639-1645 (2018).
21. Liu L., Liu D., Xiang Ch., Dai W., Li B., Zhang M., Sesquiterpene lactones from *Artemisia austroyunnanensis* suppresses ROS production and reduces cytokines, iNOS and COX-2 levels via NF-KB pathway in vitro, *Natural Product Research*. (2019). (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/gnpl20>, DOI: 10.1080/14786419.2018.1516666.
22. Zheng Y., Ke C.-Q., Zhou S., Feng L., Tang C., Ye Y., Cytotoxic guaianolides and seco-guaianolides from *Artemisia atrovirens*, *Fitoterapia*. 151 (2021). Available online journal homepage: www.elsevier.com/locate/fitote. DOI: 10.1016/j.fitote.2021.104900.
23. Tastan P., Hajdú Z., Kúsz N., Zupkó I., Sinka I., Kivcak B., Hohmann J., Sesquiterpene Lactones and Flavonoids from *Psephellus pyrrhoblepharus* with Antiproliferative Activity on Human Gynecological Cancer Cell Lines, *Molecules*, 24, 3165 (2019). DOI: 10.3390/molecules24173165.
24. Nawrot J., Adamski Z., Kamińska-Kolat B., Kubisiak-Rzeczyk H., Kroma A., Nowak G., Gornowicz-Porowska J., Antifungal Activity of the Sesquiterpene Lactones from *Psephellus bellus*, *Plants*. 10, 1180 (2021). online <https://www.mdpi.com/journal/plants>. DOI: doi.org/10.3390/plants10061180.
25. Estévez-Sarmiento F., Saavedra E., Ruiz-Estévez M., León F., Quintana J., Brouard I., Estévez F., Chlorinated Guaiane-Type Sesquiterpene Lactones as Cytotoxic Agents against Human Tumor Cells, *Int. J. Mol. Sci.*, 21, 9767 (2020). An Open Access Journal from MDPI, DOI: 10.3390/ijms21249767.
26. Yuan Y., Aung K.K.W., Ran X.-K., Wang X.-T., Dou D.-Q., Dong F., A new sesquiterpene lactone from yacon leaves, *Natural Product Research*, 31(1), 43-49 (2017). DOI: 10.1080/14786419.2016.1212028.
27. Hussien T.A., Mohamed T.A., Elshamy A.I., Moustafa M.F., El-Seedi H.R., Pare P.W., Hegazy M.-E.F., Guaianolide Sesquiterpene Lactones from *Centaurothamnus maximus*, *Molecules*, 26, 2055 (2021). <https://www.mdpi.com/journal/molecules>, DOI.org/10.3390/molecules26072055.
28. Li H., Li J., Liu M., Xie R., Zang Y., Li J., Aisa H.A., Guaianolide sesquiterpene lactones from *Achillea millefolium* L., *Phytochemistry*. 186 (2021). Available online journal homepage: www.elsevier.com/locate/phytochem. DOI: doi.org/10.1016/j.phytochem.2021.112733.
29. Hichri F., Znati M., Bouajila J., Jannet H.B., New cytotoxic sesquiterpene lactones from *Achillea cretica* L. growing in Tunisia, *Journal of Asian Natural Products Research*. (2017). (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/ganp20>. DOI: doi.org/10.1080/10286020.2017.1355362
30. Abbas G.M., Sallam A., Bar F.M.A., Lahloub M.F.I., Gohar A.A., A New Cynaropicrin Derivative from *Cynara Scolymus* L., *Rec. Nat. Prod.*, 15(2), 103-110 (2021). DOI: doi.org/10.25135/rnp.198.20.07.1747.

Авторлар туралы мәліметтер:

Жалмаханбетова Р.И. – химия ғылымдарының докторы, қауымдастырылған профессор, химия кафедрасының доценті, Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Қ, Мұңайтпасов көш., 13, Нұр-Сұлтан, Қазақстан.

Елшібаева А.М. – 1-курс докторанты, химия кафедрасының докторанты, Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Қ, Мұңайтпасов көш., 13, Нұр-Сұлтан, Қазақстан.

Мухитдинова М.И. – 1-курс магистранты, Қазақ технология және бизнес университетінің магистранты, Қ. Мұхамедханов көш., 37А, Нұр-Сұлтан, Қазақстан.

Жұмағалиева Ж.Ж. – химия ғылымдарының кандидаты, Е.А. Бөкетов атындағы Қарағанды университетінің зоология кафедрасының қауымдастырылған профессоры, Университетская көш., 28, Қарағанды, Қазақстан.

Jalmakhanbetova R.I. – Doctor of Chemical Sciences, Associate Professor. Associate Professor, Department of Chemistry, L.N. Gumilyov Eurasian National University, 13 K. Munaitpasov str., Nur-Sultan, Kazakhstan.

Yelshibayeva A.M. – The 1st year Ph.D. student, Department of Chemistry, L.N. Gumilyov Eurasian National University, 13 K. Munaitpasov str., Nur-Sultan, Kazakhstan.

Mukhitdinova M.I. – The 1st year master's student, Kazakh University of technology and business, 37A K. Mukhamedkhanov str., Nur-Sultan, Kazakhstan.

Zhumagalieva Zh.Zh. - Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor of the Department of Zoology, of E.A. Buketov Karaganda University, 28 Universitetskaya str., Karaganda, Kazakhstan.