

OBSAHOVÉ LÁTKY ROSTLIN ČELEDI *CELASTRACEAE*JIŘÍ PATOČKA<sup>a</sup> a LUDEK JAHODÁŘ<sup>b</sup><sup>a</sup>Katedra toxikologie, Vojenská lékařská akademie, 500 01 Hradec Králové, <sup>b</sup>Katedra farmaceutické botaniky a ekologie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, 500 05 Hradec Králové

Došlo dne 22.X. 1998

Klíčová slova: *Celastraceae*, alkaloid, terpen, biologický efekt

## Obsah

1. Úvod
2. Chemie obsahových látek
  - 2.1. Pentacyklické chinoidní triterpeny
  - 2.2. Tricyklické seskviterpeny
    - 2.2.1. Seskviterpenické laktony
    - 2.2.2. Dihydro-P-agarofuranové seskviterpeny
3. Alkaloidy
  - 3.1. Ansa-makrolidové alkaloidy
  - 3.2. Maytansinoidy
  - 3.3. Triazacyklotridekanové alkaloidy
4. Biologické účinky
5. Závěr

## 1. Úvod

Čeď *Celastraceae* (jesencovitých) zahrnuje kolem 430 druhů rostlin, rozdělených do mnoha rodů, z nichž fytochemicky byly studovány zejména rody *Euonymus*, *Catha*, *Maytenus*, *Tripterygium*, *Celastrus*, *Rzedowskia*, *Pleurostyliia*, *Putterlickia*, *Orthosphenia*, *Hippocratea*, *Cassine* a *Bhesa*. Rostliny této čeledi jsou rozšířeny v teplejších oblastech celého světa, zejména však v latinsko-americké oblasti. V Evropě je tato čeď zastoupena jen dvěma rody, *Maytenus* a *Euonymus* (brslen). Brslen evropský (*Euonymus europeus* L.) roste i v našich lesích, zejména na jejich okrajích a křovinatých úsecích. Je rozšířen po celé Evropě. Na Iberském poloostrově roste *Maytenus senegalensis* Lank známý též jako *Catha europea*<sup>1</sup>. Nejznámějším zástupcem rodu *Catha* je *Catha edulis*, jejíž listy z mladých výhonků poskytují drogu známou pod názvem khat, oblíbenou zejména v arabských zemích. Tento stromovitý keř je původem z Etiopie, ale rostlina se pěstuje uměle v řadě afrických států (Keňa, Somálsko, Tanzánie) i jinde<sup>2</sup>. Droga se žvýká v čerstvém stavu, kdy je neúčinnější, nebo se z ní připravuje nálev, tzv. somálský čaj. Khat potlačuje spánek a únavu, mírní bolest, zahání hlad a zlepšuje náladu<sup>3</sup>. Endemický druh *Maytenus canariensis* (*Catha cassinoides*) roste na Kanárských ostrovech<sup>4</sup> a druh *Maytenus dryandii* na ostrově Madeira<sup>5</sup>.

V Evropě bylo dříve dřevo brslenu ceněno jako surovina pro výrobu ševcovských floků či pro drobné řezbářské práce, rostlina však nikdy nehrála úlohu v lidovém léčitelství jako droga. Naproti tomu v oblasti Střední Ameriky patřily vždy rostliny čeledi *Celastraceae* mezi významné drogy původního indiánského obyvatelstva. V současné době se staly předmětem zájmu mnoha specialistů, byla z nich izolována řada zajímavých látek a prozkoumány některé jejich biologické účinky. Informace o obsahových látkách jsou však často publikovány rozptýleně v obtížně přístupných zdrojích a souhrnná práce, pokud je nám známa, nebyla dosud publikována. Smyslem této práce je pokusit se alespoň o stručnou sumarizaci dosavadních znalostí.

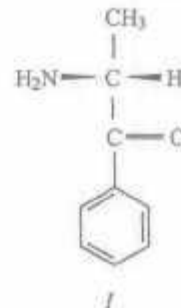
## 2. Chemie obsahových látek

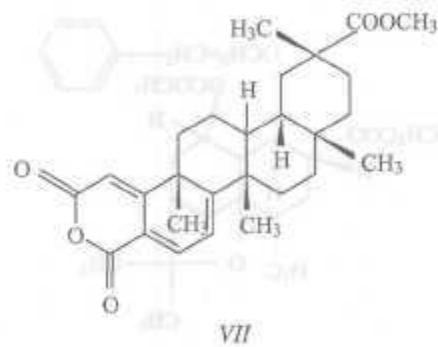
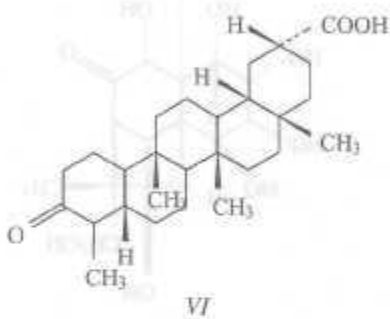
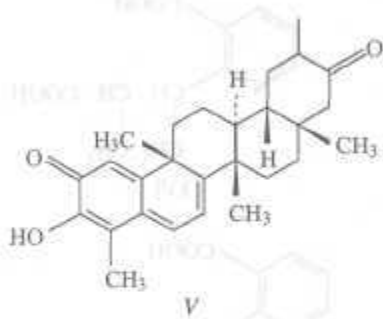
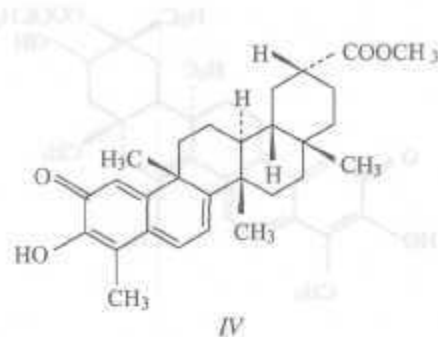
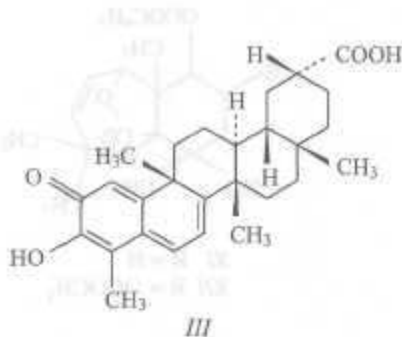
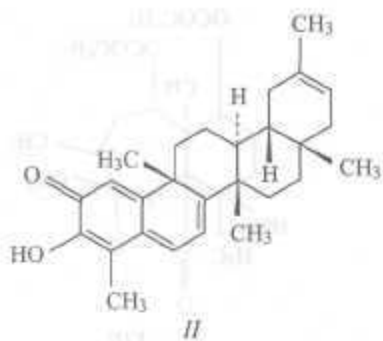
Vzhledem k počtu druhů čeledi *Celastraceae* byla až dosud fytochemicky studována jen jejich nepatrná část. Přesto množství nalezených látek je překvapivě veliké a jejich strukturální variabilita značná. Po dlouhou dobu byly naše znalosti omezeny na obsahové látky izolované z *Catha edulis*, které jsou i účinnými látkami stejnojmenné drogy. Tyto látky jsou deriváty fenylethylaminu a hlavním farmakologicky účinným alkaloidem je kathinon (*I*). Ten je ve vysoké koncentraci obsažen jen v čerstvé droze, při sušení se jeho obsah rychle snižuje, neboť je rychle transformován na eferdrin a pseudoefedrin. Tyto alkaloidy se svým farmakologickým profilem poněkud liší od kathinonu a jsou i méně účinné<sup>6</sup>.

Poněkud zjednodušeně je možno říci, že hlavními obsahovými látkami všech dosud studovaných druhů rostlin čeledi *Celastraceae* jsou terpeny a alkaloidy. Terpeny jsou zastoupeny zejména pentacyklickými triterpeny, tricyklickými seskviterpenickými laktony a seskviterpeny se skeletem dihydro-3-agarofuranu. Alkaloidy jsou zastoupeny dvěma hlavními skupinami látek, které je možno charakterizovat jako ansa-makrolidy. Některé nalezené látky jsou však do tohoto schématu jen obtížně zařaditelné.

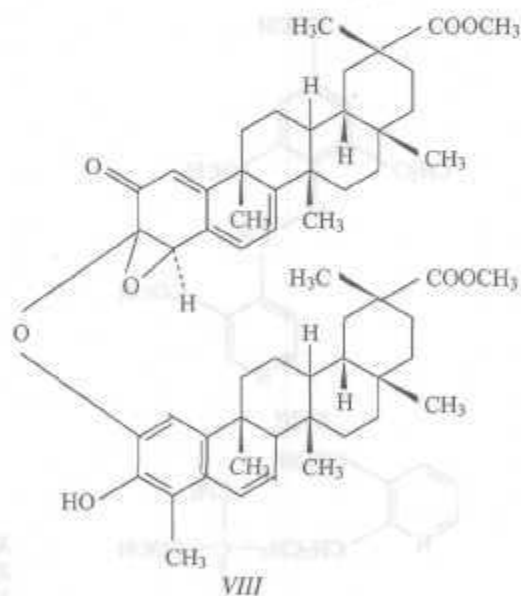
## 2.1. Pentacyklické chinoidní triterpeny

Typickými představiteli těchto terpenů jsou např. igu-esterin (*II*), celastrol (*III*), pristimerin (*IV*) či tingenon (*V*)





z *Maytenus canariensis*". Svým skeletem připomínají např. taraxerol, taraxasterol či taraxeron z *Taraxacum officinale*. Díky své semichinoidní struktuře jsou však tyto látky barevné, převážně žluté. Pristimerin (IV) byl nalezen také v *Zinnowiewia integerrima*, další rostlině čeledi *Celastraceae*<sup>8,9</sup> známé pod domorodým názvem „Palo blanco“. V této rostlině byly nalezeny dále triterpeny s friedelanovým skeletem<sup>10</sup>. Látky s touto strukturou byly nalezeny i v *Maytenus canariensis* a to 29-hydroxy-friedelan-3-on a 30-hydroxy-friedelan-3-on, jejichž matečnou látkou je kyselina 3-oxo-friedelan-29-karboxylová<sup>9</sup> (VI). Triterpeny se skeletem lupenu, tj. lupen-29-ol-3-on a lupen-3,29-diol byly izolovány z rostliny *Schafferia cuneifolia*<sup>9,10</sup>. Do této skupiny látek je možno zařadit také celastanhydrid (VII) izolovaný z *Kokoona zeylanica*, nalezený i v dalších druzích čeledi *Celastraceae*<sup>11,12</sup>, či magellanin (VIII) sestávající ze dvou molekul triterpenu spojených eterickým můstkem, nalezený v *Maytenus magellanica*<sup>13</sup>. Dalšími látkami tohoto typu jsou např. netzahuacoyon (IX) a netzahualcoynol (X) z *Orthospenia mexicana*<sup>14,15</sup>.

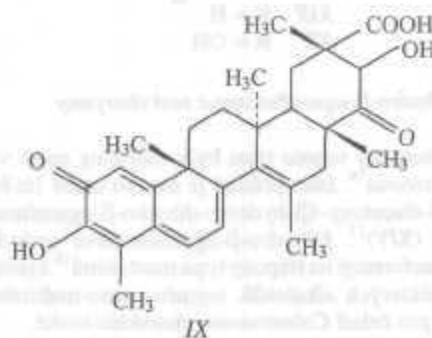


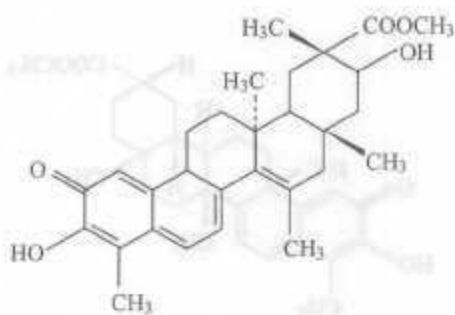
## 2.2. Tricyklické seskviterpeny

Tricyklické seskviterpeny čeledi *Celastraceae* lze po chemické stránce rozdělit na dva typy. Na seskviterpenické tricyklické laktony a na tricyklické dihydro- $\beta$ -agarofurany.

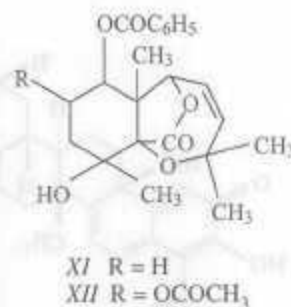
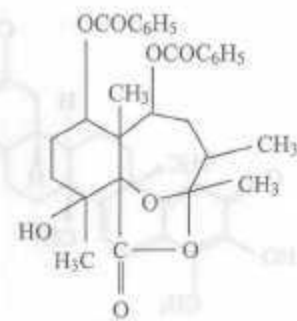
### 2.2.1. Seskviterpenické laktony

Typickými představiteli těchto látek jsou laktony označované jako mortoniny A (XI), B (XII) a D (XIII), nalezené v rostlině *Mortonia gregii*<sup>15,16</sup>. Byly izolovány též z *Mortonia palmieri* a *M. hidalguensis*<sup>5</sup> a jsou pravděpodobně metabolity seskviterpenů se skeletem dihydro- $\beta$ -agarofuranu.

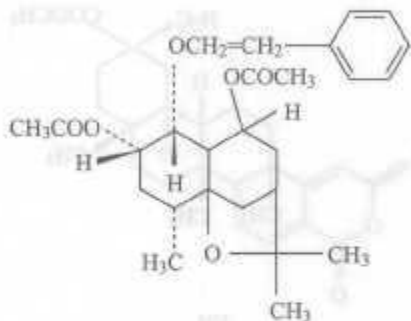




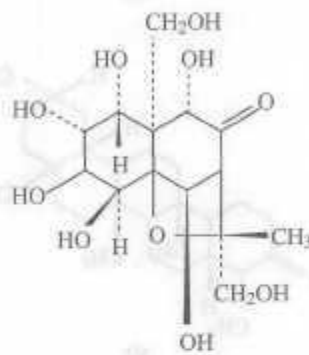
X

XI R = H  
XII R = OCOCH<sub>3</sub>

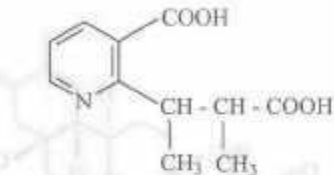
XIII



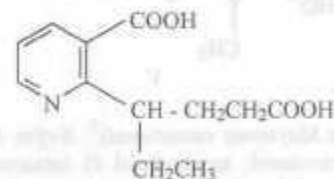
XIV



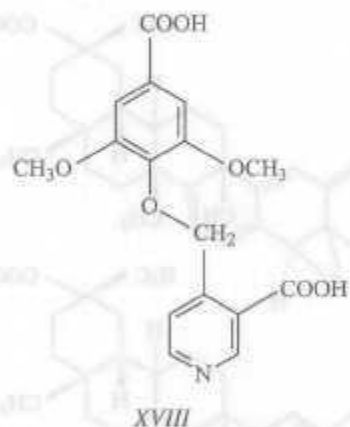
XV



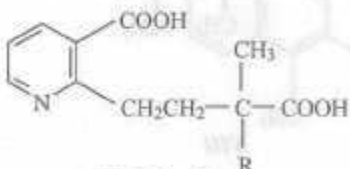
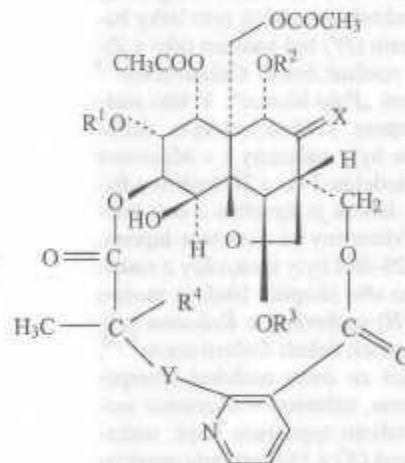
XVI



XVII



XVIII

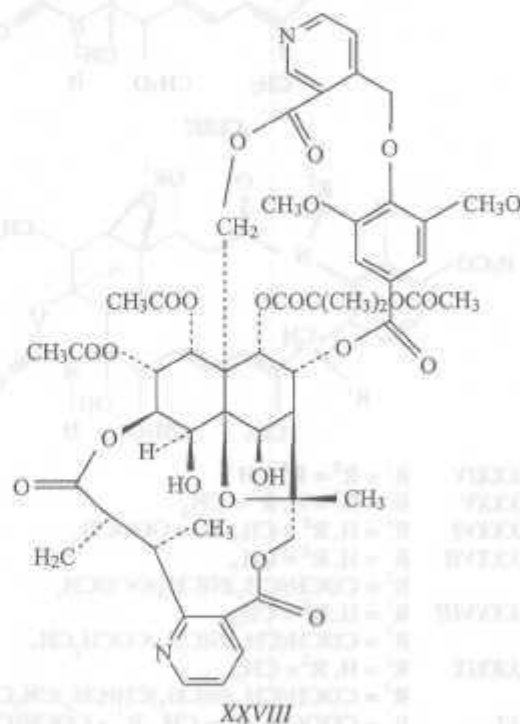
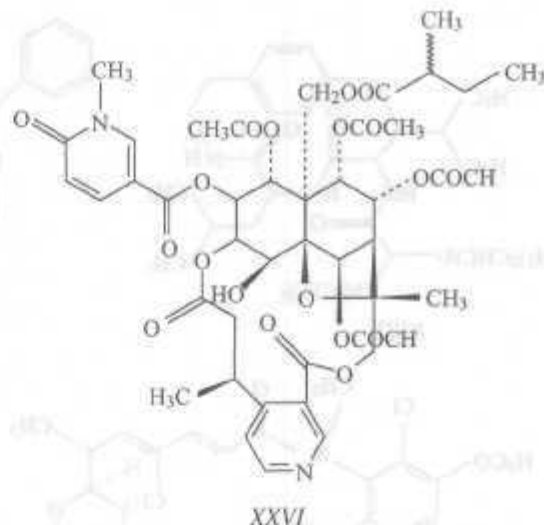
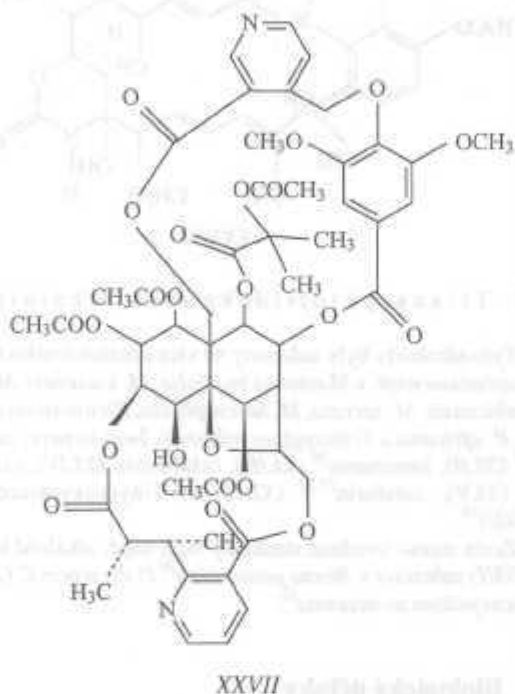
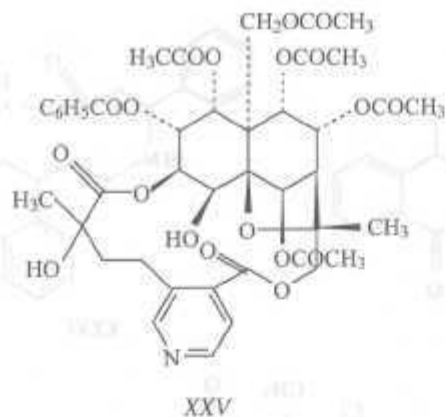
XIX R = H  
XX R = OHXXI R<sup>1</sup> = Bz, R<sup>2</sup> = Ac, R<sup>3</sup> = Ac, R<sup>4</sup> = OH, X = OAc.H, Y = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>  
XXII R<sup>1</sup> = Ac, R<sup>2</sup> = Ac, R<sup>3</sup> = Ac, R<sup>4</sup> = OH, X = OAc.H, Y = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>  
XXIII R<sup>1</sup> = Bz, R<sup>2</sup> = Ac, R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = OH, X = O, Y = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>  
XXIV R<sup>1</sup> = Ac, R<sup>2</sup> = Bz, R<sup>3</sup> = Ac, R<sup>4</sup> = H, X = OAc.H, Y = CHCH<sub>2</sub>

### 2.2.2. Dihydro- $\beta$ -agarofuranovéseskviterpeny

Seskviterpeny tohoto typu byly nalezeny např. v *Orthospenia mexicana*<sup>16</sup>. Jako příklad je možno uvést 1 $\alpha$ -benzoyloxy-6 $\beta$ ,9 $\beta$ -diacetoxy-4 $\beta$ -hydroxy-dihydro-P-agarofuran či isocolorbicol (XIV)<sup>17</sup>. Dihydro-P-agarofuranové seskviterpeny snadno transformují na terpeny typu mortoninů<sup>16</sup> a jsou rovněž součástí některých alkaloidů, zejména ansa-makrolidových, které jsou pro čeleď *Celastraceae* charakteristické.

### 3. Alkaloidy

Alkaloidy čeledi *Celastraceae* je možno podle jejich chemické struktury rozdělit do tří skupin. Prvá je tvořena makrocyclickými diestery typu ansa-makrolidů s pyridinovým jádrem v molekule, druhá, označovaná jako maytansinoidy, má také strukturu ansa-makrolidů, v jejich molekule je však zabudován skelet 1,3-oxazinu a obsahují také atom chloru, vázaný na benzenové jádro<sup>5</sup>. Třetí skupina alkaloidů má ve své struktuře zabudován skelet 1,5,9-triazacyklotridekanu<sup>18</sup>.



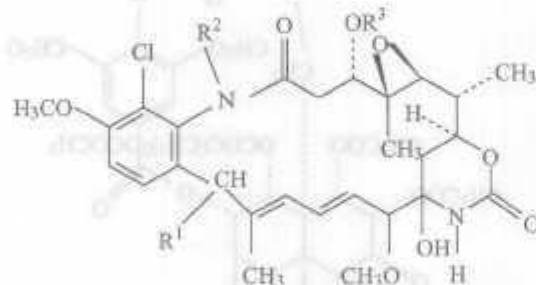
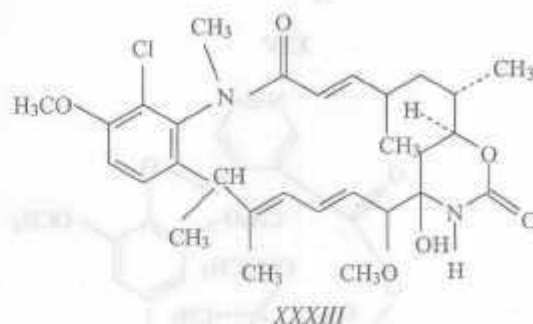
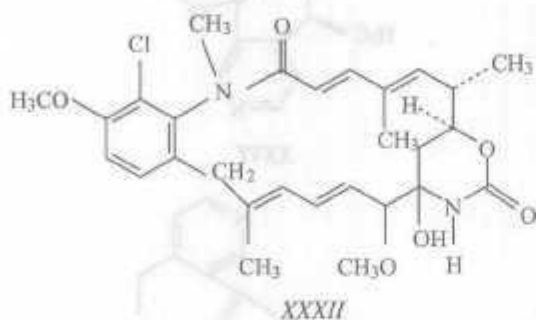
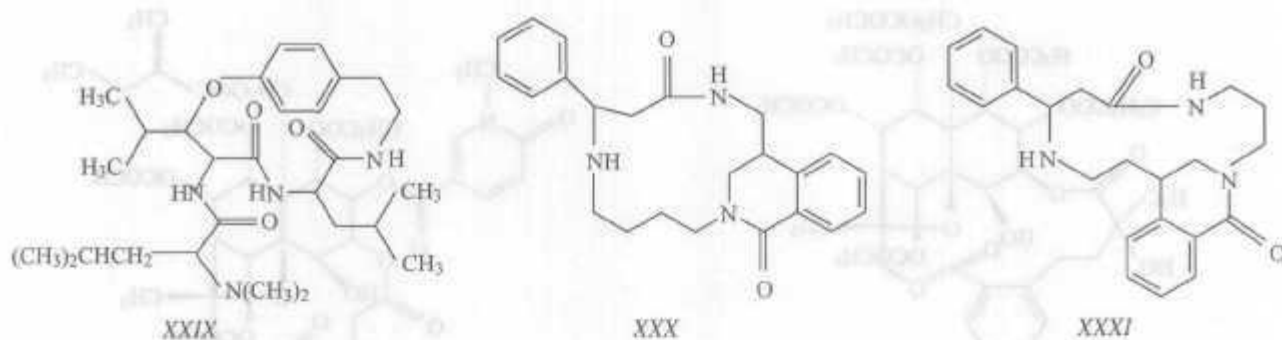
### 3.1. Ansa-makrolidové alkaloidy

Tato skupina alkaloidů má jednu část molekuly tvořenou seskviterpenem se skeletem P-agarofuranu, nejčastěji evoninolu (XV), a druhou část molekuly tvoří některá z dikarboxylových kyselin odvozených od pyridinu - kyseliny evonová (XVI), cassinová (XVII), cathová (XVIII), wilfordová (XIX) nebo hydroxywilfordová (XX). Molekula evoninolu (XV) je v těchto alkaloidech napojena esterickou vazbou na některou z výše uvedených pyridin-dikarboxylových kyselin do struktury cyklického esteru a část hydroxylových skupin evoninové části molekuly je acetylována či benzojlována<sup>1</sup>. Základními alkaloidy této skupiny jsou wilfordin (XXI), alatamin (XXII), neolatamin (XXIII) a horridin (XXIV), nalezené ve značném počtu druhů<sup>5</sup>. V dalších rostlinách čeledi *Celastraceae* jsou však stále nalézány nové látky tohoto typu, např. isowilfordin (XXV) v *Tripterygiumwilfordii*<sup>19</sup>, hippocratein III (XXVI) z *Hippocratea excelsa*<sup>20</sup> či catheduliny E3 (XXVII) a E4 (XXVIII) z *Catha edulis*<sup>21</sup>.

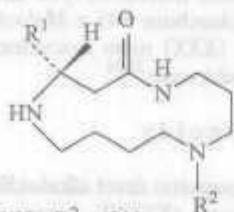
Dalšími typy ansa-makrolidových alkaloidů jsou např. franganin (XXIX) (daechuin S4) z *Melochia corchorifolia*<sup>22</sup> či cyclocelabenzen (XXX) nebo isocyclocelabenzen (XXXI) z *Maytenus mossambicensis*<sup>23,24</sup>.

### 3.2. Maytansinoidy

Až dosud bylo popsáno deset alkaloidů této skupiny: maysenin (XXXII), maysin (XXXIII), normaysin (XXXIV), maytansinol (XXXV), maytanacin (XXXVI), maytansin (XXXVII), maytanprin (XXXVIII), maytabutin (XXXIX) maytanbutacin (XL) a maytanvalin (XLI). Všechny byly izolovány z *Maytenus canariensis*<sup>3</sup>.



- XXXIV  $R^1 = R^2 = R^3 = H$   
 XXXV  $R^1 = R^3 = H, R^2 = CH_3$   
 XXXVI  $R^1 = H, R^2 = CH_3, R^3 = OCOCH_3$   
 XXXVII  $R^1 = H, R^2 = CH_3,$   
 $R^3 = COCH(CH_3)N(CH_3)OCOCH_3$   
 XXXVIII  $R^1 = H, R^2 = CH_3,$   
 $R^3 = COCH(CH_3)N(CH_3)COCH_2CH_3$   
 XXXIX  $R^1 = H, R^2 = CH_3,$   
 $R^3 = COCH(CH_3)N(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$   
 XL  $R^1 = COOCH_3, R^2 = CH_3, R^3 = COCH(CH_3)_2$   
 XLI  $R^1 = H, R^2 = CH_3,$   
 $R^3 = COCH(CH_3)N(CH_3)COCH_2CH(CH_3)_2$



- XLII  $R^1 = C_6H_5, R^2 = OH$   
 XLIII  $R^1 = CH=CH-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3, R^2 = COCH_3$   
 XLIV  $R^1 = C_6H_5, R^2 = COC_6H_5$   
 XLV  $R^1 = C_6H_5, R^2 = COCH=CHC_6H_5$   
 XLVI  $R^1 = C_6H_5, R^2 = CO-(2-furyl)$

### 3.3. Triaza cyklotridekanové alkaloidy

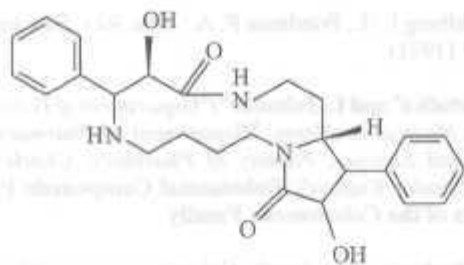
Tyto alkaloidy byly nalezeny ve více druzích rostlin čeledi *Celastraceae* např. v *Maytenus buxifolia*, *M. loeseneri*, *M. mossambicensis*, *M. serrata*, *M. heterophylla*, *Pleurostyliapposita*, *P. africana* a *Tripterygiumwilfordii*. Jsou to např. mayfolin<sup>25</sup> (XLII), loesenerin<sup>26</sup> (XLIII), celabenzin (XLIV), celacinin (XLV), celafurin<sup>27,28</sup> (XLVI) či 7-hydroxypleurocorin (XLVII)<sup>29</sup>.

Zcela mimo uvedené struktury stojí např. alkaloid bhesin (XLVIII) nalezený v *Bhesa paniculata*<sup>30</sup> či dicarprin C (XLIX) z *Dicarpellum pronyensis*<sup>31</sup>.

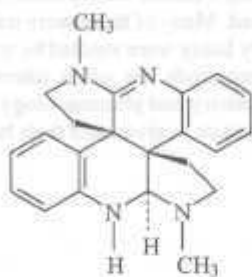
### 4. Biologické účinky

Obsahové látky čeledi *Celastraceae* vykazují zejména baktericidní a cytostatické účinky<sup>5</sup>. Pentacyklické chinoidní triterpeny vykazují antibaktericidní účinek na gram-pozitivní bakterie (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*), nikoliv však na gram-negativní (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*). Účinné jsou zejména tingenon (V), netzahualcoyon (IX), ale i některé další, vykazující antibaktericidní účinek již v koncentracích 10  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ . Látky mají také cytostatický účinek, srovnatelný s účinkem 6-merkaptopurinu. Při testování jejich účinku na růst buněčných kultur HeLa 229 buněk byly nalezeny hodnoty  $ID_{50}$  (tab. I).

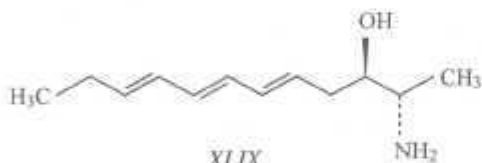
U alkaloidů čeledi *Celastraceae* byla zjištěna cytotoxická, antileukemická a antitumorová aktivita<sup>32,33</sup>. Např. XXXVII vykazoval antileukemickou aktivitu na myši leukemii P-388 v dávkách 50 až 100  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  a *in vitro* inhiboval růst maligních buněk v koncentracích od 10  $\text{mg}\cdot\text{ml}^{-1}$  (cit.<sup>5</sup>). Srovnatelnou biologickou aktivitu vykazovaly rovněž látky XXXII, XXXVIII, XL a další. Dihydro-(3-agarofuranové ansa-makrolidové alkaloidy nebyly dosud testovány na biologickou účinnost v širším



XLVII



XLVIII



XLIX

Tabulka I

Cytostatické účinky některých terpenů čeledi rostlin *Celastraceae* testovaných na buněčných kulturách HeLa buněk

Látka	ID <sub>50</sub> [mg.ml <sup>-1</sup> ]
Diacetyl-dihydropristimerin	0,3
Diacetyl-dihydrotingenon	0,4
Diacetyl-dihydroiguesterin	0,4
Igvesterin	0,6
Pristimerin	0,6
Tingenon	0,3

měřítka, mají však zřejmě obdobné účinky jako maytensinoidy. Biologická účinnost těchto alkaloidů je zřejmě založena na stejném principu jako u makrolidových antibiotik typu ansamycinu (rifampicin, rifamycin B, rifamycin SV, streptovarín), tzn. že inhibují bakteriální DNA-dependentní RNA-polymerasu<sup>28</sup>.

## 5. Závěr

Obsahové látky rostlin čeledi *Celastraceae* jsou až dosud málo prozkoumanou kapitolou farmakoetnografie, fytochemie a rostlinné biochemie, neboť většina zástupců této čeledi roste mimo Evropu, zejména v oblasti Latinské Ameriky.

Studium chemie, biochemie, farmakologie a toxikologie těchto látek může přinést nejen zajímavé, ale také užitečné poznatky. Řada těchto rostlin hrála důležitou úlohu v lidovém léčitelství původního obyvatelstva středoamerických kultur a může být zajímavou inspirací i pro současnou společnost.

*Autoři děkují profesoru A. G. Gonzálesovi a profesorce E. M. Peña-Méndez z univerzity v La Laguna, Tenerife, za poskytnutí materiálů, které nám umožnily sepsat tento článek. Jeho smyslem není podat vyčerpávající přehled zpracované tematiky, ale poskytnout některé zajímavé a jinak jen obtížně dostupné informace širšímu okruhu chemiků.*

## LITERATURA

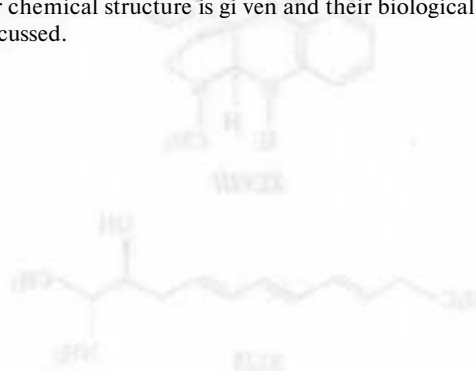
- Heywood V. H., Burges N. A., Woor D. M., Valentine D. H., Walter S. M., Webb D. A.: *Flora Europea*. Cambridge 1972.
- Smith T. A.: *Phytochemistry* 16, 9 (1977).
- Lasagna L.: *Phenylpropanolamine: A Review*. Wiley, New York 1988.
- Gonzáles A. G., Francisco C. G., Freire R., Hernández R., Salazar J. A., Suárez E.: *Anal. Chem.* 70, 376 (1975).
- Gonzáles A. G., Ravilo A. G., Ferro E. B., Gonzáles C. M., Luis J. G., Bazzochi I. L., Darta R. L.: *Plantas iberoamericanas. Fuentes de moléculas bioactivas. I. Celastraceas*. Santa Cruz de Tenerife 1987.
- Kalix P.: *Alcohol Alcohol* 19, 319 (1984).
- Gonzáles A. G., Francisco C. G., Freire R., Hernández R., Salazar J. A., Suárez F.: *Phytochemistry* 14, 1067 (1975).
- Brunning R., Wagner H.: *Phytochemistry* 17, 1821 (1978).
- Domínguez X. A., Franco R., García S., Avendano S., Ramírez G., Ortega D. A.: *Rev. Latinoamer. Quím.* 14, 146(1984).
- Betancor C., Freire R., González A. G., Salazar J. A., Pacard C., Prange T.: *Phytochemistry* 19, 1989 (1980).
- Gamlath C. B., Gunatilaka A. A. C., Tezuka Y., Kikuchi T.: *Tetrahedron Lett.* 29, 109 (1988).
- Gamlath C. B., Gunatilaka A. A. C., Tezuka Y., Kikuchi T., Balasubramaniam S.: *Phytochemistry* 29, 3189 (1990).
- Gonzáles A. G., Ravelo A. G., Martínez M. A., Gonzáles C. M.: *Nat. Prod. Lett.* 4, 165 (1994).
- Gonzáles A. G., Fraga B. M., González C. M., Ravelo A. G., Ferro E., Domínguez X. A., Martínez M. A., Fayos J., Perales A., Rodríguez M. L.: *Tetrahedron Lett.* 24, 3033 (1983).
- Kutney K. P., Boada M. H., Salisbury P. J., Stuart K. L., Worth B. R., Towsley P. M., Chalmers W. T., Wilson K., Jacobi G. G.: *Phytochemistry* 20, 653 (1981).
- Rzedowsky J.: *Ciencia (México)* 16, 139 (1957).
- Smith C. R., Miller R. W., Jr., Weisleder D., Rohwedder W. K., Eickman N., Clardi J.: *J. Org. Chem.* 41, 3264 (1976).
- Ripperger H., Schreiber K., Budzikiewicz H.: *Phytochemistry* 19, 161 (1980).
- Ya L.: *Phytochemistry* 30, 719 (1991).
- Calzada F., Mata R., Lopez R., Linares E., Bye R., Barreto V. M., del Rio F.: *Phytochemistry* 40, 583 (1995).

21. Baxter R. L., Dawes I. W.: *J.C.S. Perkin I*, 2965 a 2982 (1997).  
 22. Tschesche R., Last F.: *Tetrahedron Lett.* 25, 2993 (1968).  
 23. Wagner H., Burghart J.: *Helv. Chim. Acta* 65, 739 (1982).  
 24. Wagner H., Burghart J.: *Tetrahedron Lett.* 1978, 3893.  
 25. Diaz M., Ripperger H.: *Phytochemistry* 21, 255 (1982).  
 26. Gamlath C. B., Gunatilaka A. A. C.: *Phytochemistry* 27, 589(1988).  
 27. Kupchan S. M., Smith R. M.: *J. Org. Chem.* 42, 3660 (1977).  
 28. Wagner H., Burghart J.: *Helv. Chim. Acta* 64, 283 (1981).  
 29. Segueineau C, Richomme P., Brunaton J. Meadows P.: *Heterocycles* 38, 181 (1994).  
 30. Balayer A., Dalwitz N. J.: *Nat. Prod. Lett.* 2, 61 (1993).  
 31. Adeoti B., Pais P.: *Phytochemistry* 17, 831 (1978).  
 32. González A. G., Darias V., Boada J., Alonso G.: *Planta Med.* 43, 282(1977).  
 33. Sneden A. T.: *J. Nat. Prod.* 44, 503 (1981).

34. Goldberg I. H., Friedman P. A.: *Ann. Rev. Biochem.* 40, 797(1971).

**J. Patočka<sup>a</sup> and L. Jahodář<sup>b</sup>** (<sup>a</sup>*Department of Toxicology, Military Medical Academy,* <sup>b</sup>*Department of Pharmaceutical Botany and Ecology, Faculty of Pharmacy, Charles University, Hradec Králové*): **Substantial Compounds Present in Plants of the Celastraceae Family**

The herbage of the family *Celastraceae* is widely spread mainly in subtropical areas all over the world. The compounds contained in these plants (about 430 species) have been as yet insufficiently explored. Many of them were traditional ancient Indian drugs and only lately were studied by modern chemical methods. These compounds are often interesting from the point of view of chemistry and pharmacology. A short survey of their chemical structure is given and their biological effects are discussed.



Chemical structures of two compounds, labeled 12345 and 67890.

Compound	Structure	Formula
12345	[Chemical structure]	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub>
67890	[Chemical structure]	C <sub>18</sub> H <sub>34</sub> O

These compounds are of interest due to their biological effects and chemical structures.

References: [List of references]