

Лекарства из бересты

Благодаря направленной химической модификации природных растительных веществ с высокой биологической активностью в современную медицинскую практику входят новые лекарственные препараты. На основе бетулина, получаемого из бересты, новосибирскими учеными синтезированы производные бетулоновой кислоты, обладающие более высокой противовоспалительной и антиоксидантной активностью по сравнению с традиционными препаратами

Самые первые известные человеку лекарственные вещества – природного происхождения. И сегодня для профилактики и лечения заболеваний часто используются так называемые *натуральные препараты*, которые получают непосредственно из растений, животных, микроорганизмов, а также продуктов их жизнедеятельности. Эти настойки и экстракты из природного сырья содержат биологически активные вещества в неизменном, первозданном виде.

С прошлого века наряду с натуральными лекарствами стали широко использоваться *синтетические препараты* – продукты многостадийного органического синтеза. Эти лекарственные средства по лечебному эффекту, как правило, намного превосходят натуральные, но менее «физиологичны» для организма и зачастую имеют больше побочных эффектов.

В последние десятилетия ведущей тенденцией в области разработки новых лекарственных препаратов стало комбинирование этих двух подходов. В результате на стыке тонкого органического синтеза и медицинской химии появилось новое научное направление, которое занимается вопросами химической модификации природных органических веществ с целью создания новых биологически активных агентов.

Говоря о химической модификации какого-либо известного природного вещества, мы имеем в виду его

Ключевые слова: береза белая, бетулин, биологическая активность, химическая модификация, биокоъюгаты.
Key words: Betula alba, betuline, biological activity, chemical modification, bioconjugates

превращение в производные соединения, при котором сохраняется углеродный «скелет» молекулы. Подобные *полусинтетические препараты* имеют ряд преимуществ перед традиционными. Во-первых, они обычно легче включаются в метаболизм и имеют меньше нежелательных побочных эффектов по сравнению с синтетическими лекарствами и при этом оказывают более сильное терапевтическое воздействие по сравнению с природными препаратами.

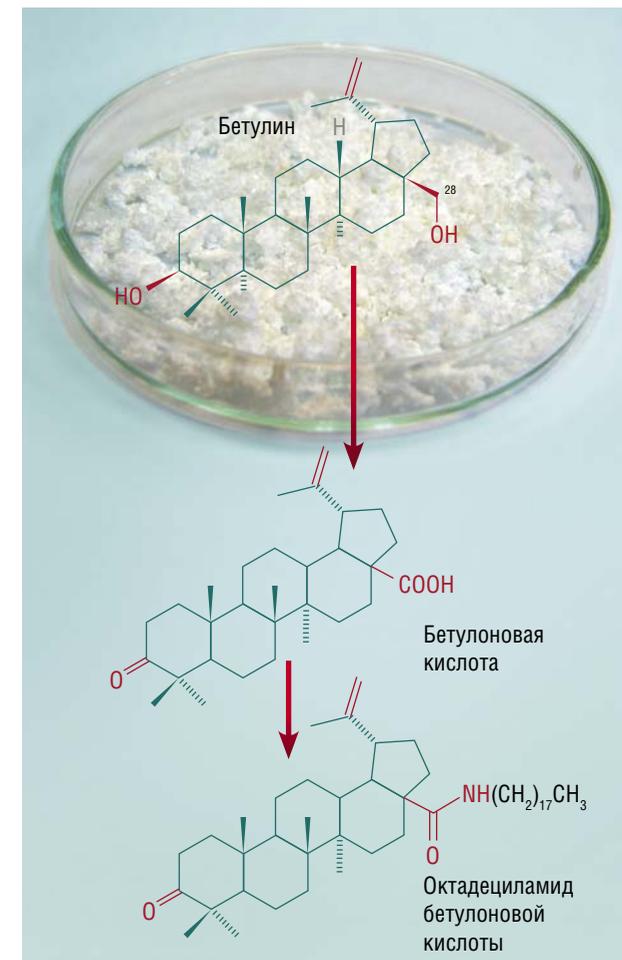
Во-вторых, их производство выгодно экономически и «экологически». Поскольку базовое соединение в этом случае требуется не синтезировать «с нуля», а лишь выделить и очистить, отпадает необходимость в проведении многоступенчатого синтеза с использованием



Белоствольная березка, признанный символ России, обязана необычной окраской своего ствола бетулину – смолистому органическому веществу, заполняющему клетки пробковой ткани березовой коры. Издавна известный своими целебными свойствами, бетулин обнаружен во многих растениях (орешник, календула, солодка и пр.), но больше всего (10–35 %) его содержится в бересте березы белой (*Betula alba*). Растения синтезируют бетулин для защиты от действия разнообразных неблагоприятных факторов внешней среды, что характеризует многообразие его биологического действия

агрессивных реактивов – минеральных кислот и щелочей. К тому же, органические вещества из природного материала чаще всего извлекают путем экстракции растворителями, которые затем перегонкой легко возвращаются в производственный цикл. Наконец, в качестве источника базовых соединений можно использовать дешевое возобновляемое сырье (трава, листья и корни деревьев, морские животные и растения и т. д.).

Такой подход оказался очень плодотворным: с помощью химической модификации были получены новые препараты на основе природных стероидов, антибиотиков пенициллиновой группы, алкалоидов морфина нового ряда и др., сегодня успешно использующиеся в медицинской практике.



Бетулин (*вверху*) – пентациклический тритерпеновый спирт $C_{30}H_{50}O_2$ – добывается из бересты в виде кристаллического порошка, состоящего из бесцветных, не имеющих запаха призм с температурой плавления $261^\circ C$. Впервые это очень устойчивое соединение было получено в 1778 г. преемником М. В. Ломоносова, русским химиком Т. Е. Ловицом. В наши дни на основе направленной химической трансформации окружения 28-го атома углерода молекулы бетулина создано много эффективных препаратов, в том числе российский препарат против вируса простого герпеса (*внизу*; Baltina *et al.*, 2003)

Эффективность поиска и создания новых полусинтетических лекарств во многом определяется правильным выбором исходного материала (сырья), предназначенного для переработки. Исследователи должны учитывать не только качество сырья, его доступность, стабильность воспроизводства в природе, безопасность и технологичность методов выделения нужного метаболита, но и структурные особенности самой базовой природной молекулы, которые позволяют проводить ее химическую модификацию. Наличие в определенных участках ее углеродного скелета функциональных групп (гидроксильной, карбоксильной, аминогруппы и т. п.) легче позволяет осуществлять «точечное» воздействие на молекулу и избежать образования ненужных продуктов реакции.

Среди органических веществ, сочетающих доступность и высокую биологическую активность, выделяется класс природных тритерпеноидов. К ним относится и бетулин, выделяемый из бересты. Его углеродный скелет состоит из 30 атомов, причем при 28-ом атоме углерода находится гидроксильная группа. Французские исследователи обнаружили, что некоторые химические производные бетулина, получаемые модификацией окружения этого атома углерода, обладают ценными лекарственными свойствами. Например, при замещении в этом положении группы CH_2OH на амидную группировку, было получено вещество, действующее как анти-ВИЧ агент (Dereu *et al.*, 1994).

Разработкой методов получения модифицированных природных соединений, в том числе и производных бетулина, и исследованиями их фармакологических свойств успешно занимаются в Новосибирском институте органической химии им. Н. Н. Ворожцова. Благодаря направленной трансформации молекулы бетулина – замещению группы CH_2OH в 28-м положении на различные амидные группы сложного состава – был получен ряд новых высокоэффективных лекарств избирательного действия. Среди них выделяются антивирусный препарат, пригодный для терапии СПИДа, и корректор токсических эффектов противораковой химиотерапии. Используя эти запатентованные средства, производимые из недорогого отечественного сырья, можно значительно снизить стоимость весьма затратного лечения.

Но фармацевтическая «история» бетулина на этом не заканчивается. Среди метаболитов растительного происхождения все чаще стали обнаруживать соединения, молекулы которых сочетают два или более структурных фрагмента различных типов – так называемые биоконъюгаты (биогбриды). Например, описаны типы гибридов «стероид–антибиотик» (Oaksmith *et al.*, 2009)

и «тритерпеноид–пептид» (Толстикова и др., 2006). Однако среди производных бетулина до последнего времени таких лекарственных гибридов не существовало.

Используя в качестве реагента простое производное бетулина – хлорангидрид бетулоновой кислоты – в 2000 г. исследователями из Института химической кинетики и горения СО РАН (Новосибирск) совместно с учеными из НИОХ был получен бетулонамид, содержащий ацетиленовый фрагмент.

Чем был обусловлен такой выбор? Как показали исследования последних десятилетий, соединения ацетиленового типа широко продуцируются, прежде всего, высшими растениями, а также грибами и микроорганизмами. Многие природные ацетиленовые метаболиты обладают высокой антираковой активностью. Кроме того, ацетиленовая группа, благодаря своей высокой реакционной способности, является одним из наиболее удобных фрагментов в молекулярном дизайне новых медицинских агентов.

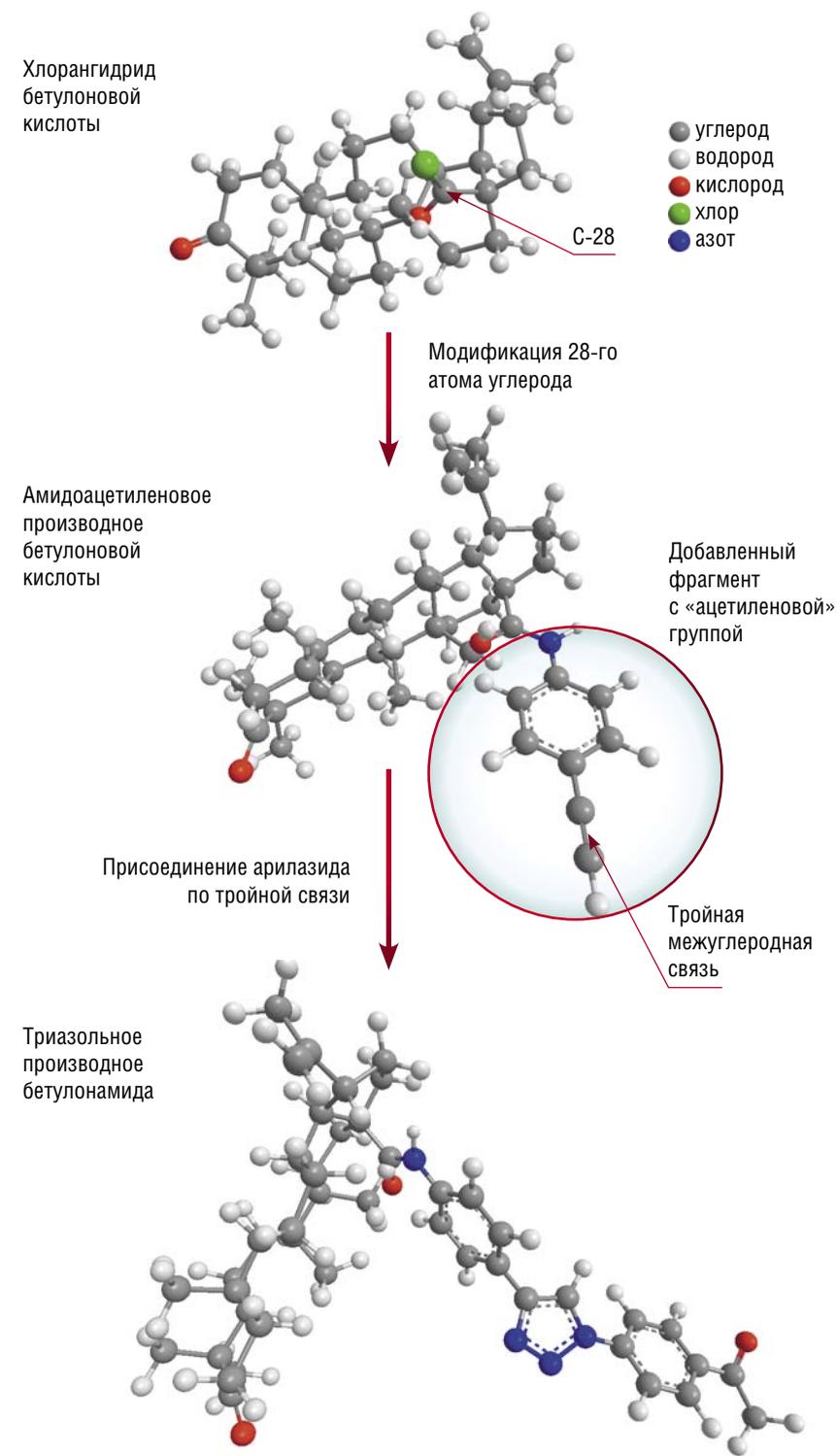
Так, замещение ацетиленового протона на разнообразные органические группы дало ряд перспективных биогбридов. А в результате присоединения органических азидов по тройной связи была получена серия триазольных производных, принадлежащих к другому классу биоконъюгатов.

Исследования фармакологических свойств новых соединений на беспородных мышах показали, что имеется два вещества, обладающие на 20–40 % большим антиоксидантным эффектом, чем эталонное соединение дигидрокверцетин – один из самых активных природных антиоксидантов. Еще три соединения показали большую противовоспалительную активность, чем широко применяемый индометацин.

Судя по этим результатам, модификация бетулоновой кислоты группировками, содержащими тройную связь, является перспективным путем для создания новых, по крайней мере, антиоксидантных и противовоспалительных агентов. Главное направление дальнейших исследований новосибирских ученых – получение новых биоконъюгатов этого класса и выявления взаимосвязей между биологической активностью соединений и структурой вводимых заместителей.

д. х. н. С. Ф. Василевский, А. И. Говди
(Институт химической кинетики и горения СО РАН,
Новосибирск)

Работа поддержана Интеграционными грантами СО РАН № 93 и «Интеграция» (2012–2013); грантами РАН № 5.9.3, РФФИ № 10-03-00257-а



Для синтеза новых лекарственных «гибридов» на основе бетулина новосибирские исследователи использовали одно из его производных – хлорангидрид бетулоновой кислоты, который наиболее удобен для модификации окружения 28-го атома углеродного скелета. Введение в молекулу фрагмента с высокой реакционной способностью открывает большие перспективы для последующего молекулярного дизайна с целью получения новых эффективных медпрепаратов. Слева – принципиальная схема получения одного из производных бетулина с высокой антиоксидантной активностью

Литература
Говди А. И. и др. Синтез и биологическая активность новых ацетиленовых производных бетулоновой кислоты // *Химия в интересах устойчивого развития*, 2010. Т. 18. С. 477–482.

Толстикова Г. А. и др. Бетулин и его производные. Химия и биологическая активность // *Химия в интересах устойчивого развития*, 2005. Т. 13. С. 1–30.

Vasilevsky S. F. *et al.* Efficient synthesis of the first betulonic acid–acetylene hybrids and their hepatoprotective and anti-inflammatory activity // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2009. V. 17. P. 5164–5169.

Vasilevsky S. F. *et al.* Rapid Access to New Bioconjugates of Betulonic Acid via Click Chemistry. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2011. V. 21. P. 62–65.