

HIERACIUM S. STR. SPECIES FROM THE BALKAN PENINSULA: SECONDARY METABOLITES AND PHARMACOLOGICAL POTENTIAL**Violeta Milutinović***University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacognosy,
Belgrade, Serbia

*violeta.milutinovic@pharmacy.bg.ac.rs

The hawkweed genus *Hieracium* L. s. str. (Asteraceae) is one of the species-richest and systematically the most complex genera of flowering plants. The genus traditional classification, beside *Hieracium*, included, among others, subgenus *Pilosella*, which is currently considered as separate genus. In folk medicine, application of some *Hieracium* s. str. species was reported for various respiratory, gastrointestinal, urogenital, and some skin disorders. The 28 species from the Balkan Peninsula were investigated, and majority was collected on the Mt Durmitor (Montenegro), where the greatest diversity of taxa of this genus was registered. In flowering aerial parts, composition of pharmaceutically significant secondary metabolites - flavonoids, phenolic acids, sesquiterpene lactones and triterpenes was established, and by multivariate statistical analysis their chemosystematic significance was demonstrated. Corresponding metabolites isolation was performed using column chromatography and semi-preparative liquid chromatography (LC-MS), identification using mass spectrometry, NMR spectroscopy and refractometry, and extracts comparative qualitative and quantitative analysis using LC-MS or gas chromatography (GC-FID-MS). In all 28 species, sesquiterpene lactones were identified for the first time. Three of them were previously undescribed proline conjugates. Sesquiterpene lactone-amino acid conjugates are quite rare in nature, and formerly were identified only in a few species of other Asteraceae genera. Results obtained by investigation of pharmacological activities (*in vitro* antioxidant, antimicrobial, cytotoxic, anticholinesterase, and *in vivo* antihyperalgesic and antiedematous), as well as safety profiles of selected, chemically characterized extracts and/or secondary metabolites, indicated the medicinal potential of the analysed plants and gave justification for further research aiming to find new natural medicinal raw materials.

Acknowledgments

The research was funded by the Ministry of Education, Science and Technological Development, Republic of Serbia, through the Project and the Grant Agreement with the University of Belgrade – Faculty of Pharmacy (Grants: 173021; 451-03-68/2020-14/200161, 451-03-9/2021-14/200161, and 451-03-68/2022-14/200161).

VRSTE RODA *HIERACIUM* S. STR. SA BALKANSKOG POLUOSTRVA: SEKUNDARNI METABOLITI I FARMAKOLOŠKI POTENCIJAL

Violeta Milutinović*

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakognoziiju,
Beograd, Srbija

*violeta.milutinovic@pharmacy.bg.ac.rs

Rod *Hieracium* L. s. str. (jastrebničnik, runjavica) (Asteraceae) je jedan od najvećih i sistematski najsloženijih rodova skrivenosemenica. Tradicionalna klasifikacija roda je pored podroda *Hieracium* uključivala, između ostalog, i podrod *Pilosella*, koji prema savremenoj klasifikaciji ima status roda. Za pojedine vrste roda *Hieracium* s. str. je zabeležena primena u narodnoj medicini kod različitih poremećaja respiratornog, gastrointestinalnog, urogenitalnog trakta i kod nekih kožnih bolesti. Sprovedeno je istraživanje 28 vrsta sa Balkanskog poluostrva, od kojih je najveći broj sakupljen na planini Durmitor (Crna Gora), na kojoj je konstatovan najveći diverzitet taksona roda. U nadzemnim delovima biljaka u cvetu ustanovljena je kompozicija sekundarnih metabolita od značaja za farmaciju - flavonoida, fenolkarboksilnih kiselina, seskviterpenskog laktona i triterpena, i multivarijantnom statističkom analizom pokazan i njihov homosistematski značaj. Izolovanje odgovarajućih metabolita izvršeno je primenom hromatografije u koloni i semi-preparativne tečne hromatografije (LC-MS), identifikacija primenom masene spektrometrije, NMR spektroskopije i refraktometrije, a uporedna kvalitativna i kvantitativna analiza ekstrakata primenom LC-MS ili gasne hromatografije (GC-FID-MS). Seskviterpenski laktoni su u svih 28 vrsta identifikovani po prvi put, od kojih su tri do sada neopisani konjugati sa prolinom. Konjugati seskviterpenskog laktona sa aminokiselinama su inače vrlo retki u prirodi i do sada su identifikovani samo u nekoliko vrsta drugih rodova porodice Asteraceae. Rezultati dobijeni ispitivanjem farmakološke aktivnosti (*in vitro* antioksidantne, antimikrobne, citotoksične, antiholinesterazne, i *in vivo* antihiperlgezijske i antiedematozne), kao i rezultati ispitivanja bezbednosti primene za odabrane, hemijski okarakterisane ekstrakte i/ili sekundarne metabolite ukazali su na lekoviti potencijal ispitivanih biljaka i opravdanost daljih istraživanja u cilju iznalaženja novih prirodnih lekovitih sirovina.

Zahvalnica

Istraživanje je realizovano zahvaljujući finansijama koje je obezbedilo Ministarstvo prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije, kroz projekat i u skladu sa Ugovorom sa Univerzitetom u Beogradu – Farmaceutskim fakultetom (broj projekta 173021; evidencioni brojevi Ugovora: 451-03-68/2020-14/200161, 451-03-9/2021-14/200161 i 451-03-68/2022-14/200161).