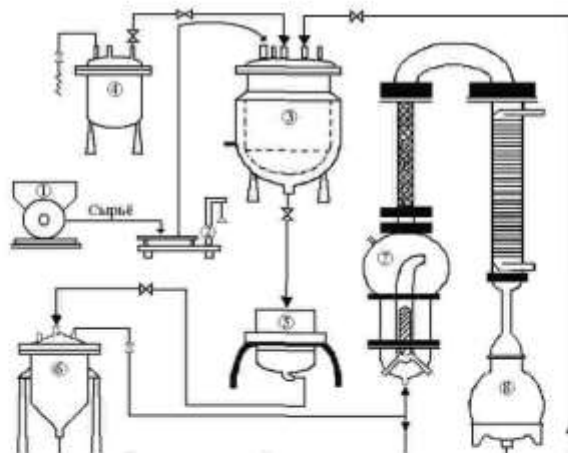
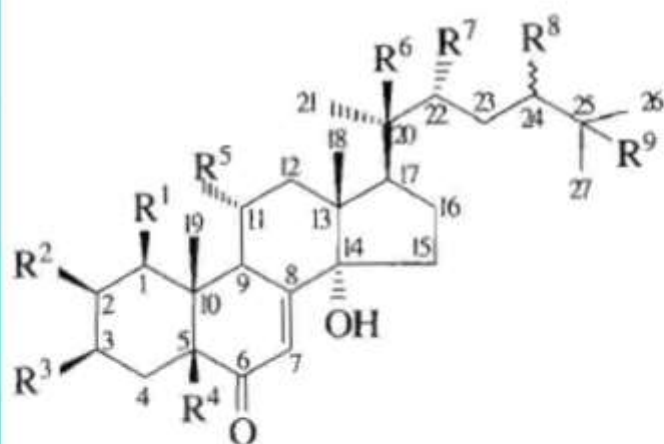


РАМАЗОНОВ Н.Ш., БОБАЕВ И.Д., СЫРОВ В.Н.,
САГДУЛЛАЕВ Ш.Ш., МАМАТХАНОВ А.У.

ХИМИЯ, БИОЛОГИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ФИТОЭКДИСТЕРОИДОВ



ТАШКЕНТ

**АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ИНСТИТУТ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ**

**РАМАЗОНОВ Н.Ш., БОБАЕВ И.Д., СЫРОВ В.Н.,
САГДУЛЛАЕВ Ш.Ш., МАМАТХАНОВ А.У.**

**ХИМИЯ, БИОЛОГИЯ И
ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ
ФИТОЭКДИСТЕРОИДОВ**

ТАШКЕНТ – 2016

УДК: 57.088.6
ББК 28.072
X-46

X-46 **Рамазонов Н.Ш., Бобаев И.Д., Сыров В.Н., Сагдуллаев Ш.Ш., Маматханов А.У. «Химия, биология и технология получения фитоэкдистероидов». –Т.: «Fan va texnologiya», 2016, 260 стр.**

ISBN 978–9943–4679–2–7

В монографии представлены результаты комплексных исследований малоизученного класса вторичных метаболитов растений – фитоэкдистероидов, являющихся структурными аналогами гормонов линьки и метаморфоза членистоногих. Уставновлены химические структуры экдистероидов, выделенных из растений родов *Ajuga*, *Rhaponticum* и *Silene*. Представлены данные по физико-химическим характеристикам реакционной способности метаболизму и биологической активности этих соединений. Высказаны соображения о роли экдистероидов в растениях и приведены данные об их фармакологических свойствах, рассмотрены вопросы использования фитоэкдистероидов в практической медицине и, соответственно, технологические аспекты получения на их основе лекарственных препаратов, биологически активных пищевых добавок общеукрепляющего типа действия.

Монография рассчитана на специалистов в области биоорганической и органической химии, биохимии, биотехнологии, фармакологии. Представляет также интерес для научных работников разного профиля, преподавателей и студентов, интересующихся проблемами химии природных и физиологически активных веществ.

УДК: 57.088.6
ББК 28.072

Рецензенты:

Далимов Д.Н. – доктор химических наук, профессор;
Комилов Х.М. – доктор фармацевтических наук, профессор.

Утверждено к печати Ученым советом Института химии растительных веществ АН РУз.

ISBN 978–9943–4679–2–7

© Изд-во «Fan va texnologiya», 2016.

ВВЕДЕНИЕ

Успехи химии стероидов широко используются при создании лекарственных препаратов, находящих применение не только в заместительной терапии, но и при лечении многих не-эндокринных заболеваний.

Одними из широко распространенных в природе стероидов являются экдистероиды. Они обнаружены более чем у 90% видов животного мира, а именно у членистоногих, количество видов которых достигает 1 миллиона, а также у некоторых других беспозвоночных. В 1966 г. К. Наканиси с сотрудниками обнаружили экдистероиды в растении *Podocarpus nakaii* – весьма популярного в восточной медицине.

В настоящее время известно уже более 400 соединений этого ряда, выделенных из растительных источников.

Фитоэкдистероиды присутствуют практически во всех растительных организмах, включая цветковые.

Роль этих соединений в организмах низших животных, где они в качестве гормонов регулируют ряд исключительно важных жизненных процессов, общеизвестна.

Оценивая же роль стероидных метаболитов в жизнедеятельности растений, следует иметь в виду тесную экологическую взаимосвязь и взаимозависимость между миром растений и насекомыми. В отличие от растений большая часть беспозвоночных не имеет ферментного аппарата для полного синтеза стероидов.

Необходимый материал для построения клеточных мембран и важнейших гормонов насекомым в виде стероидов поставляют растения.

Растительные стероиды имеют большое значение для практической деятельности человека. Некоторые из них способны непосредственно регулировать важнейшие физиологические процессы, другие служат исходными продуктами для

промышленного получения эффективных лекарственных средств.

Первоначальное исследование действия фитоэкдистероидов на теплокровных и человеке дало казаться бы неожиданные результаты. Однако вскоре выяснилось, что эти соединения действительно могут оказывать регулирующее влияние на обменные процессы в их организмах. Причём происходящие под действием фитоэкдистероидов позитивные сдвиги в реакциях метаболизма у млекопитающих сопровождаются заметным улучшением их функционального статуса, проявляющегося активизацией деятельности центральной нервной системы, повышением работоспособности, возрастанием адаптационных возможностей организма к стрессирующим факторам внешней среды. Показано, что фитоэкдистероиды оказывают тонизирующий эффект и способствуют биосинтезу белка в организме вышших животных но при этом не проявляют каких-либо гормональных или токсических эффектов.

В этой связи исследования в области химии экдистероидов из растений, установление их структуры, специфических особенностей, а также создание и разработка на их основе оригинальных лекарственных препаратов против широкого спектра патологий является одной из актуальных задач современной биоорганической химии. В течение многих лет в Институте химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз проводится комплексное исследование стероидных соединений этого класса, выделенных из растений Узбекистана и сопредельных республик. Обобщению полученных данных и посвящена данная монография. Авторы будут признательны всем, кто выскажет свои замечания и пожелания, которые будут с благодарностью приняты и учтены в дальнейшей работе.

ГЛАВА I

ФИТОЭКДИСТЕРОИДЫ

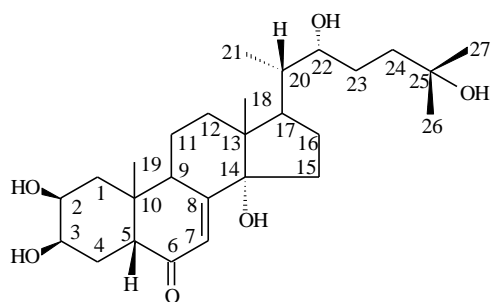
1.1. Характеристика фитоэкдистероидов

Термин «экдистероиды» происходит от греческого слова «экдизис» (линька) и объединяет в себе группу полигидроксилированных стероидов, обладающих структурой, подобной гормону линьки и метаморфоза у членистоногих [1].

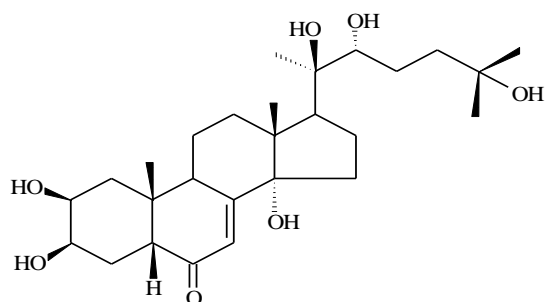
Экдистероиды – класс стероидов природного происхождения, структурно близких гормонам линьки членистоногих и обладающих высокой биологической активностью [2].

Это определение является вполне удовлетворительным для первого знакомства с экдистероидами для того, чтобы понять их место и значение в ряду других природных биологически активных соединений. Однако, современный уровень знаний требует более строгого использования термина и определения экдистероидов, на что обратил внимание первооткрыватель экдизона П. Карлсон на международном совещании по экдизонам, которое состоялось в 1994 г. в г. Ческе Будейовице в Чехии. Например, он указал на недопустимость употребления терминов «экдистероиды» и «экдизоны» как синонимов. Последний термин является ошибочным, поскольку «экдизон» является тривиальным названием конкретного соединения – истинного гормона линьки насекомых [3].

Впервые кристаллический гормон линьки изолировали в 1954 г. А. Бутенадт и П. Карлсон [4]. Строение α -экдизона (**114**) установили к 1965 г. с помощью химических и инструментальных методов и с привлечением рентгеноструктурного анализа. Было показано, что α -экдизон (**114**) является (22R)-2 β ,3 β ,14 α ,22,25-пентагидрокси-5 β -холест-7-ен-6-оном [5 – 7].



α -Экдизон (114)



Экдистерон
(20-Гидроксиэкдизон) (115)

Когда вслед за экдизоном был открыт 20-гидроксиэкдизон (115) и другие экдизоноподобные соединения, в 1976 г. для них был предложен общий термин «экдистероиды» по аналогии с названиями других стероидов, например, «кортикостероиды» [8]. Что касается определения «экдистероидов», то по предложению Р. Лафонта и Д. Хорна было сделано разграничение между истинными экдистероидами и экдистероид-подобными соединениями [9]. Истинные экдистероиды включают в себя все стероиды, имеющие цис-сочленение колец А и В, 7-ен-6-оновую группировку и 14 α -гидроксильную группу независимо от их активности в тесте на гормон линьки. Экдистероид-подобные соединения могут не обладать всеми вышеуказанными критериями, у них могут отсутствовать либо 14- α -ОН, либо 7-ен, либо присутствовать одна дополнительная двойная связь в положении 4 или 14. По мнению профессора Р. Лафонта, которое он высказал на Международном совещании по фитоэкдистероидам в г. Сыктывкаре, это определение уже не вполне удовлетворительно, поскольку оно исключает некоторые соединения, биогенетически связанные с экдизоном и даже имеющие активность гормона линьки [9].

Известно, что фитоэкдистероиды являются довольно широко распространенными вторичными метаболитами растений. Оказалось, что эти соединения, имея в целом структурное сходство с молекулой α -экдизона (114) (основным гормоном линьки беспозвоночных), характеризуются гораздо большей вариабельностью химических структур, чем зооэкдистероиды.

К настоящему времени идентифицировано более 350 различных структур фитостероидов. Установить абсолютные границы для данной группы соединений практически не представляется возможным, поскольку они образуют своего рода непрерывный ряд с другими растительными стероидами, имеющими близкое химическое строение: *брасиностероидами, витанолидами, стероидными гликозидами* и т. д. Экдистероиды по своей структуре весьма разнообразны. Так, общее число углеродных атомов может составлять 27, 28, 29 или 30 у соединений с полной боковой цепью или 24, 21 и 19 – у соединений, имеющих разрыв боковой цепи в положении C₂₄-C₂₅, C₂₀-C₂₂ и C₁₇-C₂₀;

Экдистероиды могут содержать:

- 3 β -ОН, 3 α -ОН либо 3-оксо-группы;
- ОН-группы в стероидном ядре могут локализоваться в положениях C₁, C₂, C₅, C₁₁, C₁₉;
- ОН-группы в положениях C₂₀, C₂₂, C₂₃, C₂₄, C₂₅ и C₂₆₋₂₇ у соединений, имеющих боковую цепь;
- дополнительные ненасыщенные связи Δ 9-11, Δ 24-25, Δ 25-26 или Δ 24-28;
- 5- или 6-членные лактонные кольца.

Экдистероиды могут образовывать конъюгаты в положениях C₂, C₃, C₂₀, C₂₂ или C₂₅ с неорганическими кислотами (фосфаты), органическими кислотами (ацетаты, циннаматы, бензоаты, пальмитаты, *n*-кумараты), сахарами (галактозиды, глюкозиды) или ацетоном (2,3- и 20,22- ацетониды);

Поскольку может иметь место комбинация любых индивидуальных модификаций, то теоретически можно ожидать существование более 1000 различных структур. Можно предположить, что идентифицированные на сегодняшний день фитостероиды представляют лишь малую долю тех соединений, которые существуют в природе [10].

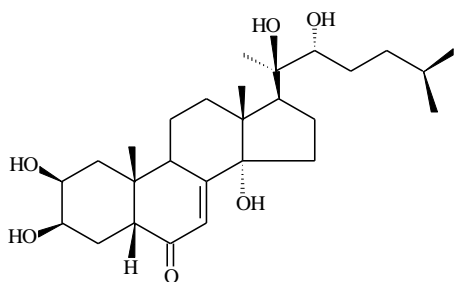
1.2. Распространение экдистероидов в растительном мире

В 1966 г. на симпозиуме по природным соединениям К. Наканиси из университета в г. Тохоку (Япония) сообщил об обнаружении в растении *Podocarpus nakaii* соединения, обладающего активностью гормона линьки насекомых [11]. Об истории этого сенсационного открытия лучше всего рассказал он сам в письме известному австралийскому биохимику Денису Хорну, позже опубликовавшему это письмо [12]. Мы сочли важным ознакомить наших читателей и особенно молодых исследователей с историей этого открытия. К. Наканиси пишет о своем интересе к лекарственным растениям Юго-Западной Азии, обладающим противопухолевыми свойствами. Во время одной поездки в горный район центральной части острова Тайвань в 1963 г. он собрал листья подокарпуса, называемого местными жителями 'пай-ю-чин' и используемого в качестве противопухолевого средства. Хотя экстракты этого растения оказались неактивными при испытании на цитотоксичность, в дальнейшем ему удалось выделить смесь соединений терпеноидной природы, оказавшихся новыми, структуры которых удалось определить, однако не сразу [13]. В августе 1966 г., представляя тезисы доклада на тихоокеанский научный конгресс в Токио, исследователи еще приписывали основному компоненту формулу 29-нор-тритерпеноида. Однако уже к открытию конгресса Масадо Корида, аспиранту К. Наканиси, удалось установить строение этого соединения, которое было названо понастероном А (87) [11].

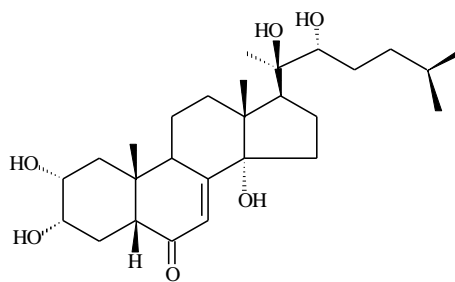
Для того, чтобы убедиться, является ли выделенное соединение новым, исследователи изучили литературу и обнаружили, что понастерон А (87) отличается положением в молекуле лишь одной гидроксильной группы от экдизона – гормона линьки насекомых, структура которого была установлена рентгеноструктурным анализом. Наканиси пишет, что они дважды оказывались очень близки к своему открытию. Однако Корида из-за различий сигналов метильных групп боковой

цепи в ЯМР-спектре не увидел сходства между этими соединениями до тех пор, пока не была установлена его полная структура [11]. Когда в Японию приезжал один из первооткрывателей экдизона А. Бутенандт, К. Наканиси присутствовал на обеих его лекциях о выделении и структуре экдизона. Но и тогда, уже после осознания близости структур понастерона А (87) и α -экдизона (114), они не могли даже предположить, что понастерон А (87) может обладать активностью гормона линьки насекомых.

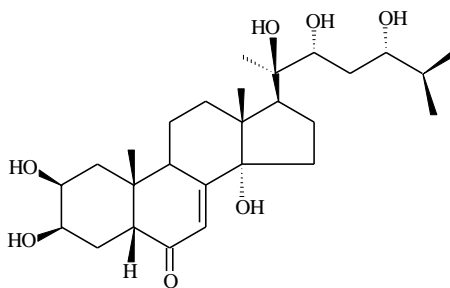
Однако образец понастерона А (87) был все же послан в Австралию Д. Хорну и вскоре было установлено, что вещество при испытании на личинках *Calliphora*, действительно активно как природный гормон линьки. Во время сенсационного заявления К. Наканиси на симпозиуме по природным соединениям другой японский исследователь Т. Такемото в частной дискуссии с К. Наканиси сообщил ему, что он вместе со своими сотрудниками выделил 20-гидроксиэкдизон (115) и его структурный изомер, названный инокостероном, из обычного в Японии сорняка *Achiranthus radix* [13].



Понастерон А (87)



Понастерон В (88)



Понастерон С (89)



Bu tanishuv parchasidir. Asarning to'liq versiyasi <https://kitobxon.com/uz/asar/3925> saytida.

Бу танишув парчасидир. Асарнинг тўлиқ версияси <https://kitobxon.com/uz/asar/3925> сайтида.

Это был ознакомительный отрывок. Полную версию можно найти на сайте <https://kitobxon.com/ru/asar/3925>