

## NEW SOURCE OF SYNTHESIS OF PHYSIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES

Yusupova S.S.<sup>1</sup>, Khalikov K.M.<sup>2</sup>, Askarov K.A.<sup>3</sup>, Kiyamova D.Sh.<sup>4</sup>, Pardaeva S.B.<sup>5</sup> (Republic of Uzbekistan)

Email: Yusupova514@scientifictext.ru

<sup>1</sup>Yusupova Saodat Sayfiyevna - Associate Professor;  
<sup>2</sup>Khalikov Kakhhor Mirzaevich - Associate Professor;  
<sup>3</sup>Askarov Kudrat Askarovich - Professor;  
<sup>4</sup>Kiyamova Dilfuza Sharipovna - Assistant;  
<sup>5</sup>Pardaeva Sohiba Burievna - Assistant,  
SAMARKAND STATE MEDICAL INSTITUTE,  
SAMARKAND, REPUBLIC OF UZBEKISTAN

**Abstract:** *Fiziological active flavinoids and possibilities for sintesis medical drugs used in medicine. In a result of our work excreted flavin Vexibinol and identified the configuration with IR-, UF-, PMR-, KD- With alanisys methods. The plant material for this study was the roots harvested in the Samarkand and Tashkent regions. The substances were isolated by ethanol extraction, followed by separation of the condensed extract into petroleum ether, chloroform and ethyl acetate fractions. Lipids, sterols, waxes and other non-polar compounds pass into petroleum ether. Flavonoids were found in the chloroform and ethyl acetate fractions, their main fraction being in the first fraction.*

**Keywords:** *flavinoids, soforamin, cofokarpin, matrin, sitozin, alaprin, karotinids, kumarins, rutin, izobavahin, glabrol, trifolirizin, veksibinol.*

## НОВЫЕ ИСТОЧНИКИ СИНТЕЗА ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Юсупова С.С.<sup>1</sup>, Халиков К.М.<sup>2</sup>, Аскарлов К.А.<sup>3</sup>, Киямова Д.Ш.<sup>4</sup>,  
Пардаева С.Б.<sup>5</sup> (Республика Узбекистан)

<sup>1</sup>Юсупова Саодат Сайфиевна - доцент;  
<sup>2</sup>Халиков Каххор Мирзаевич - доцент;  
<sup>3</sup>Аскарлов Кудрат Аскарлович - профессор;  
<sup>4</sup>Киямова Дилфуза Шариповна - ассистент;  
<sup>5</sup>Пардаева Сохиба Буриевна - ассистент,  
кафедра медицинской и биологической химии,  
Самаркандский государственный медицинский институт,  
г. Самарканд, Республика Узбекистан

**Аннотация:** *данная работа посвящена выделению из растения Vexibia aloprescaides из семейства Fabaceal физиологически активных флавоноидов и возможности синтеза на их основе лекарственных препаратов, применяемых в медицине. В результате работы выделен флавоноид вексибинол, изучено его строение и свойства идентифицированы с помощью*

*ИК-, УФ-, ПМР-ЯНР<sup>13</sup>-, КД-методами анализа. Растительным материалом для данного исследования служили корни, заготовленные в Самаркандской и Ташкентской областях. Выделение веществ осуществляли экстракцией этанолом с последующим разделением сгущенного экстракта на петролейно-эфирную, хлороформную и этилацетатную фракции. В петролейный эфир переходят липиды, стерины, воски и другие неполярные соединения. Флавоноиды обнаружены в хлороформной и этилацетатной фракциях, причем основная их доля приходится на первую фракцию.*

**Ключевые слова:** флавоноиды, софорамин, софокарпин, матрин, цитозин, алаприн, каротиноиды, кумарины, рутин изобавахин, глаброл, трифолиризин, вексибинол.

**Актуальности проблемы.** Из медицинских научных литератур известно, что применяемые в медицине более 45% лечебные препараты выделены из растений. Потребность к этим препаратам растет ежегодно, так как препараты, полученные путем синтеза, нельзя использовать длительное время, потому что они в большинстве случаев обладают побочными действиями в организме человека [27-30]. Отсюда понятно, что выделение физиологически активных веществ и на их основе синтезировать их производные, дает возможность создать новые высокоэффективные лекарственные препараты, применяемые в медицинской практике [18-24].

На этой проблеме акцентирован также указ президента Республики Узбекистан от 7 ноября 2017 года ПФ - 5229 “О мерах по коренному совершенствованию управления фармацевтической отрасли”.

Одним из возможных таких растений, из которых можно выделить физиологически активные соединения, являются растения, способные синтезировать фенольные соединения. Среди них, флавоноиды играют важную роль в процессах роста и развития, иммунитета и адаптации растений. Обладая широким спектром фармакологической активности, флавоноиды применяются в медицине, как желчегонные, гепатозащитные, противовоспалительные, капилляроукрепляющие средства [38-41].

Удачное сочетание малой токсичности и высокой фармакологической активности делает их чрезвычайно перспективными для профилактики и лечения ряда серьезных заболеваний. В последние годы среди них выявлены ряд веществ с противоопухолевыми, гипотензивными и тонизирующими свойствами [11-17].

**Цель исследования.** Растения семейства бобовых (Fabaceae) являются богатым источником разнообразных по строению и интересных по биологическим свойствам флавоноидов. Выделение и установление химической структуры флавоноидов растений этого семейства, а также поиск путей их использования в медицине и народном хозяйстве представляется актуальной задачей.

*Vexibia alopecuroides* (L.) Yakov l. (вексибия лисохвостная) – многолетнее сорное растение с простым или несколько разветвленным стеблем. Цветет в апреле – мае, плодоносит в июне-июле, а в сентябре заканчивается цикл его

годового развития. Произрастает группами в степях, глинистых полупустынях, по берегам рек и озер, среди тугайных растений, иногда в предгорной полосе, а также как сорное растение в посевах богарных культур хлопчатника [9-13]. Она широко распространена в нашей республике и ее массивы занимают огромные площади. Общая площадь ее массивов в республиках Средней Азии составляет более 2200 га, общий запас надземной части 1345-1530 тонн, эксплуатационный – 1050-1250 тонн [31-37].

Вексбия лисохвостная во Всесоюзный государственный карантин как ядовитый, вредный и опасный сорняк. Свежее растение совершенно не поедается скотом, большая примесь его в сене вызывает отравление. Растение обладает сильным инсектицидным и репеллентным действием, порошок, изготовленный из сухого растения, убивает насекомых [3-7].

В народной медицине толченые семена рекомендуют при плохом пищеварении и отсутствии аппетита. В тибетской медицине корни входят в состав сложных лекарственных смесей, используемых при сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных, онкологических, венерических заболеваниях, а также применяемых в качестве жаропонижающего, противокашлевого и общеукрепляющего средства. Надземную часть используют при туберкулезе легких, ревматизме болезнях горла, глаз и как противолихорадочное средство [8-13].

Из вексии лисохвостной в различные периоды вегетации выделены софорамин, софокарпин, матрин, L-софоридин, цитизин, алоперин и другие хинолизидиновые алкалоиды [6,7]. В надземной части найдены органические кислоты, каротиноиды, кумарины, тритерпеновые сапонины, витамины, в семенах – жирное масло [5,6,7]. В листьях и плодах обнаружены рутин (1,35 и 1,27 % соответственно) и дубильные вещества [11-16].

В доступной нашей литературе отсутствовали сведения о глубоком химическом изучении флавоноидов данного растения. Предварительными исследованиями экстрактов отдельных органов вексии лисохвостной с помощью ТСХ показано, что флавоноидные соединения в основном, сосредоточены в корнях.

**Материалы и методы исследования.** Растительным материалом для данного исследования служили корни, заготовленные в Самаркандской и Ташкентской областях. Выделение веществ осуществляли экстракцией этанолом с последующим разделением сгущенного экстракта на петролейно-эфирную, хлороформную и этилацетатную фракции. В петролейный эфир переходят липиды, стерины, воски и другие неполярные соединения. Флавоноиды обнаружены в хлороформной и этилацетатной фракциях, причем основная их доля приходится на первую фракцию.

Для выделения индивидуальных веществ хлороформная фракция спиртового экстракта, а также хлороформный экстракт из корней вексии лисохвостной были разделены распределительной колоночной хроматографией на силикагеле в градиентной системе хлороформ-метанол. Дальнейшую очистку отобранных фракций проводили методами рехроматографирования на силикагеле и перекристаллизации из подходящих

растворителей . В итоге были выделены 6 индивидуальных флавоноидов, 4 из них идентифицированы с изобавахином, глаболом, аммотамнидином и трифолиризином, а вексибинол и вексибидин оказались новыми.

### Строение вексибинола

**Результаты и их обсуждение.** Вексибинол выделен из хлороформной фракции спиртового экстракта корней в виде оптически активного мелкокристаллического порошка кремового цвета. При восстановлении магнием в соляной кислоте он образует желтое, а с раствором хлорного железа – темно-синее окрашивание. На хроматограммах вексибинол проявляется в виде оранжево-красного пятна после опрыскивания раствором ванилина в серной кислоте.  $\Phi(3366 \text{ см}^{-1})$ , карбонильной группы, сопряженной с ароматическим ядром ( $I 604; I 519 \text{ см}^{-1}$ ).

УФ- спектр вексибинола имеет максимум поглощения при 293, 340\* (перегиб) нм, характерные для флавононов и дигидро флавонолов.

На принадлежность соединения I к флавононам указывает наличие в спектре ПМР диагностических сигналов протонов гетероциклического кольца С – Н-2 И Н-3 /34-36/ и сигналов углеродных атомов С -2 (73,7 м.д.) С-3 (41,4 м.д.) в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  /77,78/. В таблице приведены физико-химические свойства флавоноидов вексии лисохвостной.

*Таблица 1. Физико-химические свойства флавоноидов вексии лисохвостной*

№	Названия соединений	Элементный состав	Т.пл. °С	$[\alpha]_D$ град.
1	Изобавахин	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_4$	203-204	-45,3 (э)*
2	Глаброл	$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_4$	136-137	-39,2 (м)
3	Аммотамнидин	$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_4$	112-114	+4,5(м)
4	Вексибинол	$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_6$	174-176	-36,5(м)
5	Вексибидин	$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_6$	157-158	-43,6(м)
6	Трифолризин	$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_{10}$	140-142	-180,7(п)

Обозначения: э –этанол, м- метанол, п- пиридин.

Ацетилированием вексибинола уксусным ангидридом в пиридине получили тетраацетильное производное II, в спектре ПМР которого проявляются сигналы протонов четырех ацетоксильных при 2,23 (9Н, с) и 2,29 м.д. (3Н,с). Следовательно, вещество I содержит четыре фенольные гидроксильные группы. Действительно, в спектре ПМР вексибинола, снятом в ДМСО  $\alpha_6$ , наблюдаются сигналы протонов при 9,37; 9,63; 10,67 и 12,13 м.д., обусловленные наличием в его составе четырех фенольных гидроксильных групп. Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что из шести кислородных атомов молекулы I четыре принадлежат фенольным гидроксильным группам, а остальные два входят в состав  $\gamma$ -пиронового кольца. Этот вывод подтверждается также изучением спектра ЯМР  $^{13}\text{C}$  вексибинола, где резонируют сигналы пяти ароматических атомов углерода(155,2; 158,0; 160,5; 160,8; 164,4 м.д.), связанных с кислородом и

углерода карбонильной группы (194,4 м.д.) Батохромные сдвиги максимумов поглощений в УФ-спектре с хлористым алюминием и ацетатом натрия [34,35], а также величина химсдвига сигнала углерода карбонильной группы в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  [2,7] указывает на наличие свободных гидроксильных групп при С-5,7. Метилирование I эфирным раствором диазометана приводит к образованию триметилового эфира III (ПМР-спектр: 3,74; 3,75; 3,76 м.д., каждый по 3Н, с). В спектрах ПМР соединений I-III проявляются сигналы протонов трех винилметильных групп, концевой метиленовой группы, олефинового протона, метиленовой группы, присоединенной к ароматическому ядру и еще трех алифатических протонов.

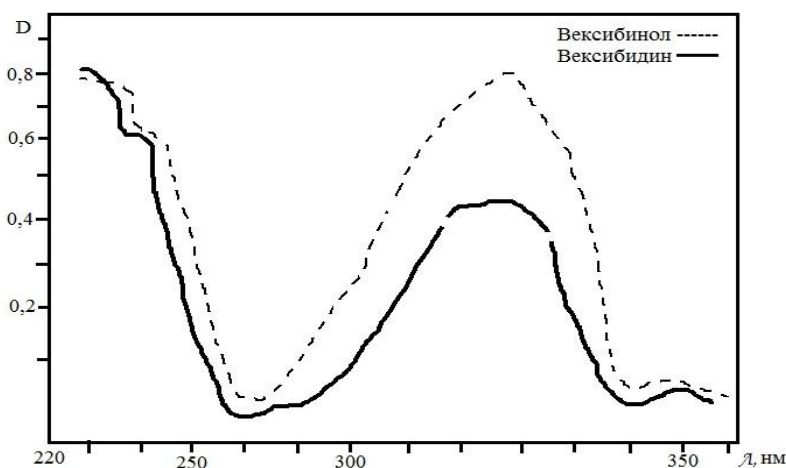


Рис. 1. УФ-спектры вексбинола (I) и вексбидина (II)

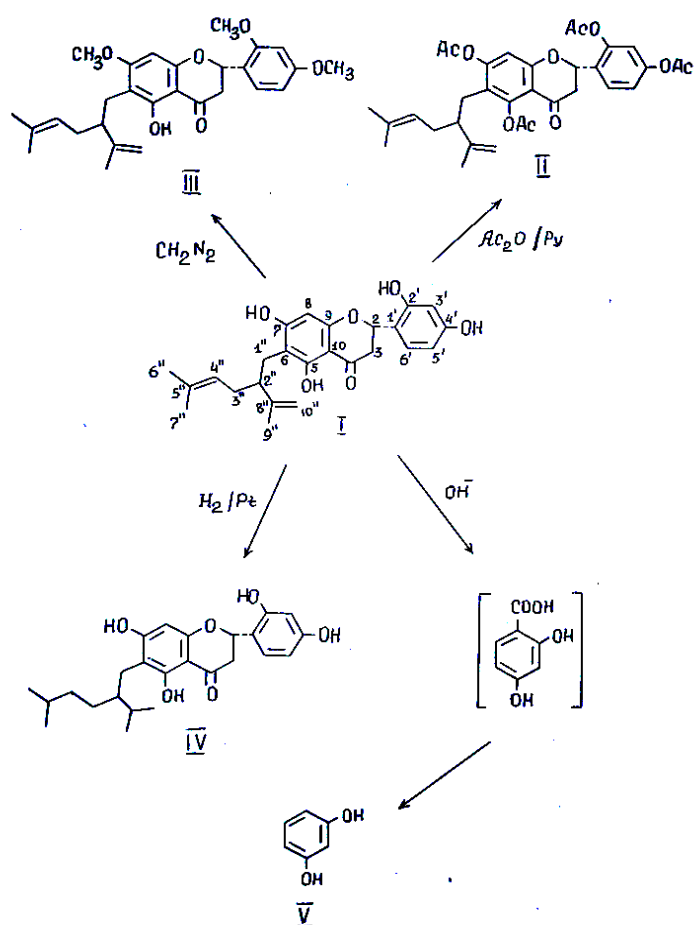
Судя по составу, данным ПМР-спектра и наличию в масс-спектре интенсивных пиков ионов с  $m/z$  301 ( $\text{M} - \text{C}_9\text{H}_{15}^+$ ) и  $m/z$  124 ( $\text{C}_9\text{H}_{16}^+$ ) вексбинол должен содержать неопределенную боковую алифатическую цепь, состоящую из десяти атомов углерода и имеющую две двойные связи. Гидрирование соединения I по Адамсу приводит к получению тетрагидровексбинола (IV), содержащего по данным спектра ПМР две изопропильные группы. В отличие от спектров соединений I-III, в спектре IV отсутствуют сигналы олефиновых протонов.

Вышеизложенные данные и сравнительный анализ спектров ПМР и ЯМР  $^{13}\text{C}$  лавандулола (2-изопропенил-5-метилгекс-4-енола), кушенолов А, Е, F [6,7] и вексбинола показало, что в составе последнего имеется 2-изопропенил-5-метилгекс-4-енильная (лавандульная) боковая цепь, присоединенная к ароматическому ядру С-С связью.

Биологическая активность выделенных флавоноидов. Установлено, что флавексан в небольших дозах понижает уровень холестерина,  $\beta$ -липопротеидов и триглицеридов в сыворотке крови подопытных животных в условиях экспериментальной гиперлипидемии и атеросклероза.

В опытах на кроликах с экспериментальным атеросклерозом обнаружено четкое защитное действие флавексана, характеризующееся прежде всего

снижением атеросклеротического поражения аорты. По своему антиатероматозному действию разработанный нами препарат превосходит широко применяемое лекарственное средство клофибрат (мисклерон). В отличие от клофибрата флавексан является малотоксичным препаратом, введение его в дозах 1000-2000 мг/кг мышам перорально не вызывало каких либо отклонений в поведении экспериментальных животных. Кроме того для флавексана характерно уменьшение проницаемости сосудов при использовании различных раздражающих агентов (гистамин, ксилол, овальбумин и др.) и антиоксидантное действие, что особенно важно при лечении сердечно-сосудистых заболеваний.



### Химические превращения вексипинола

**Выводы:** 1. Исследован химический состав флавоноидов растений семейства Fabacea : *Vexibia alopecuraides*. 2. Из корней вексипии лисохвостной выделены новый флаванон и вексипинол а также известные- изобавахин, глаброл, аммотамнидин и трифолиризин. 3. Строение и конфигурация вексипинола-(2 S)- 5,7,2<sup>I</sup>,4<sup>I</sup>-тетрагидрокси-6-(2<sup>II</sup>- изопропенил-5<sup>II</sup> метилгекс-4<sup>II</sup>-енил)-флаванона-установлены в результате химических превращений и анализа ИК-, УФ-, масс-, ПМР-ЯНР<sup>13</sup>-,КД-спектров. 4. Разработан лабораторный способ получения суммы флавоноидов вексипии

лисохвостной, обладающей выраженной гиполипидемической и антиатеросклеротической активностью.

### *Список литературы / References*

1. Аскарлов К.А. и др. Методика получения фитола, витаминов группы Е и К из выделений тутового шелкопряда (ВТШ) // International Scientific and Practical Conference World science. ROST, 2017. Т. 5. № 6. С. 27-29.
2. Аскарлов К.А. и др. Новый источник получения БАВ применяемых в народном хозяйстве и медицине // Ilmiy axborotnoma, 2017. № 103/2. С. 44-47.
3. Байкулов А.К. и др. Воспалительный процесс: от стадии изменений в крови до заживления // International Scientific and Practical Conference World science. ROST, 2017. Т. 5. № 3. С. 32-36.
4. Байкулов А.К. и др. Показатели системы оксида азота при экспериментальной гиперхолестеринемии // International Scientific and Practical Conference World science. ROST, 2017. Т. 4. № 12. С. 5-8.
5. Байкулов А.К. и др. Степень эндогенной интоксикации и липопероксидации в динамике термической травмы и лечении производными хитозана // International Scientific and Practical Conference World science. ROST, 2017. Т. 5. № 3. С. 28-31.
6. Байкулов А.К. и др. Исследования эффективности производных хитозана на процессы репаративной регенерации ожоговых ран в эксперименте Байку // International Scientific and Practical Conference World science. ROST, 2016. Т. 3. № 5. С. 53-58.
7. Березин М.Б. и др. Особенности кинетики комплексообразования мезопорфирина, пирропорфирина и родопорфирина с нитратами меди (II), цинка (II) и кадмия (II) в диметилформамиде и диметилсульфоксиде // Координационная химия, 1991. Т. 17. № 4. С. 542-547.
8. Березин Б.Д. и др. Извлечение и переработка хлорофилла из выделений тутового шелкопряда // Известия высших учебных заведений. Серия: Химия и химическая технология, 1983. Т. 26. № 7. С. 874-877.
9. Гариб Ф.Ю. и др. Иммунозависимые болезни. Ташкент, 1996.
10. Гарифулина Л.М., Кудратова Г.Н., Гойибова Н.С. Степень метаболических нарушений у детей и подростков с ожирением и артериальной гипертензией // Актуальные вопросы современной науки, 2016. № 4. С. 19-24.
11. Гарифулина Л.М., Ашурова М.Д., Гойибова Н.С. Совершенствование терапии метаболического синдрома у подростков при помощи применения  $\alpha$ -липоевой кислоты // Наука, техника и образование, 2018. № 10 (51).
12. Голубчиков О.А. и др. Способ получения металлокомплексов феофитина (a+ b). – 1983.
13. Ениколопян Н.С. и др. Катализ металлопорфиринами реакций окисления молекулярным кислородом и кислородсодержащими соединениями // Успехи химии, 1985. Т. 54. № 3. С. 369-395.

14. *Зайниев С.С.* Ультраструктура костной ткани при хроническом рецидивирующем гематогенном остеомиелите у детей // *Bulletin of Experimental & Clinical Surgery*, 2016. Т. 9. № 1.
15. *Индиаминов С.И., Бойманов Ф.Х.* Современные судебно-медицинские аспекты колото-резаных повреждений // *Судебно-медицинская экспертиза*, 2018. Т. 61. № 2. С. 3-7.
16. *Мадашева А.Г., Махмудова А.Д.* Клинико-неврологические и нейромиографические сопоставления у больных гемофилией // *Врач-аспирант*, 2012. № 5. С. 38.
17. *Орипов Ф.С., Дехканов Т.Д., Блинова С.А.* Функциональная морфология апудоцитов тощей кишки кроликов при антенатальном воздействии пестицидом // *Здоровье, демография, экология финно-угорских народов*, 2015. № 4. С. 41-42.
18. *Олимжонов Ф.О., Самиева Г.У., Шадиев С.С.* Прогностическое значение спектра цитокинов слюны и их изменения при острых и хронических рецидивирующих стоматитах у детей // концепции фундаментальных и прикладных научных исследований: Сборник статей по итогам Международной научно-практической конференции (Уфа, 09 декабря 2017). / в 6 ч. Ч. 6, 2017. С. 83.
19. *Рашидова С.Т. и др.* Исследование асимметрично замещенных порфиринов и их металлокомплексов методом инфракрасной спектроскопии // *Изв. вузов. Химия и хим. Технология*, 1985. Т. 28. № 5. С. 34-38.
20. *Рустамов М.Р., Гарифулина Л.М.* Показатели сердечно-сосудистой системы у детей и подростков на фоне ожирения и артериальной гипертензии // *Вопросы науки и образования*, 2019. № 6 (52).
21. *Самиева Г.У., Абдирашидова Г.А., Собирова Ш.Б.* Прогностическое значение спектра цитокинов и их изменения при первичных и рецидивирующих ларинготрахеитах у детей // *Инновационные исследования: проблемы внедрения результатов и направления развития*, 2017. С. 103.
22. *Самиева Г.У.* Дисбиотические расстройства верхних дыхательных путей у детей с острым стенозирующим ларинготрахеитом // *Медицинские новости*, 2015. № 7 (250).
23. *Халиков К.М. и др.* Изучение результатов лечения крыс с ожоговой травмой производными хитозана // *International Scientific and Practical Conference World science. ROST*, 2017. Т. 4. № 12. С. 26-28.
24. *Юсупов Ш.А.* Влияние озона на морфологическую структуру брюшины при экспериментальном перитоните // *Педиатрия*, 2009. № 7.
25. *Юсупов Ш.А.* Диагностическая значимость ультразвуковой сонографии при аппендикулярных перитонитах у детей // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*, 2009. Т. 86. № 3.
26. *Шамсиев А.М., Атакулов Д.О., Юсупов Ш.А., Юлдашев Б.А.* Влияние экологических факторов на частоту хирургических заболеваний у детей. /



- Проблемы опустынивания в Центральной Азии и их региональное стратегическое решение // Тезисы докладов. Самарканд, 2003. С. 86-87.
27. Шамсиев А.М., Атакулов Ж.А., Лёнюшкин А.М. Хирургические болезни детского возраста // Ташкент: Из-во «Ибн-Сино», 2001.
28. Шамсиев А.М., Шамсиев Ж.А., Рахманов К.Э. Анализ результатов хирургического лечения эхинококкоза печени // Вісник наукових досліджень, 2016. № 1. С. 42-45.
29. Шамсиев А.М., Хамраев А.Ж. Малая хирургия детского возраста. O'qituvchi, 2006.
30. Шамсиев А.М., Зайниев С.С. Хронический рецидивирующий гематогенный остеомиелит // Детская хирургия, 2012. № 1.
31. Шамсиев Ж.А., Рахманов К.Э., Давлатов С.С. Оптимизация методов хирургического лечения эхинококкоза печени // Медицинский журнал Узбекистана, 2016. № 1. С. 45-48.
32. Шамсиев Ж.А. и др. Результаты хирургического лечения эхинококкоза печени // European science, 2017. № 7 (29).
33. Шамсиев Ж.А., Рахманов К.Э., Шамсиев Ж.З. Совершенствование хирургического лечения эхинококкоза печени // European science, 2018. № 6 (38).
34. Шамсиев Р.А. Особенности течения заболеваний у детей с врожденными расщелинами верхней губы и неба (Обзор литературы) // Journal of biomedicine and practice, 2018. Т. 2. С. 32-36.
35. Шамсиев Р.А. Поэтапное хирургическое лечение детей с врожденными расщелинами верхней губы и неба // Вісник наукових досліджень, 2016. № 4. С. 49-51.
36. Kasimov S. et al. Haemosorption In Complex Management Of Hepatargia // The International Journal of Artificial Organs, 2013. Т. 36. № 8. С. 548.
37. Slepov V.P. et al. Use of ethonium in the combined treatment of suppurative and inflammatory diseases in children // Klinicheskaia khirurgiia, 1981. № 6. С. 78.
38. Sayit I. Damages to hypothalamus vessels in various types of blood loss on the background of acute alcohol intoxication // European science review, 2016. № 7-8.
39. Shamsiev A.M., Zayniev S.S. Комп'ютерно-томографічна семіотика хронічного рецидивного гематогенного остеомиєліту // Вісник наукових досліджень, 2017. № 4.
40. Shamsiev A.M., Yusupov S.A., Shahriev A.K. Ефективність ультразвукової сонографії при апендикулярних перитонітах у дітей // Здобутки клінічної і експериментальної медицини, 2016. Т. 26. № 2.
41. Zayniev S.S. Ultrastructure of the Bone Tissue in Chronic Recurrent Hematogenous Osteomyelitis in Children // Journal of Experimental and Clinical Surgery, 2016. Т. 9. № 1. С. 53-57.