

УДК 547.672. 633.511:631.8

AJUGA TURKESTANICA – АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ ИСТОЧНИК ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА ЭКДИСТЕНА

© А.У. Маматханов*, Т.А. Хажобаев, Р.М. Халилов

*Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз,
ул. Мирзо Улугбека, 77, Ташкент, 100170 (Узбекистан),
e-mail: prof.ahmad@mail.ru*

Изучен процесс экстракции экдистерона из надземной части *Ajuga turkestanica*. На основании результатов исследований установлены следующие условия экстракции: экстрагент – 96%-ный этиловый спирт, размер частиц сырья – 2–5 мм и температура процесса – 20–30 °С. Предложена пятикратная экстракция экдистерона из надземной части *Ajuga turkestanica*. Для удаления гидрофобных примесей из концентрированного и разбавленного водой экстракта предложена последовательная обработка экстракционным бензином и этилацетатом. Из очищенного водного раствора экдистерон экстрагируют *n*-бутанолом. Из концентрированного бутанольного раствора рекомендовано осаждение иридоидов из ацетона. Для хроматографической очистки одновременное использование окиси алюминия и силикагеля в соотношении суммы экдистероидов – сорбент 1 : 20. В качестве элюента выбрана смесь пропанол-2 – хлороформ в объемном соотношении 1 : 3, а для кристаллизации – смесь метанола с этилацетатом в объемном соотношении 1 : 9. Разработана технология получения субстанции экдистена из надземной части *Ajuga turkestanica*.

Ключевые слова: живучка туркестанская, *Ajuga turkestanica*, экдистерон, субстанция экдистена, технология.

Введение

Ajuga turkestanica Regel. Brig. (живучка туркестанская) – маловетвистый полукустарник семейства *Lamiaceae* (яснотковые) с древеснеющим каудексом, 25–28 см высотой. Растение является эндемиком и характеризуется узким ареалом произрастания в Байсунском районе Сурхандарьинской области Республики Узбекистан на высоте 800–1300 м над уровнем моря [1, 2].

Общая площадь массивов живучки туркестанской – около 1437.8 га, биологический запас – 33.9 т, эксплуатационный – 25.1 т, возможность ежегодной заготовки – 17.5 т [3].

Фитохимические изучения показали, что живучка туркестанская содержит ряд экдистероидов, таких как экдистерон (β-экдизон), циастерон, аюгалактон, Аюгастерон В, 2,3-моноацетонид экдистерон, туркестерон, 22-ацетилциастерон, 25-гидроксиатротостерон А, 11-гидроксициастерон, туркестерон 22-ацетат, 11-гидроксицидистерон, 22-оксотуркестерон, 11-гидрокси-Δ²⁴-капастерон, туркестерон 20,22-ацетонид. Показано, что живучка туркестанская содержит иридоиды, такие как гарпагид и 8-О-ацетилгарпагид. Методом GC-MS идентифицированы оксостеролы (лактон прегна-4,9(11)-диен-20-ол-3-он-19-оик кислота, 3,7-диоксохолан-24-оик кислота ва 16β-прегненолон), стеролы (20-метилпрегна-5,17-диен-3β-ол ва 4,4-

Маматханов Ахматхон Умарханович – доктор технических наук, профессор, ведущий научный сотрудник экспериментально-технологической лаборатории, e-mail: prof.ahmad@mail.ru
Хажобаев Темураб Атаханович – PhD, старший научный сотрудник экспериментально-технологической лаборатории, e-mail: hajibaev84@mail.ru
Халилов Равшанжон Муратджанович – доктор технических наук, ведущий научный сотрудник экспериментально-технологической лаборатории, e-mail: r.m.khalilov@mail.ru

диметилхолеста-7,9(11)-диен-3-ол) и тритерпены (бетулин и барригенол). Из живучки туркестанской также выделены фенилпропаноиды, эфирные масла, спирторастворимые и водорастворимые полисахариды, пектиновые вещества [4–16].

Из вышеизложенного следует, что живучка туркестанская является одним из перспективных источников получения экдистероидов, в частности экдистерона. Как известно, на основе экдистерона разработан препарат адаптагенного и тонизирующе-

* Автор, с которым следует вести переписку.

го действия «Экдистен». В Институте химии растительных веществ из корней и корневищ растения *Rhaponticum carthamoides* (левеи сафлоровидной) производит субстанцию экдистена по описанной технологии, приведенной в литературе [17]. Экдистен – белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок. Умеренно растворим в 96% спирте, малорастворим в воде, практически не растворим в хлороформе. Слегка комкуется, без запаха. Содержание экдистерона (2 β ,3 β ,14 α ,20R,22R,25-гексагидрокси-5 β -холестен-7-он-6) в субстанции экдистена в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 96.0% и не более 103.0% [18].

Учитывая рост потребности на препарат экдистен, нами проведены исследования по разработке промышленных технологий производства субстанции экдистена из альтернативных источников сырья, содержащих экдистерон.

Цель исследования – разработка технологии производства субстанции экдистена из надземной части живучки туркестанской.

Экспериментальная часть

Исследования проводили по стадиям технологического цикла, учитывая различия химического состава растений левзеи сафлоровидной и живучки туркестанской.

Для проведения экспериментов была заготовлена надземная часть (н/ч) живучки туркестанской, собранной в период 10–20 мая 2019 года в Байсунском районе Сурхандарьинской области Республики Узбекистан. В воздушно-сухом сырье содержание экдистерона составило 0.3% (1) (C₂₇H₄₄O₇, т. пл. 240–241 °С) [4, 5], содержание влаги – 7%, золы общей – 8%, золы нерастворимой в 10% растворе хлористоводородной кислоты – 0.8%, частиц органической примеси – 1.5%; минеральной примеси – 0.9%.

Учитывая, что действующим веществом субстанции экдистена является экдистерон, при проведении исследования в качестве изучаемого вещества выбран экдистерон. Количественный анализ экдистерона проводили методом ВЭЖХ в условиях, приведенных в литературе [19].

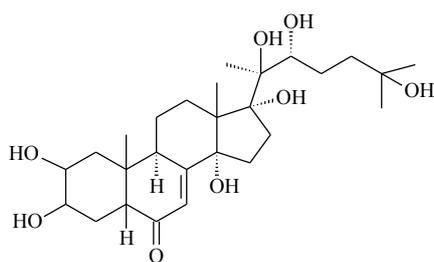
Для подбора селективного экстрагента измельченные воздушно-сухие н/ч живучки туркестанской по 0.5 кг загружали в экстракторы и экстрагировали этиловым спиртом в различных концентрациях при комнатной температуре, производя 7 сливов через каждые 8 ч. Объединенный экстракт каждого экстрактора фильтровали и анализировали на содержание экдистерона.

Измельченное воздушно-сухое сырье просеивали через сито размерами отверстия 2 мм, 5 мм, 8 мм, 10 мм и 15 мм. Каждую фракцию сырья по 0.5 кг загружали в экстракторы и экстрагировали растворителем, найденным в первом эксперименте при комнатной температуре, производя 7 сливов через 8 ч. Объединенный экстракт каждого экстрактора фильтровали, анализировали и на основании результатов выбрали степень измельчения сырья.

Влияние температуры на процесс экстракции экдистена изучали следующим образом: в термостат установили емкость вместимостью 2.0 л. В емкость загрузили 0.5 кг сырья и экстрагировали 96%-ным этиловым спиртом, при различных температурах аналогично предыдущим двум экспериментам.

Опыты изучения динамики экстракции экдистена проводили следующим образом: по 1 кг измельченных н/ч живучки туркестанской загружали в семь экстракторов емкостью по 10 л, в качестве растворителя для извлечения экдистероидов использовали 96% этиловый спирт. Экстракцию проводили при комнатной температуре.

В первом экстракторе длительность экстрагирования составила 1 ч; во втором – 2 ч; в третьем экстракторе – 3 ч; четвертом – 4 ч; в пятом – 5 ч; в шестом – 6 ч; в седьмом экстракторе – 7 ч. По истечении этого времени экстракты сливали, фильтровали и анализировали на содержание экдистерона. Изменение концентрации экдистерона в зависимости от времени настаивания при первом контакте фаз приведены в таблице 2, из которой следует, что время, необходимое для достижения равновесной концентрации при первом контакте фаз, составило 5 ч.



(1)

Для установления фазового равновесия при втором контакте фаз по 1.0 кг измельченного сырья экстрагировали в пяти экстракторах 96% этиловым спиртом в течение 5 ч (время, необходимое для установления фазового равновесия при первом кон-

такте). Экстракты сливали и заливали свежие порции растворителя. Из первого экстрактора экстракт сливали через 0.5 ч; из второго – через 1 ч; из третьего – через 2 ч; из четвертого – через 3 ч; из пятого – через 4 ч. Затем экстракты сливали, фильтровали и определяли содержание экдистерона.

Таким же образом исследовали изменение концентрации экдистерона в экстракте при третьем, четвертом, пятом и шестом контактах фаз.

Для изучения удаления сопутствующих веществ и извлечения экдистерона из водного раствора 20.0 кг сырья пятикратно экстрагировали 96% этиловым спиртом при комнатной температуре, настаивая по 6 ч. Полученные спиртовые извлечения упаривали и добавляли 40 л воды. Для удаления остатка спирта смесь концентрировали до 20 л, затем разделили ровно на двадцать порций. Каждую порцию обрабатывали различными органическими растворителями и их смесями 5 раз по 1 л. Экстракты фильтровали и каждый слив анализировали на выход сопутствующих веществ и экдистерона.

С целью изучения факторов, влияющих на процесс очистки экдистерона на окиси алюминия, провели ряд экспериментов. Для этого 15 кг сырья экстрагировали, сгущали и разбавляли водой в условиях, описанных в предыдущем эксперименте. Водный раствор экдистероидов трехкратно обрабатывали экстракционным бензином, а затем трехкратно этилацетатом. Из очищенного водного раствора экдистрон извлекали семикратной экстракцией *n*-бутанолом. Бутанольные экстракты объединяли, концентрировали до 1/10 первоначального объема и при перемешивании добавляли ацетон в объемном соотношении концентрат – ацетон 1 : 5. Выпавший осадок отделяли, фильтрат сгущали и сушили. Сухую массу разделили ровно на пятнадцать порций. Каждую порцию хроматографировали на колонке с окисью алюминия и силикагеля, элюируя различными смесями растворителей. При проведении эксперимента варьировали соотношение высоты сорбционного слоя к диаметру колонки и скорость элюации. Элюатсодержащий экдистерон упаривали досуха и анализировали.

Обсуждение результатов

Исследования по подбору растворителя для экстракции экдистерона из н/ч живучки туркестанской при комнатной температуре показали, что 80% этиловый спирт хорошо извлекает экдистерон. Однако изменение выхода экдистерона в концентрациях этилового спирта 80–96% незначительно. При экстракции 80% ным этиловым спиртом выход экстрактивных веществ увеличивается на 30% в сравнении 96%. Исходя из этого, мы пришли к выводу, что при получении экдистерона из н/ч живучки туркестанской для экстракции сырья необходимо использовать 96% этиловый спирт, который позволяет получить экстракт с высоким содержанием экдистерона и меньшим количеством сопутствующих веществ (табл. 1).

Результаты экспериментов, приведенные в таблице 1, показывают, что при экстракции 96%-ным этиловым спиртом крупноизмельченного сырья (размер частиц более 10 мм) поверхность соприкосновения частиц с растворителем мала, процесс проходит медленно, что приводит к большому расходу растворителя. При очень мелком помоле сырья (размер частиц менее 2 мм) процесс ускоряется, однако усложняется фильтруемость слоя сырья. Таким образом, для экстракции экдистерона 96% этиловым спиртом рекомендуем использовать измельченное растительное сырье – н/ч живучки туркестанской с размером частиц 2–5 мм.

Из таблицы 1 также следует, что при экстракции экдистерона 96%-ным этиловым спиртом из сырья размерами частиц 2–5 мм с повышением температуры выход экстрактивных веществ увеличивается, но количество экдистерона почти не меняется. Это объясняется тем, что увеличение температуры отрицательно влияет на чистоту экстракта, увеличивая извлечение балластных веществ. Таким образом, экстрагирование экдистерона 96%-ным этиловым спиртом при комнатной температуре (20–30 °С) является оптимальным.

Для определения длительности экстрагирования изучена динамика экстракции экдистерона во времени. Установили, что необходимое время настаивания при первом контакте фаз составило 5 ч, при втором – 3 ч, при третьем – 2 ч, при четвертом и пятом контакте фаз – 1 ч. Однако при шестом контакте фаз выход экдистерона оказался незначительным. За пять сливов степень извлечения составила 96.6%, что вполне приемлемо для стадии экстракции. Исходя из этого, рекомендуем пятикратную экстракцию экдистерона 96%-ным этиловым спиртом при комнатной температуре (табл. 2).

Таблица 1. Параметры экстракции экидистерона из н/ч живучки туркестанской

Изучаемые факторы	Изучаемые параметры	Показатели изучаемых факторов	Выход, % от массы сырья	
			экстрактивных веществ	экидистерона
Подбор экстрагента	Концентрация этилового спирта, %	60	28.21	0.2693±0.005
		70	26.25	0.2956±0.005
		80	24.70	0.3262±0.006
		90	22.67	0.3202±0.005
		96	19.10	0.3197±0.006
Подбор степени измельчения сырья	Степень измельчения сырья, мм	менее 2	26.2	0.2445±0.005
		2–5	24.6	0.2421±0.005
		5–8	23.1	0.2364±0.004
		8–10	22.4	0.2277±0.004
		10–15	21.8	0.2173±0.003
Влияние температуры на процесс экстракции	Температура процесса, °С	20±2	19.30	0.2721±0.004
		30±2	21.71	0.2728±0.005
		40±2	23.79	0.2736±0.005
		50±2	25.88	0.2742±0.006
		60±2	27.62	0.2746±0.006

Таблица 2. Динамика экстракции экидистерона из н/ч живучки туркестанской

Время, ч	Выход экидистерона от массы сырья, %					
	1 слив	2 слив	3 слив	4 слив	5 слив	6 слив
0.5	0.0426±0.0008	0.0252±0.0005	0.0171±0.0004	0.0117±0.0002	0.0045±0.0001	0.0009±0.00002
1	0.0693±0.001	0.0444±0.0008	0.0312±0.0006	0.0180±0.0003	0.0072±0.0001	0.0024±0.00004
2	0.0942±0.002	0.0608±0.0012	0.0444±0.0008	0.0183±0.0004	0.0074±0.001	0.0027±0.00005
3	0.1137±0.002	0.0708±0.0014	0.0447±0.009			
4	0.1329±0.002	0.0726±0.0015				
5	0.01476±0.003	0.0724±0.0015				
6	0.01479±0.003					

В экстракте помимо экидистерона содержатся другие экидистероиды, иридоиды, углеводы, полисахариды, пектиновые вещества, нейтральные липиды, являющиеся сопутствующими веществами гидрофобного и гидрофильного характера. С целью разработки способа удаления сопутствующих веществ из экстракта гидрофобного характера был проведен ряд опытов, на основе результатов выявили, что при обработке экстракта этилацетатом выход липофильных веществ и экидистерона наибольший относительно других рассматриваемых растворителей. При обработке экстракта бензином потери экидистерона меньше, однако способность извлечения сопутствующих веществ мала. При обработке экстракта хлороформом и дихлорметаном они почти одинаково извлекают сопутствующие вещества (табл. 3).

Учитывая, что потери дихлорметана (температура кипения 39.6 °С) в три раза больше, чем хлороформа (температура кипения 61.2 °С), на этой стадии использование последнего выгодно с экономической точки зрения. Однако после обработки хлороформом в водном растворе остается 22-ацетилциастерон (2) (C₃₁H₄₆O₉, т. пл. 212–214 °С) [9], который далее при хроматографической очистке приводит к дополнительному контролю. Поэтому считаем целесообразным удаление 22-ацетилциастерона на этой стадии. Установили, что 22-ацетилциастерон хорошо извлекается этилацетатом. Однако из таблицы 3 следует, что при обработке этилацетатом потери экидистерона больше, чем хлороформа.

При очистке биологически активных веществ методом экстракции в системе жидкость – жидкость иногда происходит переход заметного количества основного вещества из раствора в органический растворитель, это происходит за счет увеличения его растворимости в присутствии значительного количества гидрофобных веществ. Для снижения потерь основного вещества и достижения максимальной чистоты обрабатываемого раствора предлагаем схему последовательной обработки водного раствора неполярными растворителями и затем более полярными растворителями, в частности сначала экстракционным бензином, затем этилацетатом. Установили, что при обработке концентрированного и разбавленного водой экстракта экстракционным бензином удаляется максимальное количество липидоподобных соединений наименьшими потерями экидистерона. Из предварительно очищенного раствора более полярные вещества извлекали этилацетатом, в частности, другие экидистероиды, в том числе 22-ацетилциастерон. Такая последовательная очистка позволила снизить потери экидистерона до трех раз и полное удаление 22-ацетилциастерона.

Таблица 3. Влияние экстрагентов на очистку экдистена от сопутствующих веществ гидрофобного характера методом экстракции в системе жидкость-жидкость

Экстрагент	Выход от массы сырья, %	
	сопутствующие вещества	экдистерон
Хлороформ	1.59	0.0245±0.00049
Дихлорметан	1.80	0.0311±0.00062
Экстракционный бензин	1.12	0.0020±0.00004
Гексан	0.91	0.0002±0.000005
Этилацетат	2.39	0.0412±0.00082

Эксперименты по изучению динамики очистки экстракта от липофильных веществ показали, что для практически исчерпывающего удаления сопутствующих веществ из концентрированного и разбавленного водой экстракта необходимо не менее трех экстракций бензином и трех экстракций этилацетатом.

После удаления сопутствующих веществ гидрофобного характера в водном растворе остается еще большое количество сопутствующих веществ гидрофильного характера. При извлечении экдистерона из водного раствора жидкостно-жидкостной экстракцией значительная часть этих соединений остаются в водном растворе. Исследование проводили по подбору селективного экстрагента для извлечения экдистерона из очищенного водного раствора экдистероидов. Установили, что лучшим экстрагентом для экстракции экдистерона из водного раствора являются *n*-бутанол. При пятикратной экстракции *n*-бутанолом извлекается 96.3% экдистерона от содержания его в водном растворе (рис. 1).

Анализ *n*-бутанольного экстракта показал значительное содержание суммы иридоидов: 8-О-ацетилгарпагид (3) ($C_{17}H_{26}O_{11}$; т.пл. 154–156 °С) и гарпагид (4) ($C_{15}H_{24}O_{10}$, т.пл. аморфное) [12].

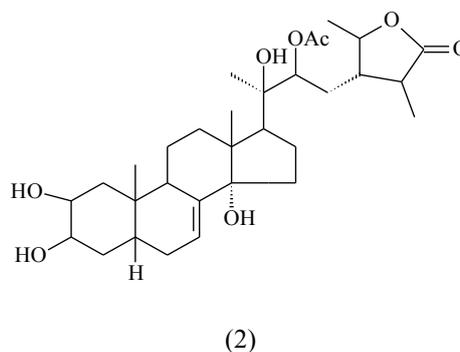
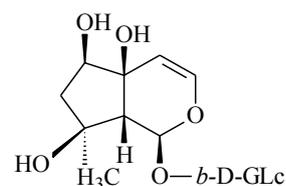
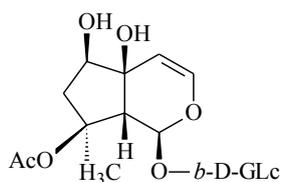
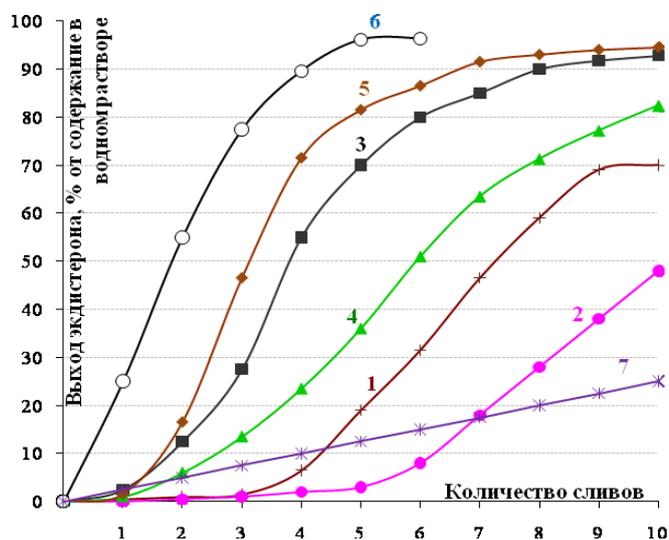


Рис. 1. Динамика извлечения экдистерона из водного раствора различными органическими растворителями и их смесями: 1 – Хлороформ – этиловый спирт 96% (1 : 1), 2 – Гексан – изопропиловый спирт (1 : 1), 3 – Хлороформ – изопропиловый спирт (1 : 1), 4 – Хлороформ – изопропиловый спирт (2 : 1), 5 – Этилацетат – пропиловый спирт (1 : 1), 6 – *n*-бутиловый спирт, 7 – Хлороформ – *n*-бутиловый спирт (1 : 1)



Из *n*-бутанольного экстракта иридоиды осаждали из ацетона. Для этого бутанольное извлечение концентрировали до 1/10 первоначального объема и при перемешивании добавляли ацетон в объемном соотношении концентрат – ацетон 1 : 5. Выпавший осадок иридоидов отделяли, фильтрат направляли на хроматографическое разделение экдистерона.

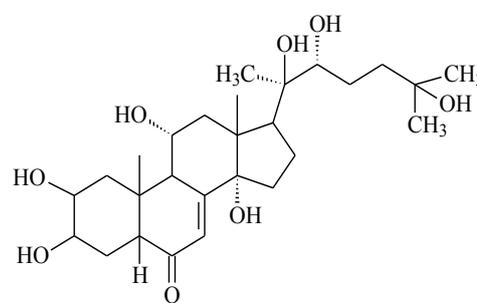
Как известно, при получении экдистена из левзеи сафлоровидной экдистен очищают в колонке с окисью алюминия в весовом соотношении суммы экдистероидов – адсорбент 1 : 20 [17]. В литературных источниках, посвященных химическому изучению в лабораторных условиях, авторы используют силикагель для разделения экдистерона. Поэтому, продолжая исследования, эксперименты проводили по подбору элюента для хроматографической очистки на окись алюминия. Результаты экспериментов показали, что смесь хлороформа с пропанолом 2 извлекает значительно меньше сопутствующих веществ в сравнении со смесью растворителей, содержащих метиловый и этиловый спирты. Желаемые результаты получили при элюации смесью пропанол 2 с хлороформом в объемном соотношении (1 : 3) (табл. 4).

Выявили, что разделительная способность окиси алюминия экдистерона от туркистерона (5) ($C_{27}H_{44}O_8$; т.пл. аморфное) [20] мала и за счет этого потери экдистерона на стадии большие.

В связи с этим эксперименты проводили по хроматографической очистке экдистерона на силикагеле, элюируя смесью пропанол-2 – хлороформ 1 : 3. Выявили, что в элюате наряду с экдистероном содержат фенольные соединения, которые негативно влияют при кристаллизации.

Для решения этих проблем при хроматографической очистке рекомендуем одновременно использовать окись алюминия и силикагель. Для этого при хроматографической очистке экдистерона из *n*/4 живучки туркестанской необходимо одновременно использовать окись алюминия и силикагель (1 : 1) в весовом соотношении суммы, выносимой в колонку и сорбента, 1 : 20. Для этого в колонку сначала загружают силикагель, затем окись алюминия.

Кристаллизацию технического экдистена осуществляли из смеси метанола с этилацетатом (1 : 9) [17]. Двойная перекристаллизация из этой смеси дала возможность получить экдистен, отвечающий требованиям ФС 42 Уз-0135-2017.



(5)

Таблица 4. Выбор элюента для хроматографической очистки экдистерона

Соотношение смеси растворителей		Выход, % к массе сырья		Содержание экдистерона в техническом экдистене, %
		технический экдистен	экдистерон	
Метанол – этилацетат	1 : 1	0.30	0.180	60.00
	1 : 2	0.27	0.178	65.92
	1 : 3	0.25	0.176	70.40
Этанол – этилацетат	1 : 1	0.31	0.187	60.50
	1 : 2	0.29	0.182	62.82
	1 : 3	0.28	0.184	65.71
Метанол – хлороформ	1 : 1	0.32	0.189	59.06
	1 : 2	0.30	0.187	62.33
	1 : 3	0.28	0.186	66.43
Этанол – хлороформ	1 : 1	0.30	0.177	59.00
	1 : 2	0.29	0.175	60.34
	1 : 3	0.28	0.172	61.42
Метанол – ацетон	1 : 1	0.31	0.189	60.96
	1 : 2	0.29	0.187	64.48
	1 : 3	0.27	0.186	68.88
Этанол – ацетон	1 : 1	0.31	0.178	57.41
	1 : 2	0.29	0.176	60.68
	1 : 3	0.28	0.174	62.14
Пропанол-2 – хлороформ	1 : 1	0.29	0.188	64.82
	1 : 2	0.26	0.186	71.54
	1 : 3	0.24	0.185	77.08

На основе полученных результатов разработана технологическая схема производства экдистена из н/ч живучки туркестанской, заключающаяся в следующем: сырье пятикратно экстрагируют 96%-ным этиловым спиртом. Экстракт упаривают, разбавляют водой в объемном соотношении 1 : 1, который трехкратно обрабатывают экстракционным бензином, а затем трехкратно этилацетатом. Из очищенного водного раствора экдистен извлекают пятикратной экстракцией *n*-бутанолом. Бутанольное извлечение объединяют, упаривают до 1/10 первоначального объема и при перемешивании добавляют ацетон в объемном соотношении бутанольный раствор – ацетон 1 : 5. Выпавший осадок отделяют, фильтрат сгущают и хроматографируют на колонке с окисью алюминия и силикагеля, элюируя смесью пропанол-2 – хлороформ 1 : 3. Элюатсодержащий экдистерон упаривают досуха, остаток кристаллизуют из смеси метанол – этилацетат (1 : 9). Полученный экдистен анализируют, в случае несоответствия повторяют кристаллизацию. Выпавшие кристаллы отделяют и сушат при 100–105 °С. Получают 0.158% экдистена к массе сырья с содержанием основного вещества не менее 96%. Выход экдистена составляет 52.6% от содержание в сырье.

Разработанная технология апробирована на полупромышленных установках Опытного производства Института химии растительных веществ.

Сравнительные схемы технологии получения субстанции экдистена из корней и корневищ левзеи сафлоровидной и н/ч живучки туркестанской приведены на рисунке 2.

Из рисунка 2 следует, что технология получения субстанции экдистена из н/ч живучки туркестанской отличается от технологии из корней левзеи сафлоровидной следующим:

- концентрация спирта на стадии экстракции сырья;
- тип растворителя при обработке концентрированного и разбавленного экстракта, а также при извлечении экдистерона из очищенного водного раствора;
- количество обработки концентрированного и разбавленного экстракта;
- осаждение иридоидов;
- тип сорбента и элюента при хроматографической очистке.

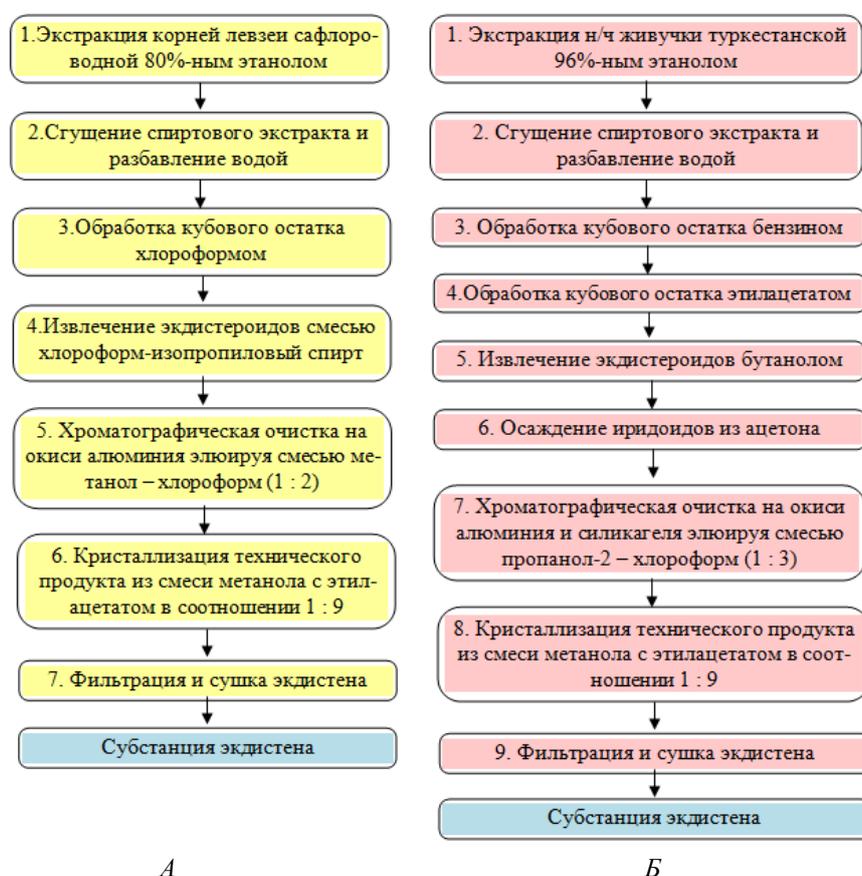


Рис. 2. Блок-схемы производства субстанции экдистена из корней и корневищ левзеи сафлоровидной (А) и н/ч живучки туркестанской (Б)

Такие различия в технологии производства экидистена произошли за счет различного химического состава корней и корневищ левзеи сафлоровидной и н/ч живучки туркестанской. Заклучая, можно сказать, что производство экидистена из различных видов растительного сырья одной технологией невозможно. Для организации производства экидистена из других экидистеронсодержащих растительных объектов технологии должны разрабатываться индивидуально.

На рисунке 3 приведена хроматограмма субстанции экидистена из н/ч живучки туркестанской по разработанной технологии.

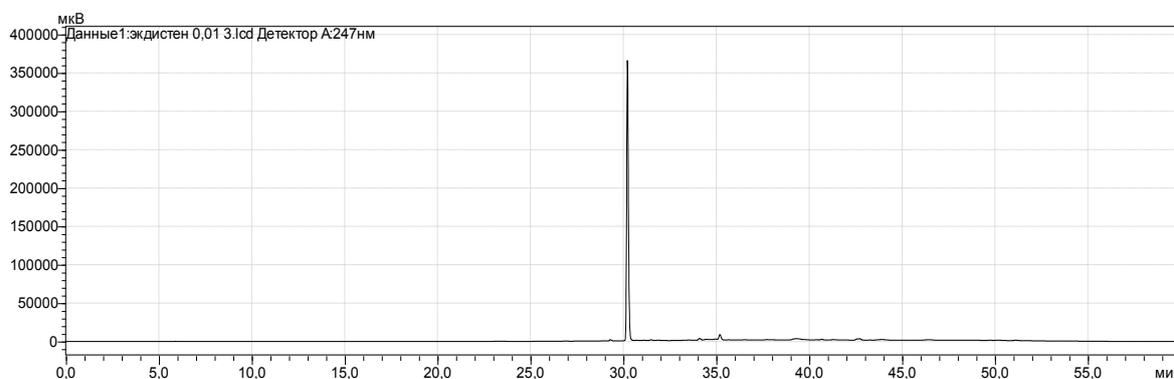


Рис. 3. Хроматограмма экидистена из н/ч живучки туркестанской

Выводы

1. Изучен процесс экстракции экидистерона из н/ч живучки туркестанской. Установлено, что для эффективной экстракции сырье необходимо измельчать до размера частиц 2–5 мм, затем пятикратно экстрагировать 96% этиловым спиртом при комнатной (20–30 °С) температуре. При этом степень извлечения составляет 96,6%, что вполне приемлемо для стадии экстракции.

2. Для практически исчерпывающего удаления сопутствующих веществ из концентрированного и разбавленного водой экстракта предложена методика, заключающаяся в трехкратной обработке бензином, а затем трехкратной обработке этилацетатом в объемном соотношении водный раствор – экстрагент 1 : 1, позволяющий снизить потери экидистерона до трех раз и удаление 22-ацетилциастерона.

3. Предложена методика удаления иридоидов методом осаждения из ацетона в объемном соотношении концентрированный *n*-бутанольный экстракт – ацетон 1 : 5.

4. Установлено, что хроматографическую очистку необходимо проводить на колонке, заполненной в равном количестве окиси алюминия и силикагеля в весовом соотношении суммы, выносимой в колонку, и сорбента 1 : 20, элюируя смесью пропанол-2 – хлороформ 1 : 3.

5. Установлено, что для получения фармакопейного экидистена технический продукт необходимо дважды кристаллизовать из смеси метанола с этилацетатом в объемном соотношении 1 : 9.

6. Разработана технология получения субстанции экидистена из н/ч живучки туркестанской, обеспечивающая получение стабильного по качеству и составу готового продукта.

Список литературы

1. Zaurov D.E., Belolipov I.V., Kurmukov A.G., Sodobekov I.S., Akimaliev A.A., Eisenman S.W. The Medicinal Plants of Uzbekistan and Kyrgyzstan // Medicinal Plants of Central Asia: Uzbekistan and Kyrgyzstan. Springer, New York, 2013. Pp. 15–273. DOI: 10.1007/978-1-4614-3912-7.
2. Atamuratova N., Jabborov A., Eshonkulov Sh., Jumaboev Zh. The anatomical structure of *Ajuga turkestanica* // Science online: International Scientific e-zine. 2018. №6. URL: <https://nauka-online.com/en/publications/biologiya/2018/6/anatomicheskoe-stroenie-ajuga-turkestanica/>
3. Эгамбердиев А.Е., Нигматуллаев А.М. Сырьевые ресурсы и фитогенозы *Ajuga Turkestanica* на юге Узбекистана // Химия природных соединений. 2002. Спец. выпуск. С. 72.
4. Usmanov V.Z., Gorovits M.B., Abubakirov N.K. Phytoecdysones of *Ajuga turkestanica* // Chem. Nat. Compd. 1971. Vol. 7. P. 520. DOI: 10.1007/BF00564772.

5. Saatov Z., Syrov V.N., Mamatkhanov A.U., Abubakirov N.K. Phytoecdysteroids of plants of the genus *Ajuga* and their biological activity I. Distribution and chemical structures of the compounds isolated // *Chem. Nat. Compd.* 1994. Vol. 30. Pp. 138–145. DOI: 10.1007/BF00629994.
6. Usmanov B.Z., Gorovits M.B., Abubakirov N.K. Phytoecdysones of *Ajuga turkestanica*. III. The structure of turkesterone // *Chem. Nat. Compd.* 1975. Vol. 11. Pp. 484–487. DOI: 10.1007/BF00566790.
7. Saatov Z., Usmanov B.Z., Abubakirov N.K. Phytoecdysones of *Ajuga turkestanica*. IV // *Chem. Nat. Compd.* 1977. Vol. 13. P. 359. DOI: 10.1007/BF00573570.
8. Usmanov B.Z., Saatov Z., Abubakirov N.K. Phytoecdysones of *Ajuga turkestanica*. V. // *Chem. Nat. Compd.* 1977. Vol. 13. P. 595. DOI: 10.1007/BF00569612.
9. Usmanov B.Z., Rashkes Y.V., Abubakirov N.K. Phytoecdysones of *Ajuga turkestanica* VI. 22-Acetylcysterone // *Chem. Nat. Compd.* 1978. Vol. 14. Pp. 175–178. DOI: 10.1007/BF01134622.
10. Guibout L., Mamadaliyeva N., Balducci C., Girault J-P., Lafont R. The minor ecdysteroids from *Ajuga turkestanica* // *Phytochemical Analysis.* 2015. Vol. 26. N5. Pp. 293–300. DOI: 10.1002/pca.2563.
11. Ramazanov N.S. Phytoecdysteroids and Other Biologically Active Compounds from Plants of the Genus *Ajuga* // *Chem. Nat. Compd.* 2005. Vol. 41. Pp. 361–369. DOI: 10.1007/s10600-005-0153-4.
12. Kotenko L.D., Yakubova M.R., Mamatkhanov A.U., Saatov Z., Turakhozhaev M.T. Iridoids of *Ajuga turkestanica* and their quantitative determination // *Chem. Nat. Compd.* 1993. Vol. 29. Pp. 606–607. DOI: 10.1007/BF00630207.
13. Eshbakova K.A., Zakirova R.P., Khasanova K.I., Bobakulov Kh.M., Aisa H.A., Sagdullaev Sh.Sh., Nosov A.M. Phenylpropanoids from Callus Tissue of *Ajuga turkestanica* // *Chem. Nat. Compd.* 2019. Vol. 55. Pp. 28–31. DOI: 10.1007/s10600-019-02608-8.
14. Mamadaliyeva N.Z., El-Readi M.Z., Ovidi E., Ashour M.L., Hamoud R., Sagdullaev S.S., Azimova S.S., Tiezzi A., Wink M. Antiproliferative, antimicrobial and antioxidant activities of the chemical constituents of *Ajuga turkestanica* // *Phytopharmacology.* 2013. Vol. 4. N1. Pp. 1–18. DOI: 10.1080/14786419.2018.1443088.
15. Khidoyatova S.K., Ul'chenko N.T., Gusakova S.D., Chernenko T.V., Sagdullaev Sh.Sh., Nigmatullaev A.M. Comparative study of lipids and lipophilic constituents from separate organs of *Ajuga turkestanica* // *Chem. Nat. Compd.* 2012. Vol. 48. Pp. 732–736. DOI: 10.1007/s10600-012-0370-6.
16. Abdukadirov I.T., Khodzhaeva M.A., Turakhozhaev M.T., Mamatkhanov A.U. Carbohydrates from *Ajuga turkestanica* // *Chem. Nat. Compd.* 2004. Vol. 40. Pp. 85–86. DOI: 10.1023/B:CONC.0000025475.31616.47.
17. Mamatkhanov A.U., Khalilov R.M., Mamatkhanova M.A. Complex Processing of *Rhaponticum carthamoides* Rhizomes with Roots to Produce Ecdisten Substance, Total Flavonoids, and Lipid Concentrate // *Pharm. Chem. J.* 2021. Vol. 54. Pp. 1040–1044. DOI: 10.1007/s11094-021-02325-z.
18. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М., 2020. Т. 1. С. 136.
19. Abdukadirov I.T., Yakubova M.R., Nuriddinov K.R., Mamatkhanov A.U., Turakhozhaev M.T. Ecdysterone and Turkesterone in *Ajuga turkestanica* Determined by HPLC // *Chem. Nat. Compd.* 2005. Vol. 41. Pp. 475–476. DOI: 10.1007/s10600-005-0184-x.
20. Сыров В.Н., Саатов З., Сагдуллаев Ш.Ш., Маматханов А.У. Зависимость структура – метаболическое действие фитоэктистероидов, выделенных из растений центрально-азиатского региона // *Химико-фармацевтический журнал.* 2001. №12. С. 23–27.

Поступила в редакцию 4 марта 2021 г.

После переработки 14 октября 2021 г.

Принята к публикации 17 октября 2021 г.

Для цитирования: Маматханов А.У., Хажибаев Т.А., Халилов Р.М. *Ajuga turkestanica* альтернативный источник для производства эктистена // *Химия растительного сырья.* 2022. №1. С. 309–318. DOI: 10.14258/jcrpm.2022019271.

Mamatkhanov A.U.*, Hajibaev T.A., Khalilov R.M. AJUGA TURKESTANICA ALTERNATIVE SOURCE FOR EKDISTEN PRODUCTION

Institute of the chemistry of plant substances named after Acad. S.Yu. Yunusov of the Academy of Sciences Republic of Uzbekistan, ul. Mirzo Ulugbeka, 77, Tashkent, 100170 (Uzbekistan), e-mail: prof.ahmad@mail.ru

The process of ecdysterone extraction from the aerial part of *Ajuga turkestanica* was studied. On the basis research results established the following extraction conditions: extractant – 95% ethyl alcohol, the particle size of the raw material is 2–5 mm and the process temperature at 20–30 °C. Proposed fivefold ecdysterone extraction from the aerial part of *Ajuga turkestanica*. To remove hydrophobic impurities from the concentrated and water-diluted extract, proposed was a sequential treatment with extraction benzene and ethyl acetate. From the purified aqueous solution, ecdysterone is extracted with n-butanol. From a concentrated butanol solution, precipitation is recommended of iridoids from acetone. For chromatographic purification, the simultaneous use of aluminum oxide and silica gel in the ratio of the sum of ecdysteroids – sorbent 1 : 20. The quality as eluent mix selected propanol-2 – chloroform in a volumetric ratio of 1 : 3, and for crystallization a mixture of methanol with ethyl acetate in a volume ratio of 1 : 9. The technology has been developed for obtaining the ecdisten substance from the aerial part of *Ajuga turkestanica*.

Keywords: *Ajuga turkestanica*, ecdysterone, ecdisten substance, technology.

Referenses

1. Zaurov D.E., Belolipov I.V., Kurmukov A.G., Sodombekov I.S., Akimaliev A.A., Eisenman S.W. *Medicinal Plants of Central Asia: Uzbekistan and Kyrgyzstan*. Springer, New York, 2013, pp. 15–273. DOI: 10.1007/978-1-4614-3912-7.
2. Atamuratova N., Jabborov A., Eshonkulov Sh., Jumaboev Zh. *Science online: International Scientific e-zine*, 2018, no. 6. URL: <https://nauka-online.com/en/publications/biologiya/2018/6/anatomicheskoe-stroenie-ajuga-turkestanica/> (in Russ.).
3. Egamberdiyev A.Ye., Nigmatullayev A.M. *Khimiya prirodnikh soyedineniy*, 2002, special issue, p. 72. (in Russ.).
4. Usmanov V.Z., Gorovits M.B., Abubakirov N.K. *Chem. Nat. Compd.*, 1971, vol. 7, p. 520. DOI: 10.1007/BF00564772.
5. Saatov Z., Syrov V.N., Mamatkhanov A.U., Abubakirov N.K. *Chem. Nat. Compd.*, 1994, vol. 30, pp. 138–145. DOI: 10.1007/BF00629994.
6. Usmanov B.Z., Gorovits M.B., Abubakirov N.K. *Chem. Nat. Compd.*, 1975, vol. 11, pp. 484–487. DOI: 10.1007/BF00566790.
7. Saatov Z., Usmanov B.Z., Abubakirov N.K. *Chem. Nat. Compd.*, 1977, vol. 13, p. 359. DOI: 10.1007/BF00573570.
8. Usmanov B.Z., Saatov Z., Abubakirov N.K. *Chem. Nat. Compd.*, 1977, vol. 13, p. 595. DOI: 10.1007/BF00569612.
9. Usmanov B.Z., Rashkes Y.V., Abubakirov N.K. *Chem. Nat. Compd.*, 1978, vol. 14, pp. 175–178. DOI: 10.1007/BF01134622.
10. Guibout L., Mamadalieva N., Balducci C., Girault J-P., Lafont R. *Phytochemical Analysis*, 2015, vol. 26, no. 5, pp. 293–300. DOI: 10.1002/pca.2563.
11. Ramazanov N.S. *Chem. Nat. Compd.*, 2005, vol. 41, pp. 361–369. DOI: 10.1007/s10600-005-0153-4.
12. Kotenko L.D., Yakubova M.R., Mamatkhanov A.U., Saatov Z., Turakhozhaev M.T. *Chem. Nat. Compd.*, 1993, vol. 29, pp. 606–607. DOI: 10.1007/BF00630207.
13. Eshbakova K.A., Zakirova R.P., Khasanova K.I., Bobakulov Kh.M., Aisa H.A., Sagdullaev Sh.Sh., Nosov A.M. *Chem. Nat. Compd.*, 2019, vol. 55, pp. 28–31. DOI: 10.1007/s10600-019-02608-8.
14. Mamadalieva N.Z., El-Readi M.Z., Ovidi E., Ashour M.L., Hamoud R., Sagdullaev S.S., Azimova S.S., Tiezzi A., Wink M. *Phytopharmacology*, 2013, vol. 4, no. 1, pp. 1–18. DOI: 10.1080/14786419.2018.1443088.
15. Khidoyatova S.K., Ul'chenko N.T., Gusakova S.D., Chernenko T.V., Sagdullaev Sh.Sh., Nigmatullaev A.M. *Chem. Nat. Compd.*, 2012, vol. 48, pp. 732–736. DOI: 10.1007/s10600-012-0370-6.
16. Abdukadirov I.T., Khodzhaeva M.A., Turakhozhaev M.T., Mamatkhanov A.U. *Chem. Nat. Compd.*, 2004, vol. 40, pp. 85–86. DOI: 10.1023/B:CONC.0000025475.31616.47.
17. Mamatkhanov A.U., Khalilov R.M., Mamatkhanova M.A. *Pharm. Chem. J.*, 2021, vol. 54, pp. 1040–1044. DOI: 10.1007/s11094-021-02325-z.
18. Mashkovskiy M.D. *Lekarstvennyye sredstva*. [Medicines]. Moscow, 2020, vol. 1, p. 136. (in Russ.).
19. Abdukadirov I.T., Yakubova M.R., Nuriddinov K.R., Mamatkhanov A.U., Turakhozhaev M.T. *Chem. Nat. Compd.*, 2005, vol. 41, pp. 475–476. DOI: 10.1007/s10600-005-0184-x.
20. Syrov V.N., Saatov Z., Sagdullaev SH.SH., Mamatkhanov A.U. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*, 2001, no. 12, pp. 23–27. (in Russ.).

Received March 4, 2021

Revised October 14, 2021

Accepted October 17, 2021

For citing: Mamatkhanov A.U., Hajibaev T.A., Khalilov R.M. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2022, no. 1, pp. 309–318. (in Russ.). DOI: 10.14258/jcprm.2022019271.

* Corresponding author.