

Г.А. Толстиков, Л.А. Балтина, В.П. Гранкина,
Р.М. Кондратенко, Т.Г. Толстикова

СОЛОДКА

БИОРАЗНООБРАЗИЕ

ХИМИЯ

ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
НОВОСИБИРСКИЙ ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Н.Н. ВОРОЖЦОВА
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ УФИМСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА РАН

Г.А. Толстиков, Л.А. Балтина, В.П. Гранкина,
Р.М. Кондратенко, Т.Г. Толстикова

СОЛОДКА
БИОРАЗНООБРАЗИЕ, ХИМИЯ,
ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ

НОВОСИБИРСК
АКАДЕМИЧЕСКОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО «ГЕО»
2007

УДК 547.918:547.597+661.123+582.736
ББК Г29+Р281+Е59
Т528

*Издание осуществлено при финансовой поддержке
Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 06-03-46008)*



Толстикова Г.А. Солодка : биоразнообразие, химия, применение в медицине /
Г.А. Толстикова, Л.А. Балтина, В.П. Гранкина, Р.М. Кондратенко, Т.Г. Толстикова ; Новосибирский ин-т органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН. — Новосибирск : Академическое издательство «Гео», 2007. — 311 с. + 8 с. цв. ил. — ISBN 5-9747-0060-0 (в пер.).

Книга посвящена солодке — одному из древнейших лекарственных растений, нашедших применение не только в медицине, но и в пищевой, парфюмерно-косметической и табачной промышленности. Является первой монографией, в которой одновременно рассмотрены солодки Евразии с позиций систематики и ресурсоведения, структура метаболитов солодок тритерпеновой и фенольной природы, химические превращения глицирретовой и глицирризиновой кислот. Обсуждаются фармакологические свойства названных тритерпеноидов и фенольных метаболитов, а также их производных и рассматриваются перспективы разработки лекарственных препаратов на их основе. Приведены проверенные методики получения глицирретовой и глицирризиновой кислот и некоторых их производных. Обсуждаются вопросы использования корня солодки и его экстрактов в лечебных и профилактических препаратах. Включены результаты собственных исследований авторов.

Адресована специалистам в области фитохимии, медицинской химии, фармакологии, фармакогнозии и ботаники, а также широкому кругу читателей, интересующихся использованием лекарственных растений.

Рецензенты:

академик *Б.А. Трофимов*
д-р хим. наук *Н.Ф. Салахутдинов*
д-р хим. наук *Э.Э. Шульц*

Tolstikov G.A. Licorice : biodiversity, chemistry, and application in medicine /
G.A. Tolstikov, L.A. Baltina, V.P. Grankina, R.M. Kondratenko, T.G. Tolstikova ; Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, SB RAS. — Novosibirsk : Academic Publishing House «Geo», 2007. — 311 p. + 8 col. fig. — ISBN 5-9747-0060-0 (cloth.).

This book is devoted to licorice, one of the ancient medicinal plants that have found their application not only in medicine but also in food, tobacco, perfume, and cosmetic industries. The classification and resources of Eurasian licorices, the structures of their metabolites of triterpene and phenol nature, and chemical transformations of glycyrrhizic and glycyrrhetic acids are considered. The pharmacological properties of the above triterpene and phenol metabolites are discussed, and the prospects for the development of medicinal preparations on their bases are considered. The verified methods of synthesis of glycyrrhizic and glycyrrhetic acids and some of their derivatives are presented. The questions of using licorice root and its extracts in medicinal and prophylactic preparations are discussed. The book includes results of the original author's research.

This is the first book that considers the above mentioned problems. It is intended for specialists in the fields of medicinal chemistry, phytochemistry, pharmacology, pharmacognosy, and botany and other people interested in application of medicinal plants.

© Г.А. Толстикова, Л.А. Балтина,
В.П. Гранкина и др., 2007
© Новосибирский ин-т органической
химии СО РАН, 2007
© Ин-т органической химии УНЦ РАН, 2007
© Академическое изд-во «Гео», 2007

ISBN 5-9747-0060-0

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	5
Глава 1. Солодка – <i>Glycyrrhiza</i> L.	9
1.1. Биоразнообразие рода	–
1.1.1. Проблемы изучения солодки как ботанического объекта	–
1.1.2. История изучения солодок Евразии	13
1.1.3. Система рода <i>Glycyrrhiza</i> L.	16
1.1.4. Работы, подтверждающие естественность системы рода	19
1.1.5. Характеристика видов солодок	20
1.1.6. Ключ для определения видов рода <i>Glycyrrhiza</i> L.	37
1.2. Ресурсы солодкового корня в странах СНГ и МНР	40
1.2.1. Исторические данные о солодковом производстве	–
1.2.2. Оценка запасов солодкового корня официальных видов солодок	42
Глава 2. Тритерпеноиды солодок	60
2.1. Солодка голая – <i>Glycyrrhiza glabra</i>	–
2.2. Солодка уральская – <i>Glycyrrhiza uralensis</i>	64
2.3. Другие виды солодок	67
Глава 3. Химия глицирретовой кислоты	75
3.1. Строение и стереохимия	–
3.2. Трансформации глицирретовой кислоты	84
3.2.1. Превращения 18 β -Н-, 18 α -Н-, 11-дезоксо- и 18-дегидроглицирретовых кислот по циклу А	–
Синтез 3-О-ацилатов и 3-О-гликозидов	–
Реакции с затрагиванием C ₂ - и C ₃ -центров	90
3.2.2. Синтез А-норсоединений	92
3.2.3. Синтез соединений с дополнительным гетероциклическим фрагментом	94
3.2.4. Превращения в циклах С, D, E	96
3.2.5. Константы глицирретовой кислоты и ее производных	107
Глава 4. Химия глицирризиновой кислоты	113
4.1. Выделение и очистка	–
4.2. Строение и физико-химические свойства 18 β -Н- и 18 α -Н-глицирризиновых кислот	115
4.3. Трансформации глицирризиновой кислоты	117
4.3.1. Гидролиз	–
4.3.2. Соли глицирризиновой кислоты	119
4.3.3. Эфиры глицирризиновой кислоты	120
4.3.4. Синтез азотсодержащих производных глицирризиновой кислоты	123
4.3.5. 30-гомопроизводные глицирризиновой кислоты	–
4.3.6. Синтез гликопептидов глицирризиновой кислоты	–
Хлорангидридный метод	126
Метод активированных эфиров	–
4.3.7. Синтез свободных гликопептидов	–
Синтез гликопептидов с использованием бензиловых (4-нитробензиловых) и трет.-бутиловых эфиров аминокислот	–
Конденсация с помощью F-комплекса	128

4.3.8. Синтез гликопептидов монометилового эфира глицирризиновой кислоты	128
4.3.9. Тримерные аминокликозиды новых структурных типов	129
4.3.10. Синтез гликозидов глицирретовой кислоты, содержащих фрагменты С-нитросахаров	134
4.3.11. Ацилозиды глицирризиновой кислоты	135
4.3.12. Дигликопептиды глицирризиновой кислоты	—
4.4. Спектры ЯМР ¹ H и ¹³ C высокого разрешения глицирризиновой кислоты и ее эфиров	136
Глава 5. Фармакологические свойства глицирризиновой (ГК) и глицирретовой (ГЛК) кислот и их производных	147
5.1. Влияние на гормоны эндокринных желез и коры надпочечников	—
5.2. Влияние на метаболизм стероидных гормонов	150
5.3. Противовоспалительные, анальгезирующие и жаропонижающие свойства	151
5.4. Антиаллергическая активность. Механизм противовоспалительной и антиаллергической активности	156
5.5. Противоязвенные свойства	157
5.6. Гиполипидемические и антиатеросклеротические свойства	159
5.7. Антиоксидантная активность	160
5.8. Антиоксические свойства	161
5.9. Гепатопротективные свойства	162
5.10. Иммуностропные свойства	166
5.11. Антивирусная активность	169
5.12. Противоопухолевая активность	175
5.13. Антимикробная активность	177
5.14. Влияние ГК, ГЛК и их производных на сердечно-сосудистую и выделительную системы	178
5.15. Влияние на центральную нервную систему	179
5.16. Связывание ГК и ГЛК с ферментами и белками	180
5.17. Метаболизм и биотрансформации ГК и ГЛК <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>	181
5.18. Фармакокинетика ГК и ее производных	183
5.19. Токсикология ГК и ее производных	186
5.20. Фармакологические свойства комплексов ГК с лекарственными препаратами. Эффект гликозидного клатрирования фармаконов	189
5.20.1. Фармакологические свойства комплексов ГК с НПВС	190
5.20.2. Клатраты простагландинов с ГК — новый класс утеротонических активных препаратов	192
5.20.3. Фармакологические свойства клатратов ГК с кардиоактивными препаратами	194
Клатрирование антиаритмика аллапинина	—
Клатрирование гипотензивного препарата нифедипина	196
5.20.4. Фармакологические свойства клатратов ГК с психотропными препаратами	198
Клатрирование антидепрессанта флуоксетина	—
Ноотропный эффект флуоксетина и его клатратов	202
Антиэпилептическая активность флуоксетина и его клатратов	203
Клатрирование анксиолитика фенибута	—
5.20.5. Антидотная и антирадикальная активность комплексов ГК с производными пиримидина	204
5.21. Лекарственные препараты на основе глицирризиновой и глицирретовой кислот и их производных	205
5.21.1. Глицирризиновая кислота (глицирризин) как основа лекарственных препаратов	—
5.21.2. Глицирретовая кислота и ее производные в лекарственных препаратах	209

Глава 6. Фенольные соединения солодок и их фармакологическая активность	238
6.1. Фенольные метаболиты солодки голой	—
6.1.1. Метаболиты корней и корневищ	—
Производные халкона	238
Флаваноны	240
Изофлаваноны и изофлаваны	242
Изофлавоны	243
Птерокарпаны и куместаны	244
Изофлаваны и 2-арил-бензофураны	—
Арилкумарины и другие метаболиты	245
6.1.2. Метаболиты надземных частей	246
Производные флавонона	—
Метаболиты ряда флавонола	—
Производные флавонола	247
Производные изофлавонона и другие метаболиты	248
6.2. Фенольные метаболиты солодки уральской	248
6.2.1. Продуценты корней и корневищ	—
Халконовые метаболиты	—
Флаваноны	249
Производные флавонона, флавонола, изофлавонона, изофлаванона и бензофурана	250
Производные изофлаванона	251
Птерокарпаны, куместаны, арилкумарины	—
6.2.2. Метаболиты надземных частей	252
Метаболиты флаванонового типа	—
Флавонолы	253
Изофлавоны	—
Производные дигидростильбена, дигидрофенантрена и другие метаболиты	254
6.3. Фенольные метаболиты других видов солодки	254
6.3.1. Метаболиты солодки Коржинского	—
6.3.2. Метаболиты солодки шиповатой	—
6.3.3. Фенольные соединения солодки вздутой	256
6.3.4. Фенольные метаболиты других видов солодки	257
6.3.5. Количественная оценка содержания фенольных компонентов	258
6.4. Фармакологические свойства фенольных соединений солодок	260
6.4.1. Противовязящее и противовоспалительное действие	—
6.4.2. Фенольные соединения солодок как антиоксиданты и антирадикальные агенты	—
6.4.3. Противоопухолевая активность	263
6.4.4. АнтиВИЧ-активность	—
6.4.5. Антимикробная активность	264
6.4.6. Воздействие на систему крови	—
6.4.7. Иммунотропное действие	265
6.4.8. Воздействие на обменные процессы	—
Глава 7. Препаративные методы получения глицирризиновой и глицирретовой кислот и их производных	271
7.1. Глицирризиновая кислота и ее производные	—
7.2. Глицирретовая кислота и ее производные	280
ПРИЛОЖЕНИЯ. Корень солодки и его экстракты как компоненты биологически активных добавок и фитосборов	289
Список сокращений в структурных формулах	308