

МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО
СПЕЦИАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

ФЕРГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ЕСТЕСТВЕННО-ГЕОГРАФИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

Направление химия

Выпускная – квалификационная работа

Выпускницы 426-группы Хайрутдиновой Лилианы Наргизовны

На тему:

“Стероидные алкалоиды Veratrum и родственных растений ”

Руководитель:
наук,
профессор А.А.Ибрагимов

Доктор химических

Фергана-2012

Выпускная квалификационная работа обсуждена и рекомендована к защите
на _____ заседании кафедры Химии _____ 2012года
Заведующий кафедрой _____ М.Нишонов.

Рецензенты:

В. Хужаев, заведующий кафедрой КГПИ

О.Назаров,старший преподаватель каедры химии ФерГУ

Оглавление

Введение.....	4-7
I. О растениях рода <i>Veratrum</i>	8
I.1. Общая характеристика растений рода <i>Veratrum</i>	8-16
I.2. Характеристика химических компонентов растений рода <i>Veratrum</i>	17
I.2.1 Стероидные алкалоиды.....	18-20
I.2.2 Дубильные вещества.	21-27
I.2.3 Гликозиды.....	28-32
II. Стероидные алкалоиды рода <i>Veratrum</i> и родственных растений.	33
II.1 Стероидные алкалоиды <i>Veratrum</i>	33
II.1.1. Вералозидин.	33-38
II.1.2. Вералозин и вералозинин.	39-40
II.1.3. Вералозидинин.....	41-44
II.1.4 Вералодизин и вералодинин.....	45-48
II.1.5 Вераломин.....	49-51
II.1.6. Вералодин.....	52-55
II.1.7 Герминалин и герминалинин.	56-58
II.2 Стероидные алкалоиды <i>Eduardi</i>	59
II.2.1. Эдуардинин.....	59-60
II.2.2 Эдпетизин.....	61-63
II.2.3 Эдпетизинин.	64-66
II.2.4. N- окись империалина.....	67-68
II.2.5. Эдпетилинин	69
II.2.6. Эдпетизидин и эдпетизидинин.	70-73
II.3 Стероидные алкалоиды <i>BuxusSemperverensL.</i>	74
II.3.1. Псевдоциклобуксин – D.....	77-76
II.3.2. 1 – Циклопротобуксин – С	77-78
II.3.3. Буксалин – С.	79-80
Выводы.....	81
Список использованной литературы.....	82-83

Введение.

Актуальность исследования: Узбекистан после обретения независимости выбрал свой собственный путь развития — путь масштабных реформ, направленных на строительство демократического правового государства, социально ориентированной рыночной экономики и сильного гражданского общества. Главным приоритетом реализуемой в Узбекистане в годы независимости государственной политики стала забота о воспитании гармонично развитого молодого поколения — физически здорового и духовно зрелого, интеллектуально богатого, обладающего разносторонними знаниями.[2]

В республике осуществлено кардинальное реформирование системы воспитания, образования и подготовки кадров на основе прочно сформированной законодательной базы. В Конституции Республики Узбекистан закреплено, что каждый имеет право на образование, при этом государство гарантирует получение бесплатного общего образования.

Началом нового этапа глубоких реформ в этой важнейшей сфере стало принятие Закона «Об образовании» и Национальной программы по подготовке кадров. Образование в Узбекистане было законодательно провозглашено приоритетной сферой развития, удовлетворяющей экономические, социальные, научно-технические и культурные потребности личности, общества и государства.[1]

Успехи Узбекистана в социальном и человеческом развитии заслуживают высокой оценки. Глубоко продуманное и своевременное инвестирование в сферу образования способствует экономическому росту и приносит пользу обществу. Узбекская модель образования учитывает потребности, связанные с глобализацией, и является средством обеспечения того, чтобы Узбекистан играл все более важную роль в Азии и в целом мире.

Создание системы среднего специального, профессионального образования было обусловлено в первую очередь потребностями экономики

страны, ориентированной на выпуск конкурентоспособной продукции и нуждающейся в том, чтобы молодежь, получившая базовое среднее образование, приходила на предприятия уже подготовленной, имеющей специальность, знающей основы производственного процесса. Эту задачу успешно решают колледжи, где юноши и девушки не только совершенствуют свои знания по общеобразовательным дисциплинам, но и обретают сразу несколько востребованных на рынке труда профессий. Важную функцию выполняют и лицеи, где учащиеся, также получая общее образование, более углубленно, с академическим уклоном, изучают дисциплины определенного профиля. После окончания как лицеев, так и колледжей молодые специалисты имеют достаточный уровень знаний, для того чтобы поступить в ВУЗ и продолжить образование по выбранной специальности. В настоящее время в Узбекистане насчитывается 1396 профессиональных колледжей и 141 академический лицей. Особо следует отметить, что такие учебные заведения есть сегодня даже в самых отдаленных районах страны. Учебно-производственные помещения и лаборатории оснащены современной аппаратурой. Сегодня в этих учебных заведениях обучается около 1,7 миллиона юношей и девушек. Разработан общегосударственный классификатор, который охватывает 86 направлений обучения, 225 профессий и 578 специальностей, востребованных в разных отраслях экономики. Отраслевые профессиональные колледжи находятся под патронажем крупных промышленных предприятий страны, участвующих в подготовке молодых кадров для своего производства.[2]

Современный мир, когда большинство стран продолжает оставаться под воздействием мирового финансово-экономического кризиса, начавшегося в 2008 году и грозящего новыми всплесками глобальной рецессии, остро нуждается в устойчивом экономическом и социальном развитии.

В этих условиях о себе может заявить только то государство, у которого в числе основных приоритетов всегда остается рост инвестиций и вложений в человеческий капитал, подготовка образованного и интеллектуально

развитого поколения, являющегося в настоящее время важнейшей ценностью и решающей силой в достижении целей демократического развития, модернизации и обновления.

Изучение стероидных соединений из растительных источников представляет большой интерес в связи с высокой физиологической активностью этих веществ, сложностью строения.

Изучение алкалоидов *Veratrum*, *Eduardi*, *Buxus* показало, что эти растения продуцируют большое число сложных по строению алкалоидов. Исследование растений, содержащих стероидные соединения, является актуальной задачей.

Степень изучения темы Изучение стероидных алкалоидов начато ещё в начале прошлого столетия. До 50-ых годов строение стероидных алкалоидов, встречающихся в растениях рода *Veratrum*, *Buxus*, *Petilium*, *Korolkovia* и других представляло одно из нерешенных проблем в химии природных соединений. Доказательством структуры этих алкалоидов стало возможно благодаря сочетанию химических методов с современными методами исследования.

Цель и задачи исследования: Вератровые алкалоиды имеют признанное значение в экспериментальной и практической медицине. Протовератрин известный лечебный гипотензивный препарат, а вератрин и вератридин широко применяются в качестве фармакологического инструмента для медико-биологических исследований. Вератровые алкалоиды иервин и вератрамин представляют интерес как вещества, обладающие возбуждающим, анестезирующим и противоаритмическим свойствами. Индивидуальные алкалоиды, выделяемые из растений рода обладают спазмолитическим и противовоспалительным действием. Следовательно, исследование растений, содержащих стероидные соединения, является актуальной задачей. Германитрин, неогермитрин, гермерин, гермбудин, герминалин, герминалинин обладают выраженным, а вералодин и вералодинин слабым гипотензивным свойством. Гермерин по

терапевтической широте в 2,5 раза превосходит широко применяемый препарат - протовератрин и может представить определенный интерес как гипотензивное средство. Вералозин, вералозинин в малых дозах вызывают общее возбуждение животных, а в больших дозах - судороги, обладают антинаркотическими свойствами. Вералозинин и дезацетилвералозин увеличивают силу сокращений мышцы.

Импералин и некоторые его производные обладают невысокой токсичностью, умеренным гипотензивным, гипотермическим и спазмолитическим действием.

Циклобуксин-Д и его производные являются малотоксичными препаратами и обладают противовоспалительным свойством и по своей активности не уступают известным противовоспалительным препаратам.

Объект и предмет исследования: Объектом исследования являются стероидные алкалоиды *Veratrum* и родственных растений; их строение свойства и применение.

Научная новизна: Изучая состав алкалоидов и их количество в разных частях растения посредством научных работ отечественных учёных было ещё раз подтверждена, выявленная ранее закономерность о том, что каждый орган растения в зависимости от места произрастания и периода вегетации может содержать качественно и количественно разные алкалоиды.

Были изучены и обобщены физические и химические свойства, строение, классификация соединений класса стероидных алкалоидов.

Были изучены и обобщены сведения о других компонентах, входящих в состав растений. Таких как дубильные вещества, гликозиды и другие.

Структура и объём работы: данная выпускная квалификационная работа выполнена на 84 листах компьютерного текста и состоит из введения, 2-х глав, выводов и списка использованных литератур. в первой главе описываются химические компоненты, входящие в состав изучаемого растения. Во второй главе описываются строение алкалоидов, входящих в состав вышеописанного растения.

I. О растениях рода *Veratrum*.

I.1. Общая характеристика растений рода *Veratrum*.



Род *Veratrum* включает 45 видов, распространенных главным образом в умеренных, реже в холодных областях северного полушария. Это высокие травы (иногда до двух метров) с коротким, толстым подземным корневищем. Некоторые ученые, в частности немецкий ботаник А. Майер (1882), подземный побег чемерицы считают промежуточным образованием между корневищем, клубнем и луковицей. Листья чемерицы складчатые (гофрированные), с сильно развитыми дуговидными жилками и с замкнутыми влагалищными основаниями. Тесно налегающие друг на друга, как бы вставленные друг в друга, листовые влагалища создают впечатление стебля, но это ложный стебель. Чемерица зацветает только на 16-30 год жизни. Цветонос однолетний, полый внутри, сверху опушенный. Соцветия метельчатое, длиной до 60 см. Цветки от беловатых и зеленоватых до желтых и черновато-красных, колокольчатые или колесовидные, полигамные. Околоцветник венчиковидный, широкооткрытый, из шести свободных листочков, остается при плодах. Плод многолистовка, семена крылатые, распространяются ветром. Нектар и сильный малоприятный, для человека, запах привлекает различных насекомых-опылителей, главным образом падальных и черных мясных мух. Разные виды чемерицы произрастают на пойменных, субальпийских и альпийских лугах, на лесных опушках и полянах, на берегах рек и озер, в кустарниковых зарослях. Все чемерицы ядовитые растения, которые вызывают тяжелые отравления и нередко гибель домашних животных, включая лошадей и птиц.

Чемерица - очень ядовитое растение. Корни содержат алкалоиды, из которых наиболее ядовитый протовератрин. Опасны семена, но особенно ядовиты корни и корневища растения. Яды способны проникать в кровь даже через кожу. Если натереть кожу чемеричным соком, то сначала ощущается теплота, затем жжение, сменяющееся долгим и сильным холодом, после чего наступает почти полная потеря чувствительности. Ничтожное количество пыли чемеричного корня вызывает сильнейшее чихание и слезотечение. Чемерица опасна не только в свежем виде, но и в сене, её яды не

разрушаются при высушивании и пропитывают другие растения прилегающие к ней. Мясо и молоко животных, питавшихся чемерицей, могут вызвать отравление. Ядовит и мёд с примесью нектара её цветков. Яды чемерицы действуют на нервно-мышечную систему, желудочно-кишечный тракт и сердечнососудистую систему. Первые признаки отравления - жжение и покалывание в горле, обильное слюнотечение, насморк, затруднённое глотание. Затем возникают боли в животе, рвота, понос, головная боль, головокружение, общее возбуждение, судороги, ослабление сердечной деятельности (резкая брадикардия), гипотония, шок и смерть, причём сознание сохраняется до самого конца. При особо сильном отравлении смерть может наступить уже через 3 часа после поступления токсинов в организм. Противоядий от ядов чемерицы пока не найдено.

Ниже описаны несколько видов, входящих в род *Veratrum*:

Чемерицабелая — *Veratrum album* L.



Растет на сырых лугах, у ключей, на стоянках скота, травяных болотах, в светлых лесах, особенно в среднегорном и альпийском поясах гор в Западной и Средней Европе.

Растения 50—150 см высотой. Стебель густо опушен. Листья снизу вой-лочно опушенные, сверху голые, жесткие, складчатые, до 20 см длиной и до 8—10 см шириной; нижние широкоэллиптические, верхние ланцетные. Цветки беловатые внутри, зеленоватые и опушенные снаружи, 0.8—1.5 см в диаметре. Цветет в середине лета. Плодоносит в августе. В культуре с 1529 года, морозостойка, неприхотлива.

Чемерица даурская - *Veratrum dahuricum* (Turcz.) Loes. fil.



Родина - Сибирь и Дальний Восток. Растет на увлажненных лугах. Стебель 50-100(120) см высотой, в верхней части густо опушенный. Листья, как

правило, равномерно расположены по стеблю, широкоэллиптические, снизу с серым или беловатым войлочным опушением. Метелки широкопирамидальные. Листочки околоцветников 8-12 мм длиной, 3-6 мм шириной и желтовато-зеленые, эллиптические, к основанию суженные, по краю зубчатые, снаружи так же, как и цветоножки, опушенные. Цветоножки 8 - 4 мм длиной, короче прицветников.

Чемерица калифорнийская — *Veratrum californicum* Durand



Обитает на влажных лугах в теплоумеренной и субтропической зонах запада Северной Америки.

Многолетнее растения 100—200 см высотой. Стебель наверху войлочно-опушенный. Листья складчатые, жесткие, по краям реснитчатые; нижние округлые, заостренные, 20—50 см длиной и 10— 20 см шириной;

верхние ланцетные. Цветоножки до 0.3 см дл. Прицветники пленчатые, яйцевидно-ланцетные, равны или длиннее цветоножек. Листочки околоцветника яйцевидные, 1.2—1.5 см длиной и 0.5—0.8 см шириной, белые, с зеленоватыми жилками и V-образным зеленым пятном у основания. Цветет в середине лета, плодоносит.

Чемерица Лобеля, или обыкновенная — *Veratrum lobelianum* Benth



Многолетник с укороченным, длиной 2 — 7 см, утолщенным, ежегодно нарастающим в толщину до 2—3 см корневищем. Стебель высотой 50—150 см, в верхней части с редким опушением, высокооблиственный. Нижние листья складчатые, широкоэллиптические, шириной 10—15 см и длиной 15—25 см, снизу голые или с рассеянными волосками, верхние листья

ланцетные. Соцветие метельчатое, раскидистое, длиной 20—60 см, многоцветковое. Цветоножки длиной 2—3 мм, опушенные, прицветники длиной 3—5 мм. Листочки околоцветника желтовато-зеленые, туповатые, мелкозубчатые или почти цельнокрайние, длиной 8—12 мм и шириной 4—6 мм; в основании их находятся нектарники. Тычинок 6, они короче околоцветника. Завязь верхняя. Плод — трехлистовка с покрывалом. Семена продолговатые, сплюсненно-крылатые, длиной 10—15 мм (см. рис.).

Распространена в Средней Европе, Средиземноморье, Малой Азии, Северной Монголии, на Кавказе, в Западной и Восточной Сибири, Средней Азии (Прибалхашье и Тянь-Шань), на Дальнем Востоке. Растет на суходольных и пойменных лугах, полянах. Мезофит. Приурочена к местам с близким залеганием грунтовых вод; избегает мест с застойным увлажнением и сухие участки. Светолюбива, но может расти и в полутеневых условиях. Морозоустойчива; способна произрастать в различных, контрастных климатических условиях — от Арктики до Кавказа. Имеет широкий диапазон местообитаний: от клеевых почв до черноземных, от бедных до богатых и среднесолончаковых, обычна на глинистых и суглинистых со слабощелочной или нейтральной реакцией почвах. Размножается преимущественно семенами. Одна особь продуцирует их в среднем около 5—6 тыс. Семенные растения развиваются на первых этапах очень медленно. Генеративного состояния они достигают лишь на 16—30-й год жизни.

Чемерица Маака — *Veratrum maackii* Regel



Обитает в кустарниковых зарослях, на заливных лугах. Общее распространение: Япония, Китай, юг Дальнего Востока. Многолетники до 120 см высотой. Стебли тонкорребристые, с пучками коротких жестких волосков по ребрам, внизу слегка утолщенный. Листья до 40 см длиной и 7 см шириной удлинненно-широколанцетные до узколанцетных, с обеих сторон голые. Соцветие кистевидное или кистевидно-метельчатое. Цветки до 1,5 см в диаметре, черно-пурпурные.

Чемерица черная — *Veratrum nigrum* L.

В диком виде растет в европейской части России, Сибири, на Дальнем Востоке, в Средней Европе, Китае, Японии.

Многолетнее растение до 130 см высотой. Стебли плотные,



толстые, облиственные. Листья крупные, гофрированные, овально-ланцетные, голые, до 40 см длиной, в числе 7-8. Цветки многочисленные,

черновато-красные, до 1,5 см в диаметре, собраны в метельчатое соцветие. Цветет в июле. Плодоносит. Наиболее декоративный вид.

В культуре известна давно. Неприхотлива, но не переносит застойных вод. Вид морозостоек. Цветет во второй половине лета.

Чемерица зеленая — *Veratrumviride*Ait.



Встречается на болотах и в сырых лесах в таежной зоне и ши роко-лиственной области Северной Америки.

Растения 50—100 см высотой. Листья 15—30 см длиной и 7—15 см шириной, широкоовальные или эллиптические у основания стебля и ланцетные в его верхней части. цветоножки 0.2—0.6 см длиной, короче прицветников. Цветки желтовато-зеленые; листочки околоцветника обратноланцетные, 0.8— 1 см длиной, клочковато опушенные, мелкопильчатые, реснитчатые. Цветет в середине лета.

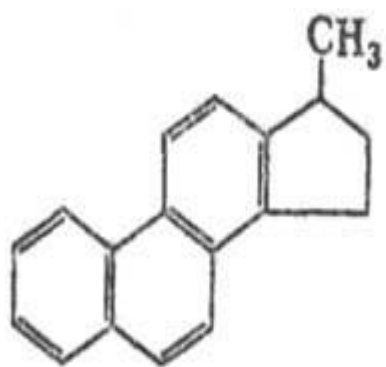
I.2. Характеристика химических компонентов растений рода *Veratrum*.

Все растение рода чемерицы (*Veratrum*) содержат большую группу алкалоидов (несколько десятков), содержание которых колеблется и различно в разных органах; в корнях до 2,4%, корневищах — 2%, в листьях — до 0,55%. Кроме алкалоидов в растениях рода чемерица имеются: гликозиды, дубильные и красящие вещества, крахмал, сахар, смола, минеральные и другие вещества.[6]

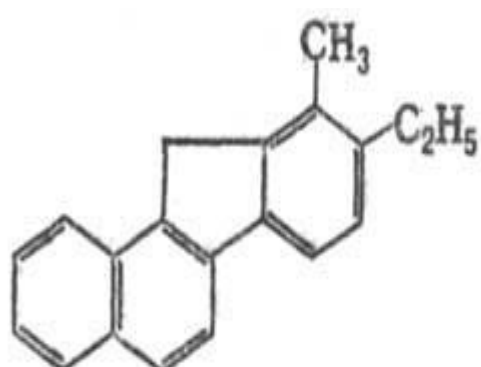
I.2.1 Стероидные алкалоиды

Стероидные алкалоиды – это алкалоиды, содержащие в молекуле скелет 3-метил-1,2-циклопентенофенантрена (называется также углеводородом Дильса) или 8-метил-7-этил-1,2-бензофлуорена (углеводород Джекобса), связанный с гетероциклом. Выделены из растений семейств лилейных (*Liliaceae*), пасленовых (*Solanaceae*), самшитовых (*Buxaceae*). Некоторые стероидные алкалоиды обладают гипотензивным, спазмолитичным, бронхорасширяющим, противовоспалительным, противогрибковым действием.

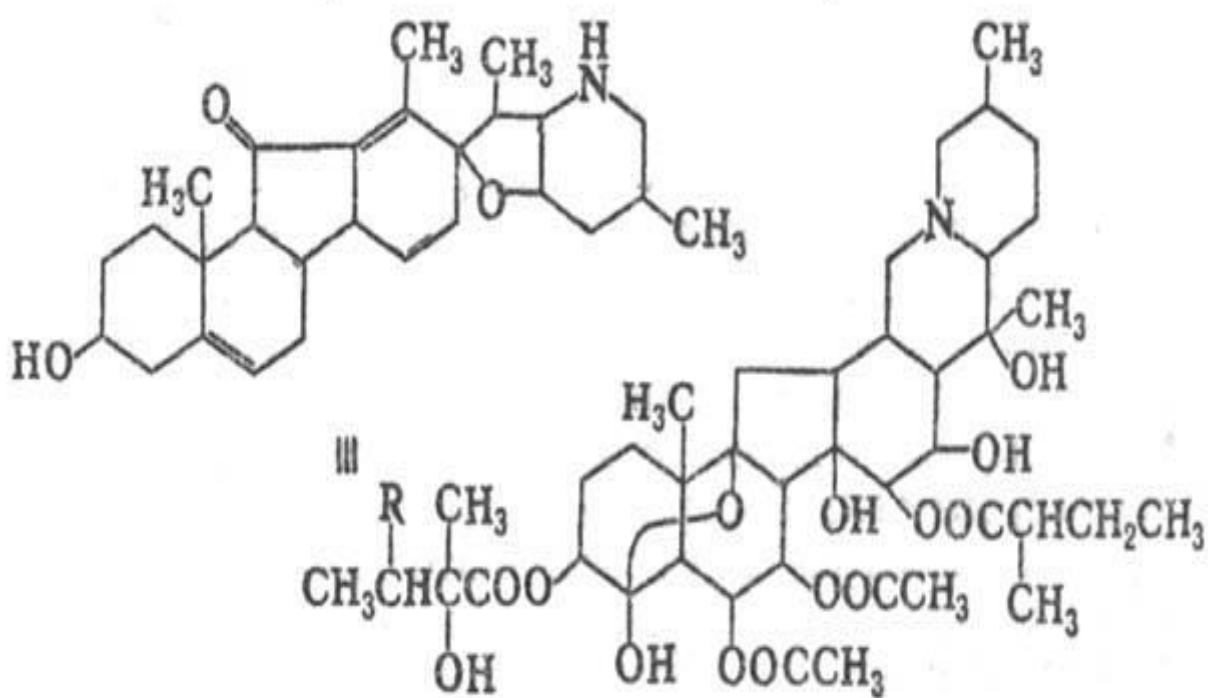
Часто различают четыре группы стероидных алкалоидов, которые выделяют из растений родов паслен (*Solanum*), чемерица (*Veratrum*), голаррена (*Holarrhena*), фунтумия (*Funtumia*), самшит (*Buxus*). Наибольшее значение имеют алкалоиды чемерицы и паслена. Первые иногда делят на две группы в зависимости от числа атомов кислорода в их молекулах. Алкалоиды одной группы содержат 1-4 атома О и обычно присутствуют в растениях в виде свободных аминов или моно-*D*-гликозидов. Типичный представитель этого класса стероидных алкалоидов-иервин (III). Молекулы алкалоидов другой группы содержат 7-9 атомов кислорода и находятся в растениях в виде сложных эфиров. Примерами могут служить протовератрины А (IV; R = H) и В (IV; R = OH), используемые в фармакологии. При внутривенном введении они вызывают брадикардию и снижают кровяное давление. [4]



I

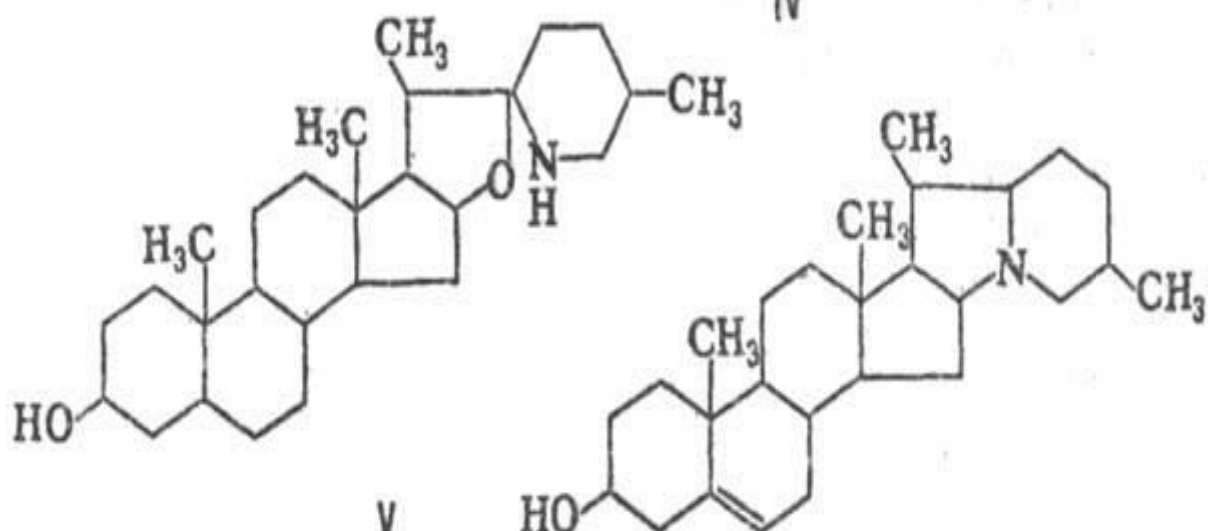


II

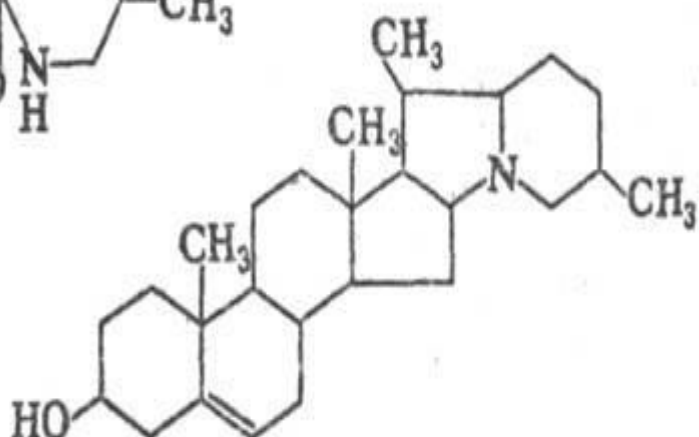


III

IV



V



VI

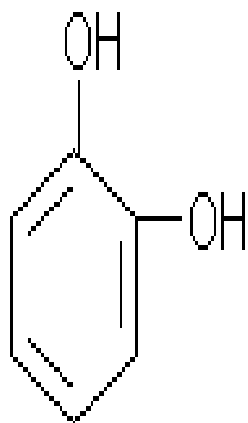
Алкалоиды паслена представляют интерес как потенциальные источники стероидов. Некоторые из них проявляют фунгистатическую активность. Внутри этой группы различают алкалоиды типа томатидина (V) из диких томатов (*Solanum lycopersicum*) и алкалоиды типа соланидина (VI), выделенные из нескольких растений рода паслен. Томатидин и соланидин получены также синтетически.[5]

Стероидные алкалоиды сочетают свойства стероидных сапонинов и алкалоидов. В основе структуры стероидных алкалоидов лежит скелет циклопентанопергидрофенантрена, связанный с гетероциклической системой. В положении 3 находится группа ОН, через которую присоединяется углеводная часть молекулы; в положениях 10, 13, 18 — метильные группы. У большинства алкалоидов стероидных в положениях 5, 6 имеется двойная связь. Углеводная часть молекулы представлена D-глюкозой, D-галактозой, L-рамнозой, L-арабинозой, D-ксилозой, L-фруктозой и кислотами: D-глюкуроновой и D-галактуроновой. В растениях алкалоиды стероидные могут находиться как в свободном состоянии, так и в виде гликозидов.

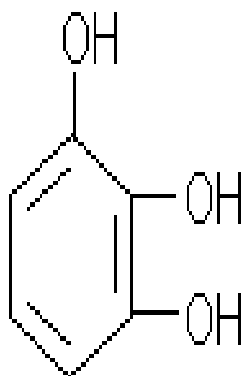
Алкалоиды стероидные используются для синтеза гормональных препаратов типа кортизона. Ограниченно в ветеринарии применяют галеновые препараты из чемерицы Лобеля.

1.2.2 Дубильные вещества.

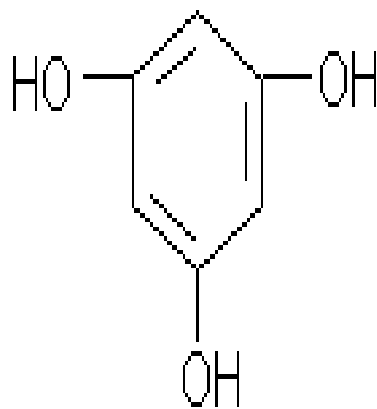
Дубильными веществами называются высокомолекулярные, генетически связанные между собой природные фенольные соединения, обладающие дубящими свойствами. Они являются производными пирогаллола, пирокатехина, флороглюцина и имеют молекулярную массу от 1000 до 20 000. Простые фенолы дубящее действие не оказывают, но вместе с фенолкарбоновыми кислотами сопутствуют дубильным веществам.



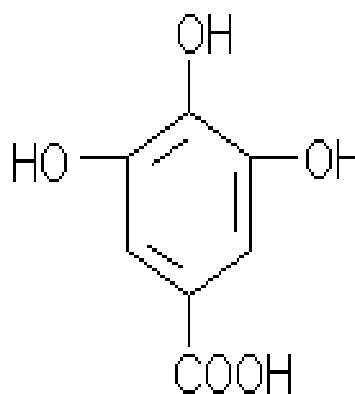
пирокатехин



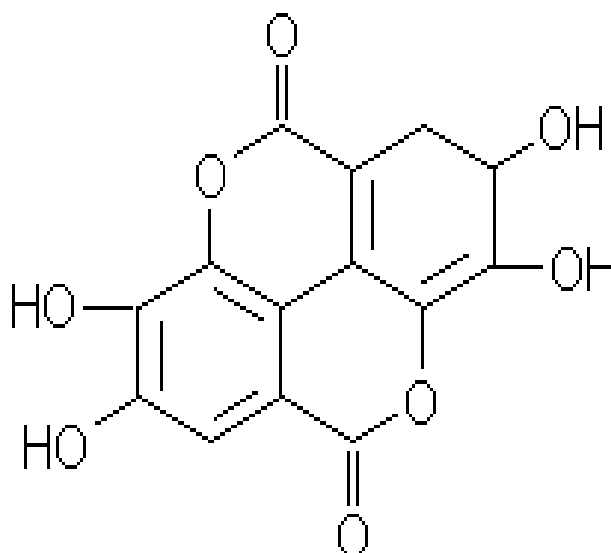
пирогаллол



флороглюцин



галловая кислота



ЭЛЛАГОВАЯ КИСЛОТА

Растительное сырье, содержащее дубильные вещества, издавна применяется в народном хозяйстве для дубления кож, а также для изготовления натуральных красителей.

Распространение.

В природе многие растения (особенно двудольные) содержат дубильные вещества. Среди низших растений они встречаются в лишайниках, грибах, водорослях, среди споровых - во мхах, хвощах, папоротниках. Богаты дубильными веществами представители семейств сосновых, ивовых, гречишных, вересковых, буковых, сумаховых. Семейства розоцветных, бобовых, миртовых насчитывают многочисленные роды и виды, в которых содержание дубильных веществ доходит до 20-30% и более. Больше всего (до 50-70%) дубильных веществ найдено в патологических образованиях - галлах. Наиболее богаты дубильными веществами тропические растения. Дубильные вещества содержатся в подземных и надземных частях растений: накапливаются в клеточном соке. В листьях дубильные вещества, или таннины, обнаружены в клетках эпидермы и паренхимы, окружающих проводящие пучки и жилки, в корневищах и корнях - накапливаются в паренхиме коры и сердцевинных лучах.

Факторы, влияющие на накопление дубильных веществ.

Содержание дубильных веществ в растении зависит от возраста и фазы развития, места произрастания, климатических и почвенных условий. На накопление дубильных веществ оказывает большее влияние высотный фактор. Растения, произрастающие высоко над уровнем моря (бадан, скумпия, сумах), содержат больше дубильных веществ. Освещение не является решающим фактором - повышенная освещаемость у одних увеличивает содержание таннидов, у других - уменьшает. Растения, произрастающие в сырых местах, содержат больше дубильных веществ, чем растущие в сухих местах. В молодых растениях дубильных веществ больше, чем в старых. В утренние часы (от 7 до 10) содержание таннидов достигает максимума, в середине дня доходит до минимума, а к вечеру вновь повышается. Выявление закономерности в накоплении дубильных веществ в растениях имеет большое практическое значение для правильной организации заготовки сырья.

Биологическая роль дубильных веществ.

Роль таннидов для растений окончательно не выяснена. Предполагают, что они являются запасными веществами (накапливаются в подземных частях многих растений) и, обладая бактерицидными и фунгицидными свойствами (фенольные производные), препятствуют гниению древесины, то есть выполняют защитную функцию в отношении возбудителей патогенных заболеваний.

Классификация.

Существует несколько классификаций дубильных веществ. Одна из них, наиболее старая, но не потерявшая своего значения и в настоящее время, основана на способности дубильных веществ разлагаться при нагревании.

Классификация дубильных веществ

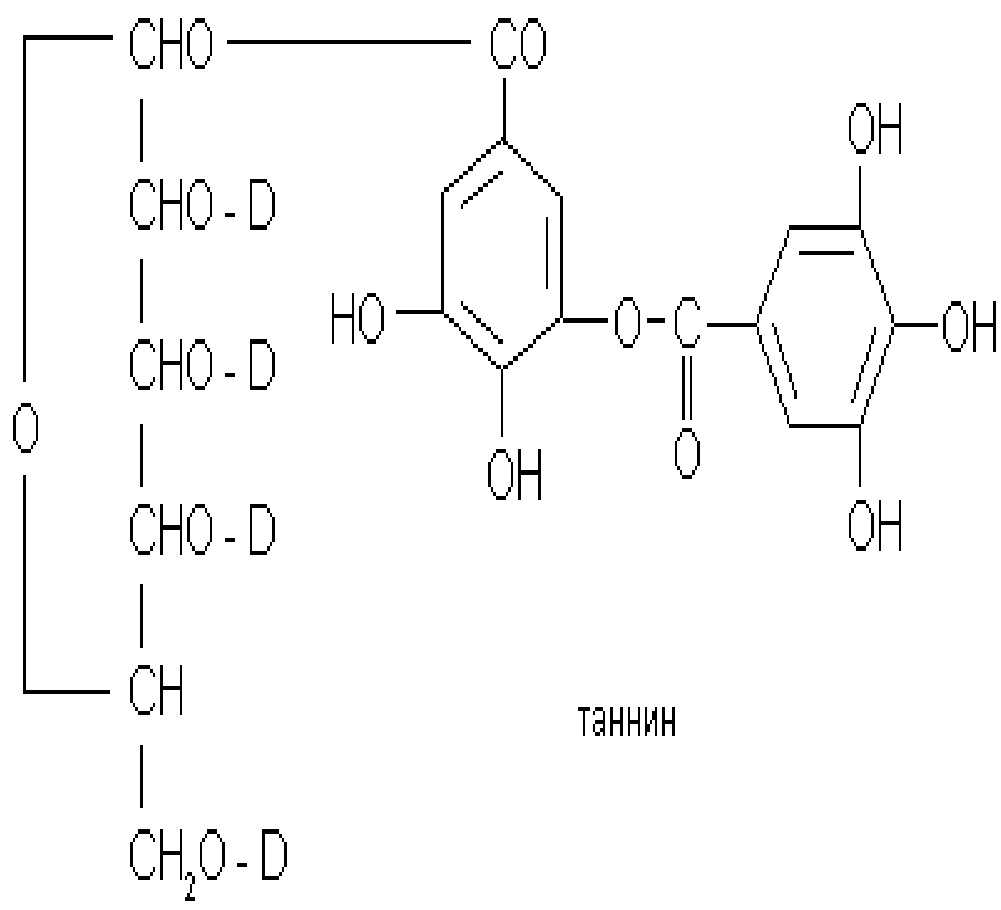
Разновидность дубильных веществ	Нагревание до	Действие раствором солей окисного железа
Пирогаллоловая группа	Выделяется пирогаллол	Черно-синее окрашивание
Пирокатехиновая группа	Выделяется пирокатехин	Черно-зеленое окрашивание

По классификации Фрейденберга (более поздней) дубильные вещества делятся на гидролизуемые и конденсированные. Обычно в сырье содержатся разные группы дубильных веществ, но преобладает одна из них.

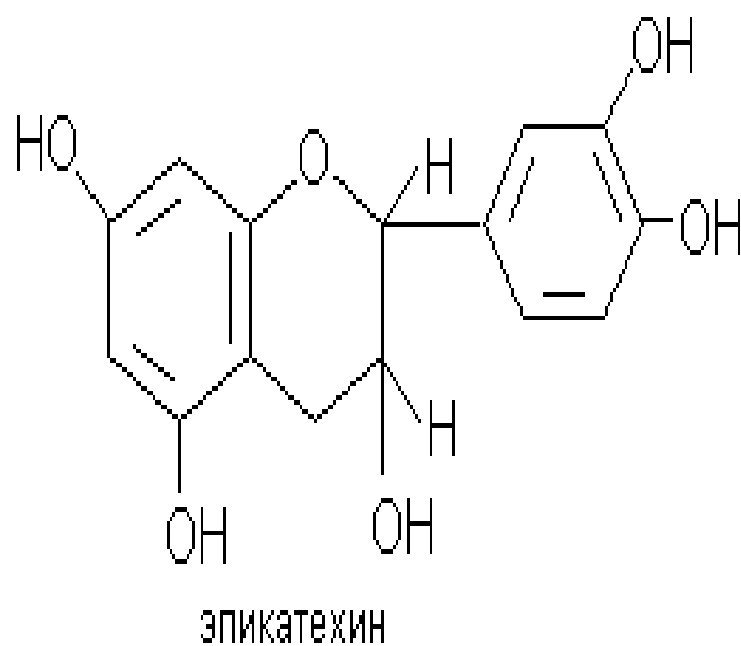
Некоторые авторы делят дубильные вещества на 3 группы:

1. Гидролизуемые (галлотанины);
2. Частично гидролизуемые (эллаготанины);
3. Конденсированные (катехины).

Гидролизуемые таниды подвергаются гидролизу ферментами (таназой) или кислотами с выделением фенольных соединений. Имеют гликозидный характер. Содержат эфиры ароматических оксикарбоновых кислот (галловой, эллаговой и др.) и сахарный компонент. С солями окисного железа образуют черно-синие осадки. Примером гидролизуемых дубильных веществ является танин. Конденсированные танниды негликозидного характера. Бензольные ядра соединены друг с другом посредством углеродных связей С-С; они являются производными главным образом катехинов и лейкоантоцианидов, с солями железа дают черно-зеленое окрашивание.



Составной частью конденсированных дубильных веществ является простейшее соединение этой группы - эпикахетин.



Дуб, бадан, лапчатка содержат дубильные вещества смешанной группы - конденсированные и гидролизуемые. Дубильные вещества легко извлекаются водой и водно-спиртовыми смесями.

Физико-химические свойства.

Дубильные вещества обычно аморфные; многие хорошо растворяются в воде и спирте, имеют вяжущий вкус. В растворе дают слабокислую реакцию. В кристаллическом состоянии известны только катехины, они плохо растворимы в холодной воде, лучше в горячей. Многие дубильные вещества оптически активны. Большинство таннидов сильно гигроскопичны. В лекарственных смесях их нельзя смешивать с солями тяжелых металлов, белковыми веществами и алкалоидами, так как образуются осадки. Дубильные вещества с белками создают непроницаемую для воды пленку (дубление). Вызывая частичное свертывание белков, они образуют на слизистых оболочках и раневых поверхностях защитную пленку. При соприкосновении с воздухом (например, резке свежих корневищ) дубильные вещества легко окисляются, превращаясь во флобафены или красени, которые обуславливают темно-бурую окраску многих кор и других органов, настоев.

Флобафены нерастворимы в холодной воде, растворяются в горячей воде, окрашивая отвары и настой в бурый цвет.

Качественные реакции.

Для обнаружения дубильных веществ используют следующие реактивы:

1. Раствор желатина - к 2-3 мл испытуемого раствора добавляют по каплям раствор желатина; появляется муть, исчезающая при добавлении избытка желатина;
2. Бромная вода - к 2-3 мл испытуемого раствора прибавляют по каплям бромную воду (5 г брома в 1 л воды) до появления в растворе запаха брома; в случае присутствия конденсированных дубильных веществ образуется осадок.

Количественное определение.

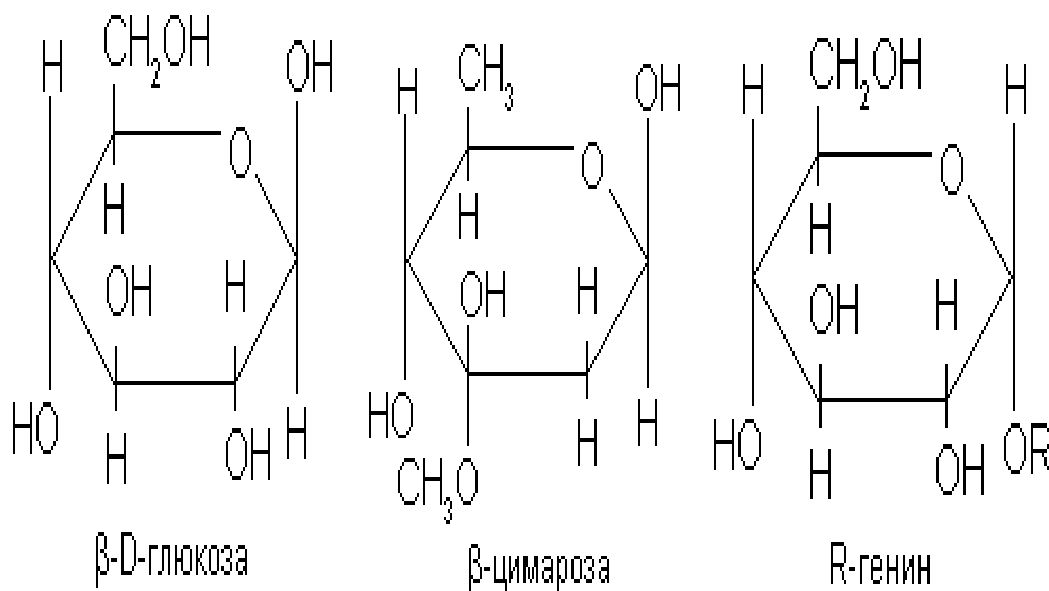
Проводится весовым способом и по методу Левенталя, указанному в ГФХ (путем окисления перманганатом калия в присутствии индигокармина или индигосульфокислоты). Используются и другие методы.

Применение.

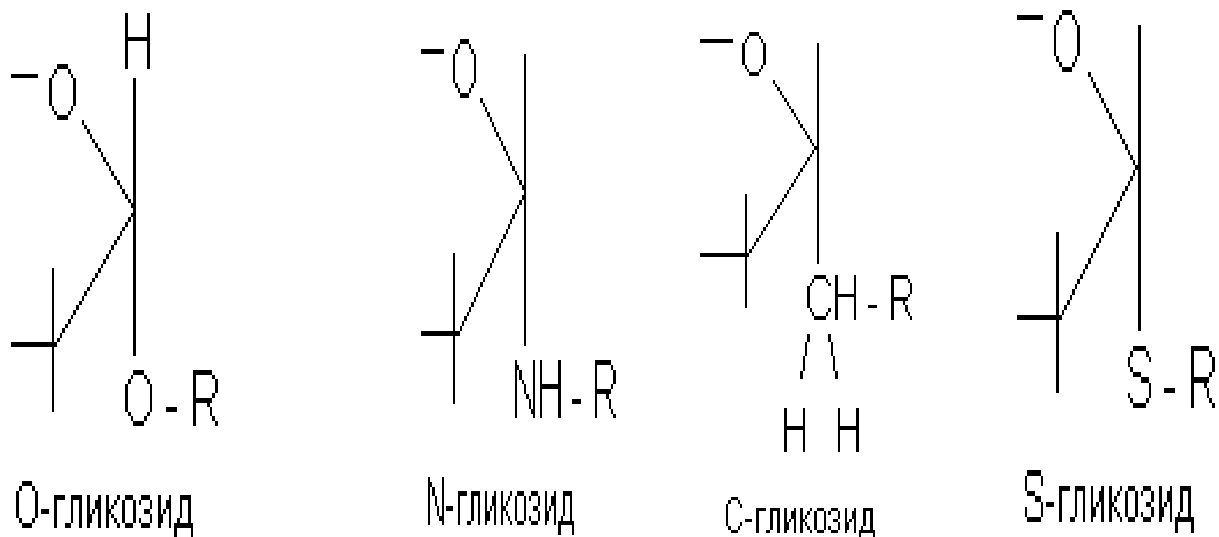
Дубильные вещества денатурируют белки клеток с образованием защитной альбуминатной пленки, оказывая на микроорганизмы бактерицидное или бактериостатическое действие. Лекарственное сырье, содержащее дубильные вещества, проявляет вяжущие свойства, поэтому используется для полосканий, при ожогах в виде присыпки, внутрь при желудочно-кишечных расстройствах, а также отравлениях тяжелыми металлами и растительными ядами.

1.2.3. Гликозиды.

Гликозиды - это природные углеводосодержащие вещества органического характера, преимущественно растительного происхождения. В состав молекулы гликозидов входит сахар и несхаристая часть - агликон, или генин. Греческая приставка "а" означает отрицание, агликон в переводе означает "несахар". Агликон и сахар соединены между собой связью, подобной сложноэфирной, поэтому молекула гликозида легко расщепляется в присутствии воды под влиянием энзимов (ферментов), содержащихся в этих растениях. Формулу гликозида можно представить следующим образом:



Связь сахарного остатка (гликозила) с генином (R) осуществляется либо через кислород (O-гликозиды), либо азот (N-гликозиды), либо серу (тиогликозиды), либо углерод (C-гликозиды).



Характеристика сахаров.

Сахарные компоненты, входящие в состав гликозидов, в основном относятся к моносахаридам. Чаще всего встречаются глюкоза, рамноза, галактоза и др. Иногда в состав гликозидов входит несколько моносахаридов. В этом случае они при ферментативном гидролизе гликозида отщепляются постепенно. В составе некоторых гликозидов (гликозиды сердечной группы) содержатся специфические сахара, нигде более не встречающиеся, например цимароза. По числу молекул сахара гликозиды делятся на монозиды, биозиды, триозиды. Гликозиды, содержащие 4 и более молекул сахара, встречаются реже. Первым установленным сахаром была глюкоза, поэтому соединения назывались гликозидами. После обнаружения других сахаров утвердилось групповое название "гликозиды".

Характеристика агликона.

Агликоны гликозидов очень разнообразны. Они принадлежат к различным классам органических соединений: спиртам, альдегидам, кислотам, фенолам, производным антрацена, циклопентанопергидрофенантрена и т. д. Терапевтическое действие гликозидов на организм обуславливается в основном их агликонами. Присутствие сахара способствует растворению, усилению и ускорению их действия.

Классификация.

В 1890 г. Е. И. Шацкий предложил классификацию гликозидов. В настоящее время в зависимости от химического строения агликона все гликозиды делятся на 2 группы: гомогликозиды и гетерогликозиды.

Гомогликозиды (полисахариды) - сахаристая часть и агликон принадлежат к одному классу соединений, то есть полисахаридам (крахмал, целлюлоза или клетчатка, слизи, камеди, пектиновые вещества).

Полисахариды содержат только углеводные остатки, поэтому и называются гомогликозидами. Алтей лекарственный, подорожник большой, лен обыкновенный и др.

Гетерогликозиды - гликозиды, содержащие в молекуле различные агликаны. Они классифицируются на следующие группы:

1. Растения и сырье, содержащие монотерпеновые гликозиды. Вахта трехлистная, одуванчик лекарственный, золототысячник зонтичный;

2. Растения и сырье, содержащие карденолиды и буфадиенолиды (сердечные гликозиды). Наперстянка (пурпуровая, крупноцветковая, шерстистая и др.), строфант Комбе, адонис весенний, ландыш майский, желтушник раскидистый, морозник красноватый;

3. Растения и сырье, содержащие тритерпеновые гликозиды (сапонины). Солодка (голая, уральская), синюха, женьшень, аралия маньчжурская, первоцвет весенний;

4. Растения и сырье, содержащие стероидные гликозиды (сапонины). Диоскорея (кавказская и nipпонская), эхинопанакс (заманиха) высокий;

5. Растения и сырье, содержащие фенольные соединения и их гликозиды (простые фенолы и их гликозиды). Мужской папоротник, толокнянка, брусника, родиола розовая, фиалка трехцветная и полевая;

6. Растения и сырье, содержащие антраценопроизводные. Кассия (остролистная и узколистная), алоэ, жостер слабительный, крушина ольховидная, ревень тангутский, щавель конский, зверобой продырявленный, марена красильная;

7. Растения и сырье, содержащие флавоноиды. Боярышник (различные виды), пустырник сердечный, софора японская, бессмертник песчаный, пижма обыкновенная, горец (перечный, почечуйный, птичий), стальник полевой, шлемник байкальский, хвощ полевой, сушеница топяная, череда трехраздельная;

8. Растения и сырье, содержащие кумарины и фуранохромоны: амми большая, амми зубная, пастернак посевной, укроп огородный, псоралея костянковая, горчичник (русский, Морисона, горный);

9. Растения и сырье, содержащие танниды (дубильные вещества). Скумпия кожевенная, сумах дубильный, бадан толстолистный, дуб обыкновенный, змеевик, кровохлебка лекарственная, лапчатка прямостоячая, черемуха обыкновенная, черника, ольха (серая и клейкая);

10. Растения и сырье, содержащие тиогликозиды. Горчица (сарептская и черная);

11. Растения и сырье, содержащие нитрилгликозиды. Миндаль горький;

12. Растения и сырье, содержащие гликоалкалоиды. Это природные соединения, в которых сочетаются свойства алкалоидов и стероидных сапонинов, например соласадин. Содержится в траве паслена дольчатого. Используется в производстве гормональных препаратов;

13. Растения и сырье, содержащие различные гликозиды.

Физико-химические свойства.

Гликозиды - бесцветные или окрашенные кристаллические вещества, некоторые флавоноиды и антраценопроизводные гликозиды, легко растворимые в воде, труднее в спирте, почти не растворимы в эфире, некоторые из них хорошо растворимы в хлороформе и дихлорэтаноле. Агликоны в воде не растворяются, но растворимы в органических растворителях. Обладают горьким вкусом (за исключением рутина). С увеличением цепочки углеводных компонентов растворимость гликозидов в воде увеличивается. С увеличением молекулярной массы агликона растворимость гликозида снижается. Все природные гликозиды обладают

оптической активностью, имеют определенную температуру плавления. Гликозиды обладают большой реакционной способностью: ферментативный и кислотный гидролиз. Дубильные вещества гидролизуются щелочами. В отличие от алкалоидов гликозиды не имеют общих реакций.

Распространение.

Гликозиды в растительном мире распространены широко. Среди однодольных растений особенно богаты семейства ароидных, мятликовых. Наиболее часто гликозиды встречаются у двудольных в семействах лилейных, норичниковых, бобовых, лютиковых, кутровых, астровых, гречишных, розоцветных, крушиновых. Гликозиды могут находиться во всех органах растений. В одном и том же растении они накапливаются в различных органах, например, в ландыше майском они содержатся в листьях, цветках, траве. Иногда в одном органе могут накапливаться гликозиды, различные как по химическому строению, так и по физиологическому действию; например, в листьях наперстянки пурпурной встречаются гликозиды кардиотонического действия и сапонины стероидного ряда. В присутствии сапонинов активность гликозидов возрастает. Содержание гликозидов в растениях колеблется от 0,01 до 60-70%. В растениях гликозиды находятся в клеточном соке в растворенном состоянии, многие из них обладают флюоресценцией, что позволяет обнаружить локализацию флавоноидов и антрагликозидов с помощью люминесцентного микроскопа.

Роль гликозидов.

Гликозиды играют важную роль в жизнедеятельности растительного организма:

- 1) Участвуют в окислительно-восстановительных реакциях в растительной клетке;
- 2) Являются переносчиками сахара;
- 3) Многие группы химических веществ в период интенсивного роста и развития растения находятся в виде гликозидов;

II. Стероидные алкалоиды рода *Veratrum* и родственных растений.

II.1 Стероидные алкалоиды *Veratrum*.

Растения рода *Veratrum* содержат в своём составе следующие стероидные алкалоиды: иервин, псевдоиервин, гермерин, гермбудин, вератроилзигаденин, γ – соланин, неогерметрин, германитрин, соланидин, рубииервин, вераломидин, гермин, дезацетилвералозин, вералозидин, вералозин, вералозинин, вералозинидин, вералодизин, вералодинин, вераломин, вералодин, герминалин, герминанилин, вералин и многие другие.[4]

II.1.1. Вералозидин.

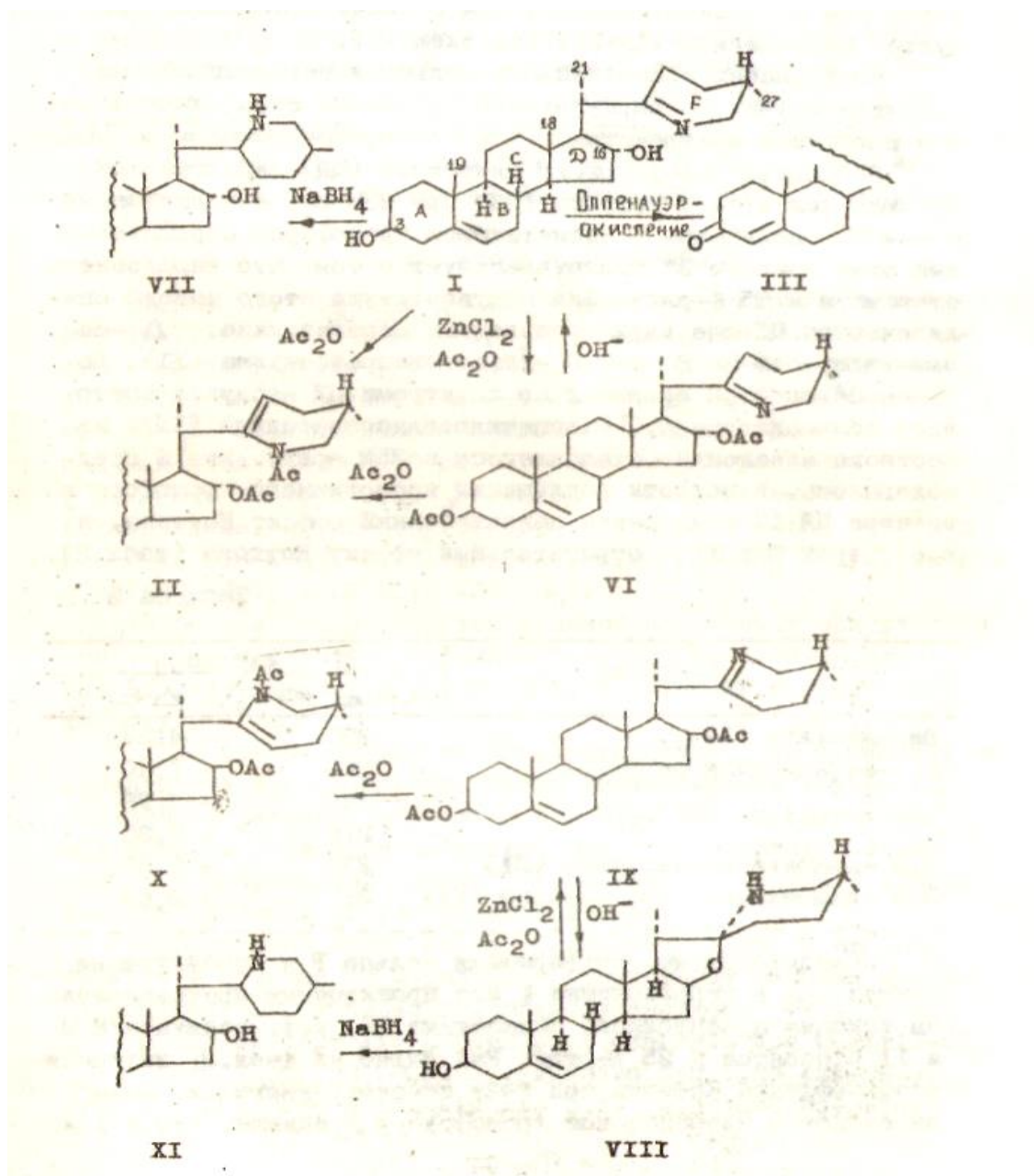
Вералозидин $C_{27}H_{43}NO_2$ (I) - оптически активное основание, в ИК-спектре проявляются полосы поглощения гидроксильных ($3330, 1060\text{ см}^{-1}$) групп, а также $C=CH$ (3036 см^{-1}), $C=N$ (1650 см^{-1}) двойных связей. УФ-спектр [$\eta_{\text{max}} 242\text{ нм}$ ($\lg \epsilon 2.45$)] сходен с таковым веразина. В масс-спектре вералозида имеют пики ионов с m/e 98, III, 125 (100 %), 138, 162, 413 (M^+), характерные для типичных стероидных алкалоидов. В ЯМР-спектре отмечены синглеты от протонов C-18, C-19 и дублеты от протонов C-21, C-27 метильных групп, однопротонный мультиплет от олефинового протона.

При ацетилировании уксусным ангидридом в пиридине образуется 0,0,N триацетилвералозидин (II). В ИК-спектре II отмечаются полосы поглощения сложноэфирных ($1720, 1250\text{ см}^{-1}$), амидной карбонильной (1640 см^{-1}) групп, отсутствует полоса поглощения гидроксильной группы. [7]

На основании вышеизложенных данных вералозидин относится к типичным стероидным алкалоидам и содержит две вторичные гидроксильные группы и две двойные связи. Образование Δ^4 - вералозидинона-3 (III) при окислении вералозида по Оппенауэру и труднорастворимого дигитонида с дигитонином указывает на наличие в вералозидине Δ^5 -3 β -ОН группы.

При каталитическом восстановлении вералозида по Адамсу образуется тетрагидровералозидин (IV). Окисление IV даёт тетрагидровералозидиндион (V), в ИК-спектре которого имеются полосы поглощения карбонила в пятичленном и шестичленном циклах. Следовательно, в молекуле вералозида вторая гидроксильная группа находится в пятичленном кольце при C15 или C16.

Для определения месторасположения второй гидроксильной группы в пятичленном кольце, а также для установления конфигурации асимметрических центров вералозида необходимо проделать некоторые химические превращения. Ниже приведена схема данных превращений.



При ацелировании I укусным ангидридом в ледяной укусной кислоте в присутствии хлористого цинка получается 0,0-диацетилвералозидин (VI). Восстановление I боргидридом натрия приводит к дигидровералозидину (VII). [10]

Ацетоллизом соласодина (VIII) получили 0,0-диацетилпсевдосоласодин (IX), а последующим ацелированием IX - 0,0,N - триацетил псевдосоласодин (X). При гидрировании соласодина боргидридом натрия образуется дигидросоласоденол (XI), а по Адамсу - тетрагидросоласодин.

Сравнение УФ-спектров II и X показывает, что эти соединения структурно близки. Для подтверждения этого можно сравнить ЯМР-спектры II, VI, VII с ЯМР-спектрами соединений IX, X, XI.

Вещество	19-CH ₃	18-CH ₃	21-CH ₃	27-CH ₃	6H-COCH ₃	N-COCH ₃	H, C-3	H, C-16	HC=C
	с	с	д	д	с	с	м	м	м
I	0,94	0,68	1,06	0,88					5,26
III	1,12	0,68	1,03	0,83			4,38		5,65
VI	0,94	0,68	1,02	0,78	1,87, 1,90		4,62	4,96	5,29
IX	0,96	0,82	1,02	0,85	1,87, 1,90		4,60	5,13	5,29
II	0,95	0,64	1,18	0,87	1,93, 1,98	2,07	4,50	4,72	5,11 5,27
X	0,99	0,84	1,23	0,88	1,94, 1,98	2,11	4,54	5,07	5,10 5,28
VII	0,91	0,64	0,95	0,73			3,44	3,99	5,27
XI	0,93	0,84	0,96	0,74			3,40	4,33	5,25

Примечание: с - синглет, д - дублет, м - мультиплет.

Из данных таблицы видно, что при переходе от вералозидина к ди- и триацетилвералозидину не наблюдается изменение химического сдвига (ХС) 18—СН₃ группы, поэтому положение С15 для второй гидроксильной группы исключается и она может находиться только при С16. В ЯМР-спектрах ди- и триацетилвералозидина, дигидровералозидина сигналы протонов от С-18 метильной группы смещены на 14-20 гц, сигнал протона С-16, геминального к гидроксильной и ацетоксильной группам на 17-35 гц в более сильное поле по сравнению с таковыми в спектрах ди- и триацетилпсевдосолагодина и дигидросолагоденола. Отсюда можно заключить, что гидроксильная группа при С16 α -ориентирована. [18]

Резонансные сигналы от протонов 27-СН₃ группы диацетилвералозидина также сдвинуты в более сильное поле на 7 гц по сравнению с таковым диацетилпсевдосолагодина. Химические сдвиги остальных метильных, метиновых и олефиновых протонов в ди- и триацетилвералозидине, дигидровералозидине близки с таковыми ди- и триацетилпсевдосолагодина, дигидросолагоденола. Значения ХС протонов 19-СН₃, 18-СН₃ метильных групп в ЯМР-спектрах I – III, VI, VI являются характерными и указывают на транс сочленение колец В/С, С/Д. Сравнительное изучение ЯМР-спектров II, VI, VII с ЯМР-спектрами модельных соединений IX-XI показывает, что 21-СН₃ метильная группа и водород при С₁₇ ориентированы, как в солагодине и его продуктах превращений (IX-XI).

Конформацию азометинового кольца в вералозидине определяют изучением циркулярного дихроизма вералозидина и его продуктов превращения.[13]

В спектре циркулярного дихроизма (ЦД) вералозидина наблюдается эффект Коттона (ЭК) при 235 нм, обусловленный $n \rightarrow \pi$ переходом в азометиновом хромофоре. Отрицательный знак данного ЭК свидетельствует о том, что вералозидин относится к 25 s-ряду. Для подтверждения этого вывода необходимо спектры ЦД еще двух производных вералозидина: Δ -

вералозидин-она-3 (III) и 0,0-диацетилвералозидина (VI). Полученные спектры сравнили со спектрами ЦД продукта ацетоллиза соласодина - 0,0-диадетилпсевдосоласодина (IX), известного алкалоида, относящегося к 25R - ряду. В области поглощения азометинного хромофора в спектре ЦД IX отмечается положительный эффект Коттона, а в спектрах III и VI - отрицательный эффект Коттона.

Вещество	Метанол	
	λ_{\max} , нм	$\Delta\varepsilon$
Вераозидин (I)	235	-4,34
Δ -вералозидин-она-3 (III)	315	-1,40
	242	-2,78
	210	+8,35
0,0-диацетилвералозидин (VI)	237	-5,50
0,0-диадетилпсевдосоласодин (IX)	237	+2,08

Следовательно, конформация кольца Р и конфигурация центра C_{25} в вералозидине и его производных противоположны таковым производного соласодина IX, то есть соединение III и II относятся к 25 S-ряду. Как видно из

таблицы, интенсивность эффекта Коттона при 242, обусловленного $n \rightarrow \pi$ переходом в азометиновом хромофоре, у III меньше, чем у I и VI соединений, так как он перекрывается положительным эффектом Коттона, связанным с $n \rightarrow \pi$ переходом в α, β -ненасыщенном карбонильном хромофоре. Отрицательный знак ЭК при 314 нм, связанный с $n \rightarrow \pi$ карбонильным переходом, свидетельствует о транс-сочленении колец В/С у кетона III, а следовательно, и у исходного вералозидина.[15]

Таким образом, вералозидин имеет строение и конфигурацию как $3\beta, 16\alpha$ -диокси, 22,26-амино, $\Delta^{5,22(N)}$ -холестадиена (I).

II.1.2. Вералозин и вералозинин.

Вералозин $C_{35}H_{55}NO_8$ – дает хлоргидрат и ацетильное производное. В ИК-спектре XII проявляются полосы поглощения гидроксильных (3450 см^{-1}), сложноэфирной карбонильной (1725 см^{-1}) групп, C=N-двойной связи (1660 см^{-1}); имеется также широкая полоса поглощения, характерная для гликоалкалоидов ($1000-1100\text{ см}^{-1}$). УФ-спектр вералозина [$\eta_{\text{max}} 245\text{nm}$ ($\epsilon_{\text{lg}} 2,20$)] сходен с таковыми веразипа и вералозидина. В ЯМР-спектре вералозина отмечаются синглеты при 0,71 (18- CH_3), 0,92 (19- CH_3), 1,93 (OCOCH_3), дублеты при 0,81 (27- CH_3), 1,02 м.д. (21- CH_3).

Вералозин гидролизуется соляной кислотой в присутствии спирта. Из продуктов гидролиза получают агликон-вералозидин (I), дезацетилвералозин (XIII), D-глюкозу и уксусную кислоту.

Дезацетилвералозин не дает дигитонида, что указывает на связанность $3\beta\text{-OH}$ группы. Тогда ацетоксильная группа в молекуле вералозина находится при C_{16} . Данные сравнения молекулярных вращений показали, что в вералозине в соответствии с правилами Кляйна D-глюкоза соединена с 16-ацетилвералозидином β -гликозидной связью.

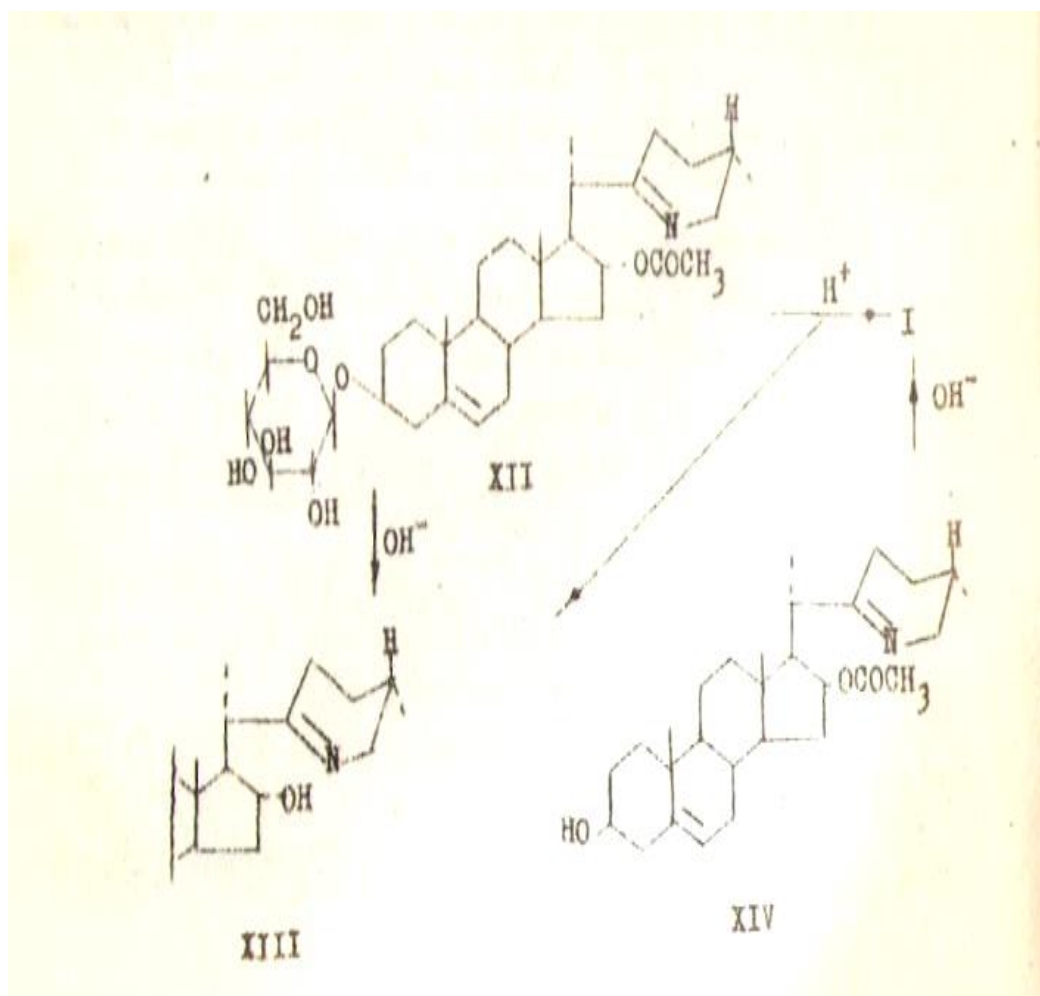
Вералозинин имеет состав $C_{27}H_{45}NO_3$ (XIV), в его ИК – спектре в отличие от вералозина отсутствует широкая полоса поглощения, характерная для гликоалкалоидов.[14]

В ЯМР-спектре XIV наблюдаются синглеты при 0,71(18- CH_3), 0,94 (19- CH_3), 1,93 (OCOCH_3), дублеты при 1,03 (21- CH_3), 0,81 (27- CH_3) и мультиплеты при 5,27 (H. олефиновый протон), 4,87 м.д. (H, C-16).

Омылением вералозинина спиртовой щелочью можно получить аминоспирт с т.пл. $153-155^\circ$, идентичный вералозидину (I), и уксусную кислоту. При ацетилировании XIV образуется ацетильное производное, тождественное 0,0,N триацетилвералозидину (II). Следовательно, вералозинин является эфиралкалоидом вералозидина. Остаток уксусной

кислоты в молекуле XIV может находиться при C₃ или C₁₆. Положение C₃ исключается на основании данных ЯМР-спектра, так как по сравнению с ЯМР-спектром вералозида смещение ХС протонов 19-СН₃ группы не наблюдается. Кроме того, вералозинин со спиртовым раствором дигитонина дает дигитонид, что указывает на присутствие в веществе свободной 3β-ОН-группы.[14]

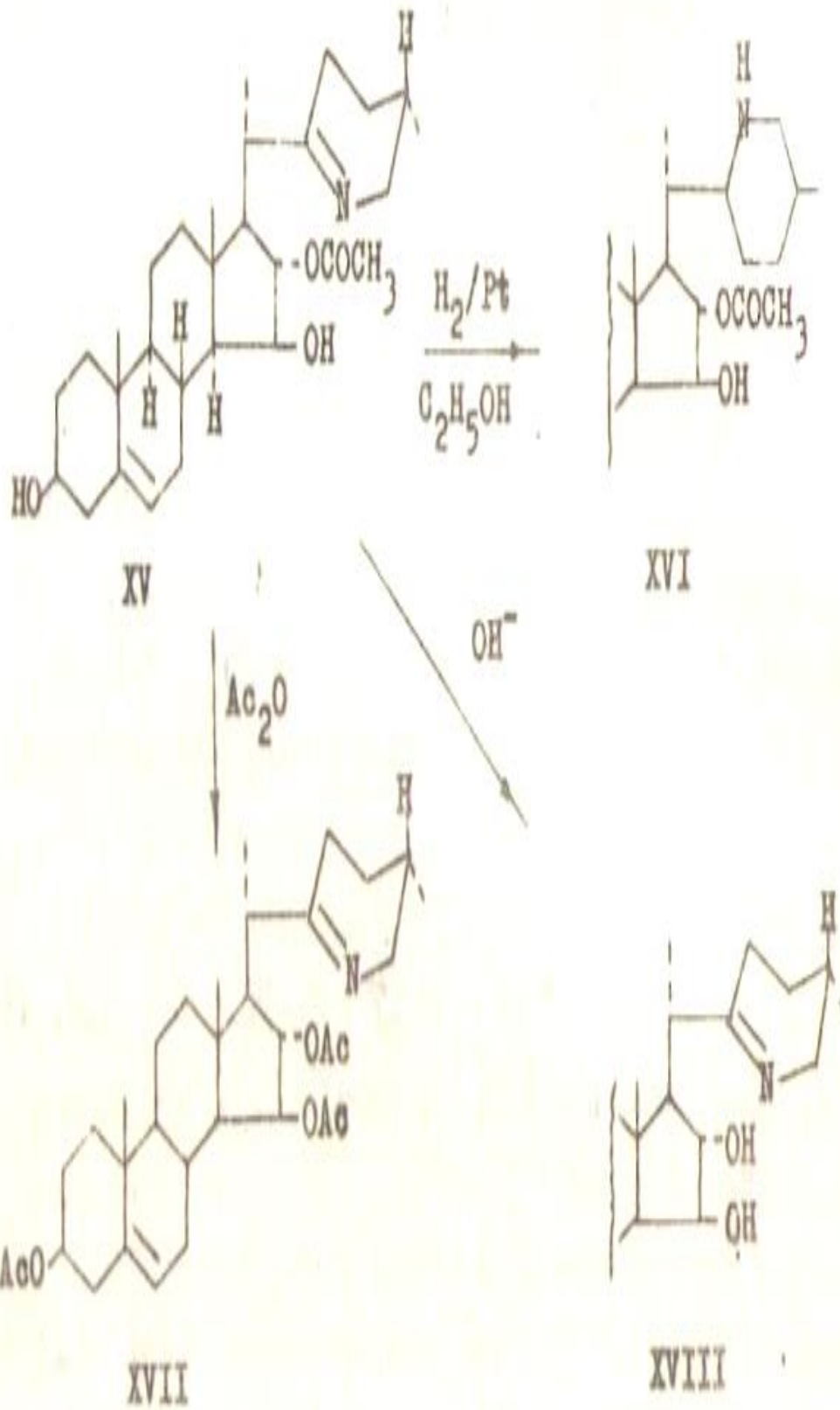
Таким образом, вышеизложенные данные указывают, что вералозин имеет строение 3β-D -глюкопиранозидо-16α-ацетоксивералозида (XII), а вералозинин - 3β-окси-16α-ацетокси, 22,26-имино Δ^{5,22(N)} -холестадиена (XIV).



II.1.3. Вералозидинин

Вералозидинин $C_{29}H_{45}NO_4$ (XV) - третичное основание. В ИК-спектре алкалоида имеются полосы поглощения гидроксильных ($3420, 1065 \text{ см}^{-1}$) и сложноэфирных ($1725, 1250 \text{ см}^{-1}$) групп, а также $C=CH$ (3030 см^{-1}), $C=N$ (1650 см^{-1}) двойных связей. УФ-спектр [$\eta_{\text{max}} 248\text{nm}$ ($\epsilon_{\text{lg}} 2,44$)] сходен с УФ-спектрами веразина, вералозидина, имеющих холестановые скелеты. В масс-спектре XV отмечены основные пики ионов с m/e 98, 99, 110, 111, 124, 125 (100 %), 126, 138, 148, 162, 163 ($M-60$)⁺, 412, 413 ($M-42$)⁺, ($M-15$)⁺, 471 (M)⁺, как и при фрагментации алкалоидов вералозидина, вералозидина. В ЯМР-спектре вералозидинина наблюдаются синглеты при 0,58 (3H, 18- CH_3), 0,89 (3H, 19- CH_3), 1,95 (3H, $OCOCH_3$); дублеты при 0,86 (3H, 21- CH_3), 0,92 (3H, 27- CH_3); мультиплеты при 4,85 (H, H-C- $OCOCH_3$), 5,23 м.д. (H, олефиновый протон).[15]

При гидрировании XV в спирте образуется дигидровералозидинин (XVI), в ИК-спектре которого исчезает полоса поглощения, характерная для $C=N$ - связи. Ацетилирование XV приводит к получению 0,0',N - триацетилвералозидинина (XVII), в ИК-спектре которого имеются полосы поглощения 0-ацетила (1730), N-ацетила (1670) и $C=CH$ (1650 см^{-1}) двойной связи. В ЯМР-спектре XVII наблюдаются синглеты при 0,67 (3H, 18- CH_3), 0,93 (3H, 19- CH_3), 1,95 (3H, $-OCOCH_3$), 2,11 (3H, N-CO- CH_3); дублеты при 0,91 (3H, 21- CH_3), 0,86 (3H, 27- CH_3); мультиплеты при 5,02; 4,69; 4,46 (3H, H-C- $OCOCH_3$), 5,32 и 5,27 м.д. (2H, олефиновые протоны). Вералозидинин омыляется спиртовой щелочью. Из продуктов щелочного гидролиза выделяют уксусную кислоту и аминоксирт вералозидининол (XVIII), M 429 (масс-спектрометрия).



В ИК-спектре XVIII отсутствует полоса поглощения сложноэфирного карбонила. В ЯМР-спектре имеются синглеты при 0,56 (3H, 18-CH₃), 0,91 (3H, 19-CH₃); дублеты при 0,87 (3H, 27-CH₃), 1,13 (3H, 21-CH₃) и мультиплеты при 5,26 м.д. (H, олефиновый протон).

Таким образом, результаты сравнительного изучения физико-химических свойств вералозидина и его продуктов превращения с таковыми вералозидина и других стероидных алкалоидов свидетельствуют о том, что в основе вералозидина лежит гетероциклический скелет вералозидина (I).[16]

Поглощение около 3030 и 1065 см⁻¹ в ИК-спектре вералозидина указывает на присутствие в нем Δ⁵ - 3β-OH -группы. Разница в ХС протонов 18-CH₃, 21-CH₃ - групп в спектрах XV и XVIII показывает, что ацетоксильная и вторая гидроксильная группы в вералозидине могут располагаться только при углеродных атомах колец С и Д в положениях С₁₁, С₁₂, С₁₅, С₁₆. Смещение ХС протонов 18-CH₃ в ЯМР-спектре XVIII в сильное поле на 3 гц по сравнению с ХС протонов 18—CH₃ в спектре XV исключает для ацетоксильной группы положения С₁₁, С₁₂, С₁₅. Ацетоксильная группа может находиться в кольце Д при С₁₆ и иметь α-ориентацию. Это подтверждается разностью молекулярных вращений (Δ[M]_D-301, 56) вералозидина и вералозидинола [-815,63 (XV) -514,07 (XVIII)], которая близка к найденному инкрименту (-298) для С₁₆-α-ОСОСН₃-группы.

В ЯМР-спектре XVII сигнал от протонов 18-CH₃-группы сдвигается в более слабое поле на 9 гц по сравнению с аналогичным сигналом в XV, что исключает для второй гидроксильной группы положения С₁₁, С₁₂ и указывает на ее нахождение при С₁₅ в β-ориентации. Значения ХС протонов 18-CH₃, 19-CH₃, 27-CH₃ в ЯМР-спектре XVII хорошо согласуются с ХС протонов соответствующих метильных групп 0,0,N- триацетилвералозидина. Это свидетельствует о том, что кольца В/С, С/Д в молекуле вералозидина транс-сочленены и остальные асимметрические центры имеют одинаковую конфигурацию с асимметрическими центрами вералозидина (I). Большая

разница в ХС протонов 21-СН₃ группы 0,0,N- триацетилвералозидинина и 0,0,N- триацетилвералозидина объясняется, по-видимому, наличием в молекуле 0,0,N- триацетилвералозидинина 15β –ОСОСН₃-группы.

В спектре ЦД вералозидинина присутствует отрицательный эффект Коттона при 242 нм (Δε -2,06), который свидетельствует о 25s-конфигурации.

На основании вышеизложенного вералозидинин имеет наиболее вероятное строение и конфигурацию 3β,15β -диокси, 16α-ацетокси, 22,26-имино- Δ^{5,22(N)}-холестадиена (XV).[4]

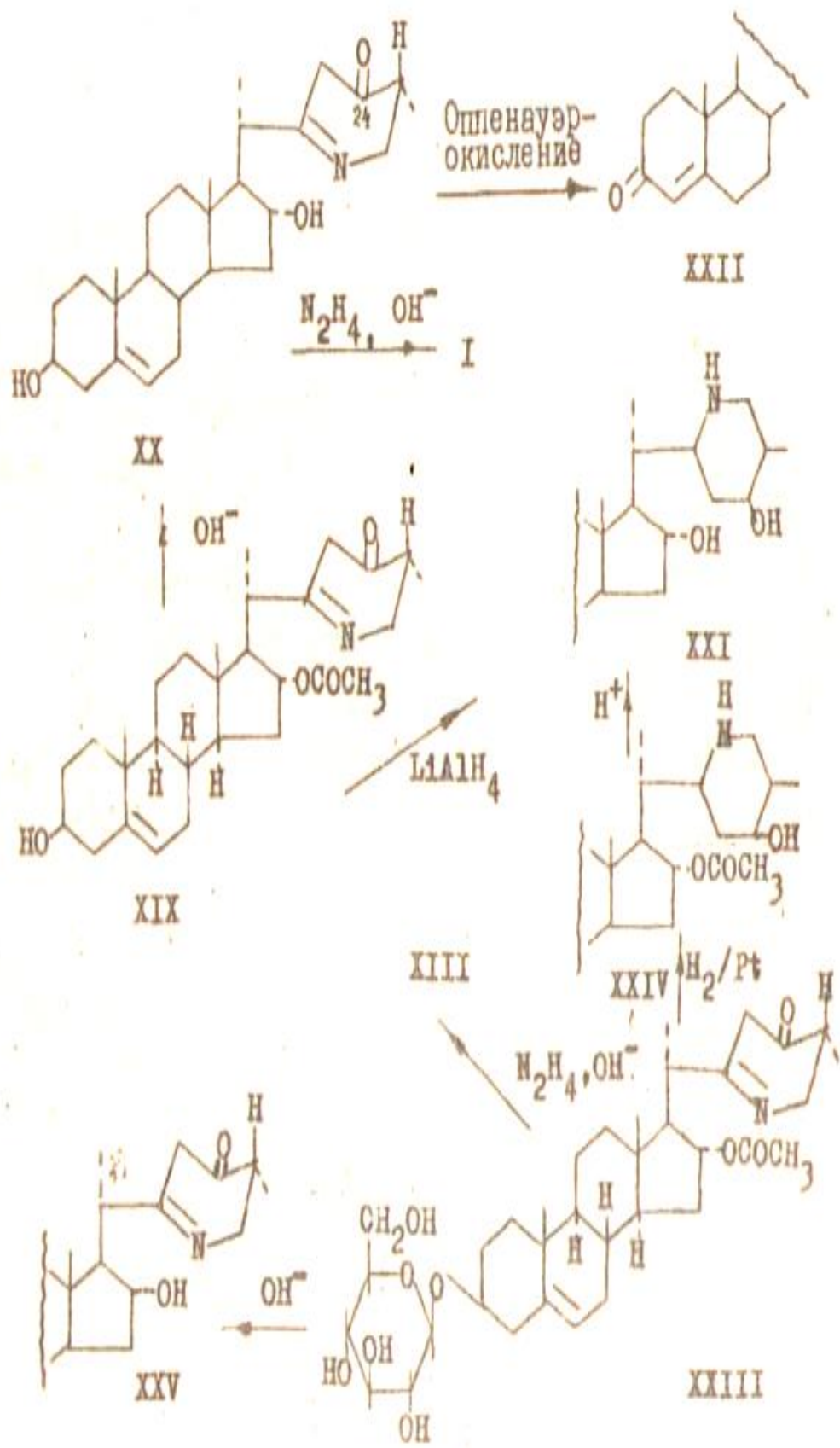
II.1.4 Вералодизин и вералодинин

Вералодизин $C_{29}H_{43}NO_4$ (XIX) третичное основание, в ИК-спектре которого проявляются полосы поглощения гидроксильных ($3475, 1060 \text{ см}^{-1}$) и сложноэфирных ($1730, 1270 \text{ см}^{-1}$) групп, а также $C=CH$ (3030 см^{-1}), $C=N$ (1620 см^{-1}) двойных связей и карбонила шестичленного кольца (1700 см^{-1}). УФ-спектр XIX [$\eta_{\text{max}} 275 \text{ нм}$ ($\epsilon_{\text{гг}} 3,63$)] сходен с УФ-спектром томатылидина. В ЯМР-спектре XIX отмечаются синглеты при 0,64 (3H, 18- CH_3), 0,92 (3H, 19- CH_3), 1,99 (3H, $OCOCH_3$); дублеты при 0,93 и 1,00 (две вторичные метильные группы, $J = 6 \text{ Гц}$); мультиплеты при 3,71 (CH - OH), 4,96 (CH - $OCOCH_3$), 5,26 м.д. ($C=CH$). В масс-спектре XIX имеются основные пики ионов с m/e 83, 84, 110, 111, 139, 140, 164, 177, 272, 409 (100 %), 426, 427 ($(M-42)^+$), 441 ($(M-CO)^+$), 454 ($(M-CH_3)^+$), 469 (M^+). Подобную картину дает при масс-спектрометрическом распаде томатылидин.

Вералодизин образует труднорастворимый дигитонид, что свидетельствует о его принадлежности к типичным стероидным алкалоидам и наличии 3β -ОН группы. Омылением XIX получают аминоксирт вералодизинол (XX) и уксусную кислоту. В ИК-спектре XX отсутствует полоса поглощения сложноэфирного карбонила.

В ЯМР-спектре XX имеются синглеты при 0,61 (3H, 18- CH_3), 0,91 (3H, 19- CH_3) и шестипротонный дублет при 0,98 от двух вторичных метильных групп, мультиплеты при 3,60 и 4,10 (2H, 2CH-OH), 5,23 м.д. (1H, $C=CH$).

При восстановлении XIX алюмогидридом лития образуется тетрагидровералодизинол (XXI), в ИК-спектре которого исчезают полосы поглощения $C=N$ и $C=O$ групп. Окисление XX по Оппенауэру приводит к α, β -ненасыщенному кетону (XXII). Вышеизложенное позволяет предположить, что в основе вералодизидина лежит гетероциклический скелет вералодидина. Действительно при восстановлении XX по методу Гуанг-Минлона, из продуктов реакции выделили дезоксовералодизинол, идентичный вералодидину (I).



В масс-спектре XXI максимальным пиком является пик иона с m/e 114, характерный для соединений типа вератрамина, изоиервина и обусловленный фрагментом боковой цепи при C₂₀.

Вышеизложенные данные подтверждают нахождение карбонильной группы в вералодизине в гетероциклической части молекулы. Она может находиться в положениях C₂₃, C₂₄, C₂₆. Вералодизин не обладает свойствами амида и α , β -ненасыщенного кетона. Это обстоятельство исключает положения C₂₃, C₂₆ для карбонила и для него остается положение при C₂₄. Образование труднорастворимого дигитонида вералодизина показывает, что ацетокси группа в вералодизине расположена при C₁₆. Подтверждением этого является тот факт, что сигнал протона гемииального ацетокси группе в ЯМР-спектре вералодизина резонирует при 4,96 м.д., а в спектре XX сигнал этого протона смещается в более сильное поле на 0,86 м.д.. Такое смещение сигнала характерно для протона при C₁₆, геминального ацетатной группе.

Вералодинин (XXIII) имеет состав C₃₅H₅₃NO₉. В ИК - спектре XXIII в отличие от ИК - спектра вералодизина в области 1100 – 1000 см⁻¹ имеется широкая полоса поглощения, характерная для гликоалкалоидов. В XXIII с помощью ГЖХ можно определить наличие одной молекулы D-глюкозы.

В ЯМР - спектре XXIII имеются синглеты при 0,79 (ЗН, 18 – CH₃), 0,95 (ЗН, 19-CH₃), 1,87 (ЗН, ОСОСН₃); дублет при 0,99 и 1,06 (две вторичные метильные группы); мультиплеты при 3,12 - 4,62 (сигналы протонов сахарного компонента), 4,97 (Н, СН-ОСОСН₃), 5,28 м.д. (Н, С=СН).

При гидрировании XXIII по Адамсу в уксусной кислоте получается тетрагидровералодинин (XXIV). В ИК - спектре последнего отсутствует полоса поглощения карбонильной группы, С=N двойной связи.

Вералодинин омыляется метанольным раствором едкого калия. Из продуктов омыления вералодинина можно выделить дезацетилвералодинин (XXV) и уксусную кислоту. В ИК - спектре XXV широкая полоса, характерная для гликоалкалоидов, сохраняется. Следовательно, вералодинин является эфирогликоалкалоидом.[20]

При восстановлении XXIII по методу Гуанг-Минлона образуется дезоксодезацетилвералодинин, идентичный деацетилвералозину (XIII) (т.пл., ИК-спектр). Таким образом, в основе вералодинаина лежит гетероциклический скелет вералозина, и остается не выясненным месторасположение карбонильной группы. Из продуктов гидролиза тетрагидровералодинаина (XXIV) выделили тетрагидровералодизинол (XXI), D-глюкозу и уксусную кислоту. Получение тетрагидровералодизинола при гидролизе XXIV доказывает месторасположение карбонильной группы при C₂₄ в молекуле, вералодинаина.

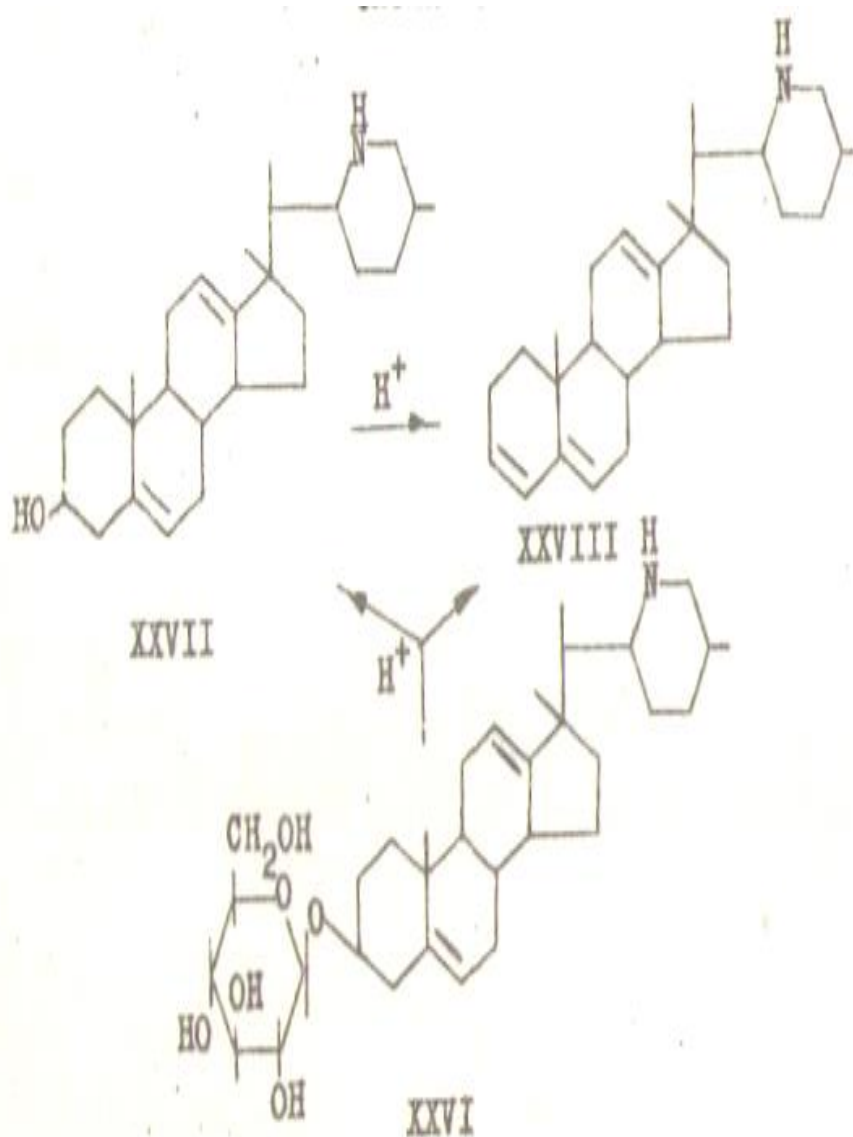
На основании приведенных данных вералодизин имеет строение и конфигурацию 3 β - окси, 16 α - ацетокси, 22,26 - имино - $\Delta^{5,22(N)}$ -холестадиен – она-24 (XIX), а вералодинин 3 β – D –гликопиранозидо -16 α -ацетокси-22,26-имино- $\Delta^{5,22(N)}$ -холестадиен – она-24 (XXIII).

Таким образом, вералозин, вералозинин, вералозидинин, вералодизин, вералодинин являются первыми представителями стероидных алкалоидов с C₁₆-ацетокси группой. Проведенные исследования показывают, что в типичных стероидных алкалоидах геминальный протон к ацетокси группе в пятичленном кольце D резонирует при 4,69-5,13 м.д., а в шестичленном - при 4,46-4,62 м.д.[18]

II.1.5 Вераломин

Вераломин $C_{33}H_{53}NO_6$ (XXVI) - гликоалкалоид. В ИК - спектре XXVI имеются полосы поглощения гидроксильных групп ($3400, 1110 - 1010 \text{ см}^{-1}$).

При кислотном гидролизе вераломина получают два агликона: вераломидин $C_{27}H_{43}NO$ (XXVII) и вераломиден $C_{27}H_{41}N$ (XXVIII) и одну молекулу Д-глюкозы. В ИК - спектре XXVII имеются максимумы при 3250 см^{-1} (ОН); $3035, 1065 \text{ см}^{-1}$ ($\Delta^5, 3\beta - \text{ОН}$). Вераломидин дает дигитонид, что подтверждает присутствие в нем $3\beta - \text{ОН}$ группы и позволяет отнести его к типичным стероидным алкалоидам.[15]



В ЯМР - спектре XXVII присутствуют резонансные сигналы от двух третичных метильных групп при 0,99, 0,78 м.д.; дублеты при 0,76 (3H, 21-CH₃), 0,92 (3H, 27-CH₃); мультиплеты при 3,45 (CH-OH), 5,32 м.д. (олефиновые протоны при C₆ и C₁₂). Масс-спектрометрический распад XXVII протекает как у вералкамина, вералинина, то есть проявляются основные пики ионов с m/e 98 (100 %), 380, 382 (M-15), 397 (M⁺). Ацетилирование XXVII приводит к образованию O,N -диацетильного производного, в ИК - спектре которого имеются полосы поглощения при 1740, 1240 см⁻¹ (O-ацетил), 1640 см⁻¹ (N - ацетил).

Гидрированием XXVII в спирте по Адамсу можно получить дигидровераломидин, а в ледяной уксусной кислоте - тетрагидровераломидин. Вераломидин образует нитрозопроизводное (XXIX). УФ - спектр XXIX: [η_{max} 238 нм, 290 нм (lg ε 3,98, 3,72)] сходен с УФ - спектром нитрозопроизводного вералинина.[17]

На основании приведенных данных вераломидин относится к типу вералкамина. Вераломидин не дает депрессии температуры плавления с вералинином. Однако ИК - спектры этих соединений различны. Кроме того, имеющийся в масс-спектрах вераломидина и вералинина одинаковый набор пиков ионов различается по интенсивности пиков. Следовательно, вераломидин может являться стереоизомером вералинина.

В ИК - спектре вераломидена (XXVIII) отсутствует полоса поглощения гидроксильной группы. В УФ - спектре отмечены [η_{max} 232, 238, 248 нм (lg ε 4,26; 4,30; 4,12)], характерные для гетероаннулярного диена. Следовательно, при гидролизе вераломидина с отщеплением D – глюкозы происходит и отщепление молекулы воды за счет ОН при С₃. Такие случаи наблюдаются при гидролизе некоторых гликоалкалоидов, что подтверждено получением вераломидена при нагревании вераломидина в 10 % - ной серной кислоте. В спектре ЦД вералинина при 210 нм наблюдается положительный ЭК, подтверждающий 22 S-конфигурацию. Спектр ЦД вераломидина характеризуется двумя отрицательными эффектами Коттона при 203 нм (Δε

-7,90) и 195 нм ($\Delta\epsilon$ -8,25). При подкислении метанольного раствора первый ЭК уменьшается ($\Delta\epsilon$ -6,05), а второй остается без изменения, на основании чего первый ЭК можно отнести к $n \rightarrow \sigma$ переходу вторичной аминогруппы, а ЭК в области 195 нм к $\pi \rightarrow \pi^*$ переходу $C=C$ - связи. По аналогии с пиперидиновым производным, отрицательный ЭК в области 203 нм можно связать с R - конфигурацией ближайшего к NH - группе асимметрического центра, то есть в случае вераломидина с 22R - конфигурацией. С целью подтверждения возможности использования ЭК в области 200 нм для определения конфигурации асимметрического центра при C_{22} необходимо снять спектр ЦД тетрагидросоласодина А, который, как известно, имеет 22S - конфигурацию. Как и предполагалось, в спектре ЦД тетрагидросоласодина при 205 нм наблюдается положительный ЭК, подтверждающий 22 S - конфигурацию.[19]

Вышеизложенное позволяет установить наиболее вероятное строение и частичную конфигурацию вераломидина (XXVII) и вераломидена (XXVIII).

Результаты определения разности молекулярных вращений между вераломином и вераломидином показывают, что в вераломине D - глюкоза соединена с вераломидином β - гликозидной связью. Таким образом, вераломин имеет строение $3\beta - D -$ глюкопиранозидовераломидина (XXVI) и является первым гликоалкалоидом типа вералкамина.

II.1.6. Вералодин

Вералодин $C_{33}H_{53}NO_6$ (XXX) - третичное, ненасыщенное основание, в его ИК - спектре проявляются полосы поглощения гидроксильной группы (3470 см^{-1}), α , β - ненасыщенного кетона ($1690, 1670\text{ см}^{-1}$), лактамного карбонила ($1610, 1257\text{ см}^{-1}$), область отпечатков пальцев близка с таковой С - нор, D-гомостероидного алкалоида - цевинлактама. УФ - спектр [$\eta_{\text{max}} 245\text{nm}$ ($\epsilon 4,26$)] свидетельствует о наличии в основании системы сопряженных двойных связей. В ЯМР - спектре имеются синглеты от протонов 19-CH_3 группы, олефинового протона; дублеты от протонов вторичных метильных групп ($21\text{-CH}_3, 27\text{-CH}_3$), квадруплет от экваториального протона при лактамного карбонила. В масс-спектре вералодина отмечены основные пики ионов с m/e 98, 111, 125, 126, 131, 149, 165, 204, 220, (100%), 249, 285, 302, 392 ($M-18$)⁺, ($M-15$)⁺, ($M-1$)⁺, 425 (M)⁺.

Вералодин образует моноацетильное производное (XXXI). В ИК - спектре XXXI имеются полосы поглощения при $1733, 1245\text{ см}^{-1}$ (сложноэфирный карбонил) и отсутствует полоса поглощения гидроксильной группы. При окислении XXX хромовым ангидридом образуется ненасыщенный дикетон вералодион (XXXII). При восстановлении XXX алюмогидридом лития в смеси тетрагидрофурана и эфира образуется дигидровералодин (XXXIII). Каталитическое гидрирование XXX по Адамсу в уксусной кислоте дает тетрагидровералодин (XXXIV), в ИК - спектре которого остается полоса поглощения лактамного карбонила при $1618, 1263\text{ см}^{-1}$. Тетрагидровералодин при ацетилировании дает диацетилтетрагидровералодин (XXXV). Восстановлением XXXV алюмогидридом лития в абсолютном эфире можно получить дезоксотетрагидровералодан (XXXVI). В ИК - спектре XXXVI отмечены полосы поглощения при 3285 см^{-1} (ОН) и 2787 см^{-1} (трансхинолизидин). В ЯМР - спектре квадруплет при 4,73 м.д. и сигнал от олефинового протона отсутствуют. В масс-спектре наблюдаются пики ионов, присущие

алкалоидам петилинину, петилидину. При окислении XXXVI хромовым ангидридом образуется дезоксодигидровералодинон (XXXVII). В ИК - спектре последнего проявляются полосы поглощения трансхинолизидина (2770 см^{-1}) и карбонильной группы (1710 см^{-1}), отсутствуют полосы поглощения гидроксильной группы. В масс-спектре XXXVII возникают фрагменты с m/e 98, 111, 112 (100 %), 124, 125, 138, 139, 149, 165, 204, 328, 368, 380 ($M - 15$), 411 (M^+), характерные для C - нор, D - гомостероидных алкалоидов группы цевина. Следовательно, вышеизложенные данные показывают, что вералонин имеет гетероциклический скелет цеванина. Остается выяснить месторасположения лактамного карбонила, гидроксильной, карбонильной групп и двойной связи. Данные ЯМР - спектров соединений XXX - XXXIII, XXXVI приведены в нижеследующей таблице.

Химические сдвиги (δ , м.д., J = Гц)

Вещество	19-CH ₃	21-CH ₃	27-CH ₃	H, H _e C-N-C ⁴ квадруплет	OSOSN ₃	HC-OSOSN ₃	Олефин-новыи протон
	C	D	D		C	M	C
XXX	1,25	0,93(6)	0,85(6)	4,73 (12;2,0)	-	-	5,63
XXXI	1,24	0,91(6)	0,85(6)	4,74	1,97	4,66	5,64
XXXII	1,33	0,96(6)	0,84(6)	4,65	-	-	5,68
XXXIII	1,11	0,90(7)	0,83(7)	4,68	-	-	5,24
XXXVI	0,73	0,76 (6,5)	0,76 (6,5)	-	-	-	-

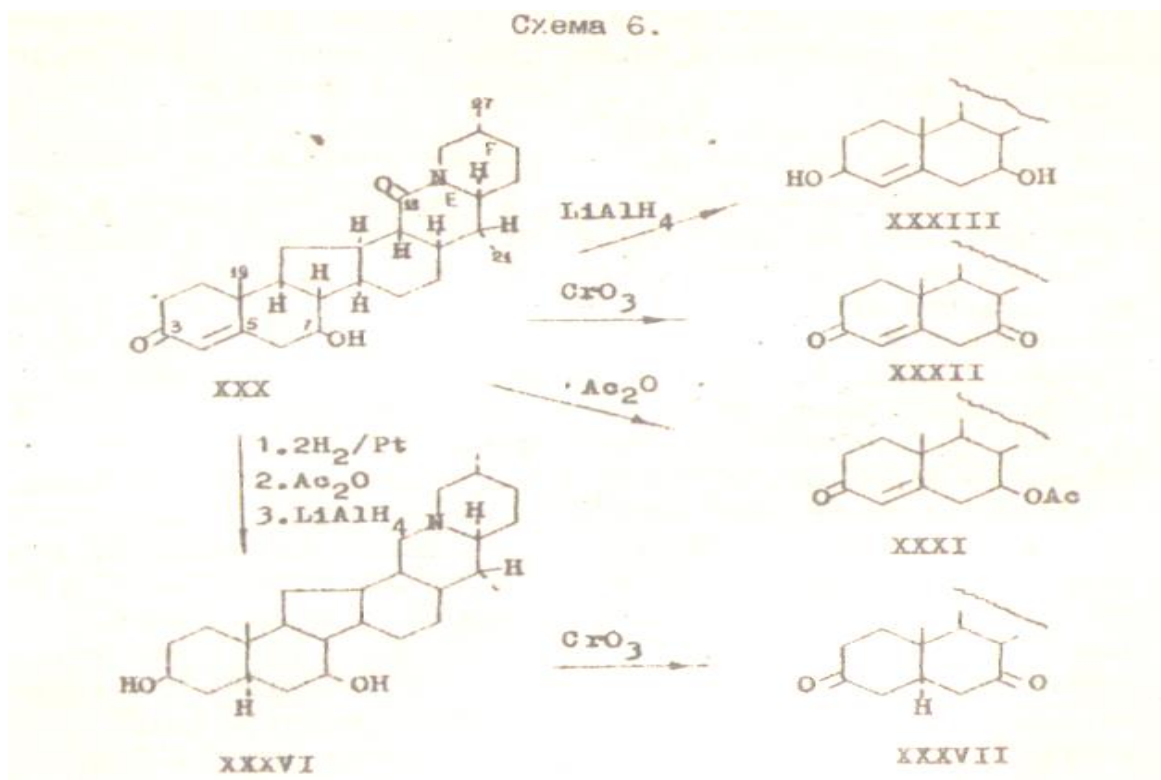
Лактамный карбонил может находиться в кольце E или F. В ЯМР - спектрах вералодина и продуктов его превращений протоны от 21-CH₃ резонируют в более слабом поле, чем таковые от 27-CH₃. Это указывает на то, что лактамный карбонил находится, вероятно, в кольце E при C₁₈. Наличие в масс-спектрах XXX - XXXVI пика иона с m/e 98, который соответствует отрыву приперидинового кольца, подтверждает месторасположение лактамного карбонила при C - 18. Смещение сигнала 19 - CH₃ в ЯМР - спектре XXXIII на 14 гц в более сильное поле по сравнению с аналогичным сигналом в спектре вералодина согласуется нахождением карбонила в кольцах A, B и C. В ИК - спектре XXX отсутствует полоса поглощения карбонила пятичленного кольца (при C₁₁).[15]

Смещение сигнала от 19-CH₃ в спектре вералодина в слабое поле на 52 гц относительно соответствующего сигнала в ЯМР - спектре XXXVI свидетельствует, что α , β - ненасыщенный кетон расположен в кольце A, то есть карбонил находится в положении C₃, а двойная связь между углеродными атомами C₄ и C₅. Вновь появившаяся в вералодиноне (XXXII) карбонильная группа может размещаться в кольцах A, B, C, D, E, F. Кольца D, E, F отпадают из-за меньшего анизотропного влияния карбонила на ХС 21-CH₃ и 27-CH₃ групп, чем на 19-CH₃. В кольце C карбонильная группа также не может находиться вследствие отсутствия в ИК - спектре XXXII полосы поглощения карбонила пятичленного кольца. Положения C₂ и C₆ для карбонильной группы исключаются на основании сравнительного смещения сигнала 19-CH₃ в слабое поле при переходе от XXX к XXXI. Разница (8 гц) ХС 19-CH₃ в спектрах XXX и XXXII исключает нахождение карбонила в кольце A при C₁ и для него остается только положение C₇. в ЯМР - спектре XXXI протон, геминальный к ацетокси группе, резонирует в сильном поле ($\sigma=4,66$ м.д.), что указывает на его α - аксиальную ориентацию и на β - экваториальное положение ацетильной и гидроксильной группы в XXXI и в XXX соответственно.

По ХС протонов 19-СН₃ в спектре XXXVI кольца А и В в XXXVI транс-сочленены. Значение сигналов от протонов вторичных метильных групп указывает, что кольца А/В с транс-хинолизидиновой частью молекулы в XXXVI соединены как у алкалоидов петилина, петилидина, и 2I-СН₃, 27-СН₃ имеют α - ориентацию. В спектре ЦД вералодина имеется три эффекта Коттона. Два из них при 315 нм (Δε -1,54) и 240 нм (Δε +8,30) обусловлены соответственно n→π и π→π* переходами (R и К полосы) в α, β - ненасыщенном карбонильном хромофоре. А ЭК в области 205 нм (Δε +9,50) связан с лактамным карбонилем.[4]

Характер спектра ЦД вералодина в области R и К полос одинаков со спектром тестостерона, что подтверждает транс-сочленение колец В/С и асимметрических центров С₈ и С₉ конфигурацию у вералодина. Положительный лактамный ЭК при 205 нм характерен для транс-сочленения колец E/F.

Таким образом, вералодин имеет строение и конфигурацию 7 - β - гидроксид - 27 α - метил - 4 - цеванинен - 3, 18 - диона (XXX). Вералодин является первым представителем стероидных алкалоидов с амидной карбонильной группой.



II.1.7 Герминалин и герминалинин.

Герминалин $C_{39}H_{61}NO_{12}$ (XXXVIII) - дает кристаллический пикрат и ацетильное производное (XXXIX). В ИК - спектре XXXVIII наблюдаются полосы поглощения, характерные для гидроксильных (3450 см^{-1}) и сложноэфирной групп ($1738, 1250\text{ см}^{-1}$).

При щелочном гидролизе XXXVIII выделили аминоспирт, идентичный с гермином (XII), полученным нами при гидролизе гермерина (XL).

В кислой фракции гидролизата методом бумажной хроматографии можно обнаружить 2 - метилмасляную, 2 - метил - 2 - оксимасляную, уксусную кислоты.

Ацетилгерминалин идентичен ацетилгермерину. Из чего следует, что в герминалине остаток d - 2 - метил - 2 - оксимасляной кислоты находится при C_{15} , а 1 - 2 - метилмасляной кислоты - при C_3 . Положение остатка уксусной кислоты установлено сравнением герминалина (XXXVIII) и гермитрина.[16]

Герминалин резко отличается от известного алкалоида гермитрина по температуре плавления и по знаку удельного вращения, не образует кристаллического роданида. Гермитрин содержит гетероциклический скелет термина и остатки 1 - 2 - метилмасляной кислоты при C_3 , d - 2 - метил - 2 - оксимасляной кислоты при C_{15} и уксусной кислоты при C_7 . Следовательно, герминалин является изомерным продуктом гермитрина, и остаток уксусной кислоты в молекуле герминалина может находиться только при C-16.

Герминалинин $C_{39}H_{61}NO_{13}$ (XLI) - эфиралкалоид и при омылении дает аминоспирт гермин (XLI), 2 - метилмасляную, 2 - метил - 2 , 3 - диокси - масляную и уксусную кислоты. Герминалинин по своим физико-химическим свойствам, близок к эфиралкалоиду гермбудину (XLIII). Омыление гермбудина также дает 1 - 2 - метилмасляную и d - 2 - метил - 2, 3 - диоксимасляную кислоты и аминоспирт XLI. Характерные данные ЯМР -

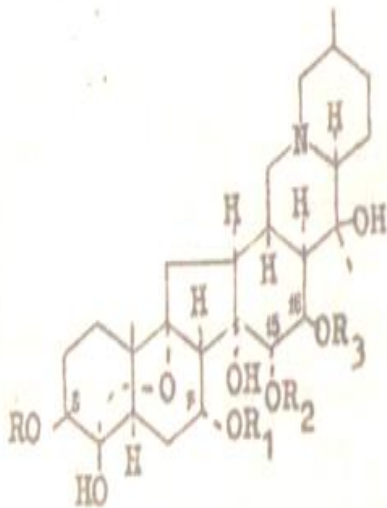
спектров герминалина (XLII) и гермбудина (XLIII) приведены в нижеследующей таблице.

вещество	19-CH ₃ С	21-CH ₃ С	27-CH ₃ Д	3Н, О-COCH ₃ С	Н, НС-О-ацил Д	Н, НС-О-ацил М
XLII	0,93	1,13	1,02	2,03	5,10	4,99; 5,72
XLIII	0,92	1,13	1,02	-	5,26	4,96

Ацетилирование XLII уксусным ангидридом в пиридине дает диацетилгерминалин (XLIV).

Метанолиз XLII приводит к получению основания с температурой плавления 157-159°, идентичного гермбудину (XLIII). Кроме того, диацетилгерминалин (XLIV) оказался тождественным с триацетилгермбудинном, полученным ацетилированием гермбудина. Следовательно, остаток d – 2 – метил – 2, 3 – диокси – масляной кислоты в герминалине находится при C₃, а 1 – 2 – метилмасляной кислоты – при C₁₅. Остаток уксусной кислоты может находиться при C₇ или C₁₆. В ЯМР – спектре XLII сигнал от протонов 19-CH₃ смещается на 1 гц в более слабое поле по сравнению с таковым гермбудина (XLIII). Результаты сравнительного изучения ЯМР – спектров гермбудина, герминалина и легкий метанолиз герминалина свидетельствует о том, что остаток уксусной кислоты находится при C₇. [17]

На основании вышеизложенного герминалин имеет строение 3 β – 2 – метилбутирил (МБ), 15 α – 2 – метилоксибутирил (МОБ), 16 α – ацетоксигермина (XXXVIII), а герминалин 3 β – 2 – метил – 2, 3 – диоксибутирил (МДБ), 7 α – ацетокси - 15 α – 2 - метилбутирилгермяна (XLII).



XXXVIII-XL III

- XXXVIII. $R=MB, R_1=H, R_2=MOB, R_3=Ac$; XXXIX. $R=MB, R_1=Ac,$
 $R_2=MOB, R_3=Ac$; XL. $R=MB, R_1=H, R_2=MOB, R_3=H$;
 XL I. $R=R_1=R_2=R_3=H$; XL II. $R=MDБ, R_1=Ac, R_2=MB, R_3=H$;
 XL III. $R=MOB, R_1=H, R_2=MB, R_3=H$.

II.2 Стероидные алкалоиды Eduardi.

Растения рода Eduardi содержат в своём составе следующие стероидные алкалоиды: эдуардинин, эдпетизин, эдпетизинин, N – окись империалина, эдпетилинин, эдпетизидин, эдпетизидинин и некоторые другие.

II.2.1. Эдуардинин

Эдуардинин $C_{27}H_{45}NO_2$ (XLV) - третичное основание. В ИК - спектре имеются полосы поглощения гидроксильных группа (3360), транс-хинолизидина (2750 см^{-1}). Эдуардинин образует, диацетильное производное (XLVI). Окисление XLV хромовым ангидридом дает дикетон эдуардининдион (XLVII), в ИК - спектре которого проявляется полоса поглощения карбонила в шестичленном кольце при 1710 см^{-1} . Следовательно, в молекуле XLV оба атома кислорода находятся в виде вторичных гидроксильных групп.[15]

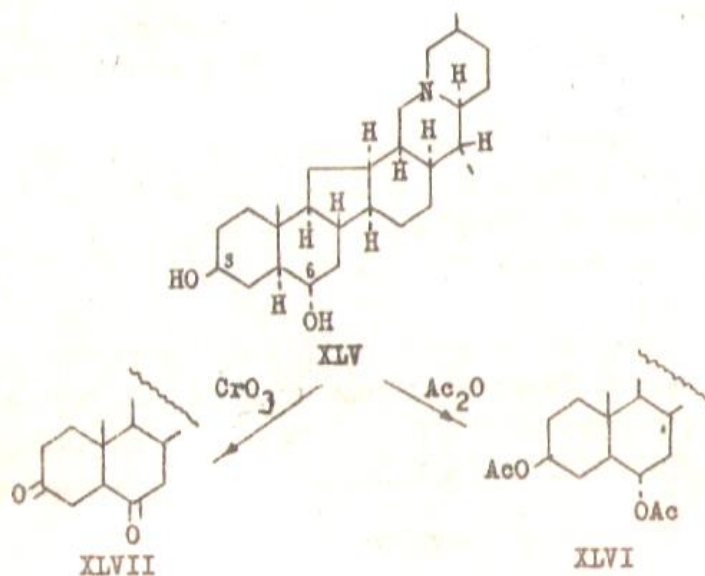
В масс-спектре XLV имеются пики ионов, характерные для C – нор, D – гомоотероидных алкалоидов группы цевина. Данные ЯМР–спектров XLV – XLVII приведены в нижеследующей таблице.

вещество	19-CH ₃	21-CH ₃	27-CH ₃	6H, O-COCH ₃	2H, <u>HC</u> -O-COCH ₃
	C	Д	Д	C	М
XLV	0,76	0,67(7)	0,99(7)	-	-
XLVI	0,84	0,70(7)	1,02(7)	1,99	4,60
XLVII	0,92	0,68(7)	1,00(7)	-	+

Разница ХС протонов 19-CH₃ в спектрах XLV и XLVI, XLV и XLVII указывает на то, что гидроксильные группы в XLV находятся в кольцах А и В при С₃ и С₆. Результаты сравнения значения ХС 19-CH₃ с таковыми эдпетилидина, петилидина показали, что кольца А/В, В/С транс-, а С/Д -дисочленены. Протоны 21-CH₃ в XLV претерпевают диамагнитный сдвиг на 0,33 м.д. по сравнению с таковым изодигидроимпериалина вследствие отсутствия в XLV гидроксильной группы при С₂₀. Отсюда следует, что по ХС протонов 21-CH₃ кольца Д /Е - транс сочленены так же, как и у алкалоидов группы девина.

В ЯМР - спектре XLVI протоны, геминальные к ацетоксильным группам, резонируют в более сильном поле (4,60 м.д.). Это свидетельствует о 3 β -, 6α – экваториальной ориентации гидроксильных групп в XLV. Значения ХС протонов вторичных метильных групп показывают, что в XLV 21-CH₃ обладает α-экваториальной, 27-CH₃ β-аксиальной ориентацией.

Подтверждением основного гетероциклического скелета XLV является еще тот факт, что окислением известного алкалоида эдпетилидина в условиях окисления эдуардинина получили эдуардин и дикетон с т. пл. 238-240°, идентичный эдуардининдиону (XLVII). Таким образом, эдуардинин имеет строение и конфигурацию 3β-,6α-диокси цевинина (XLV)).



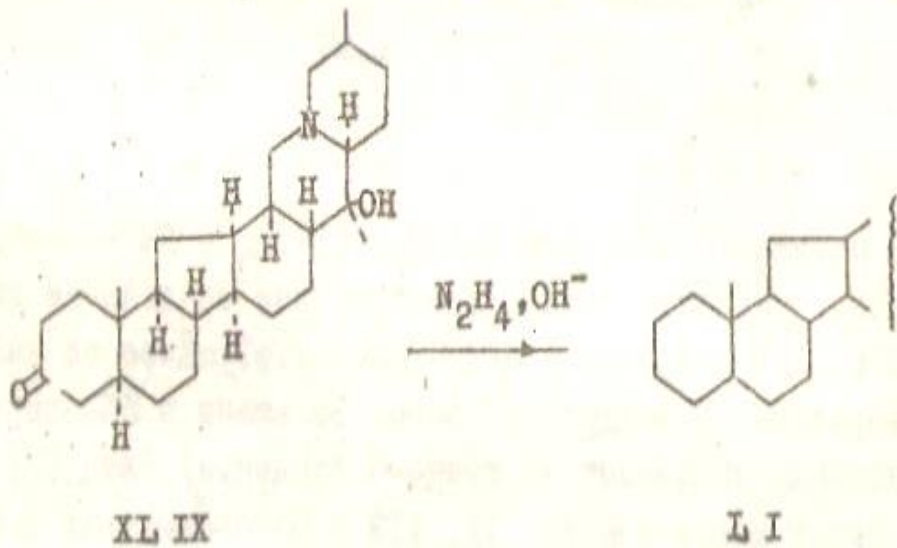
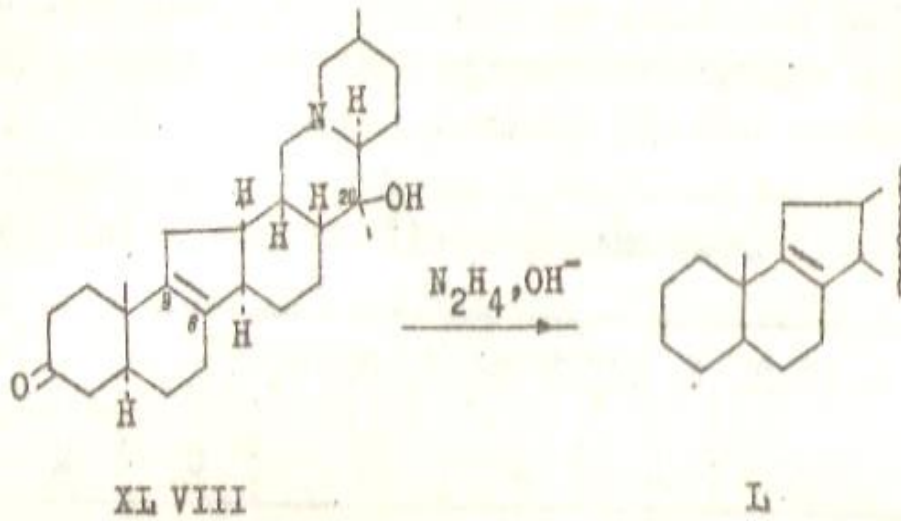
II.2.2 Эдпетизин

Эдпетизин $C_{27}H_{41}NO_2$ (XLVIII) - третичное ненасыщенное основание. В ИК-спектре эдпетизина имеются полосы поглощения гидроксильной группы при 3530 см^{-1} , карбонила в шестичленном кольце (1685 см^{-1}), транс-хинолизидина (2790 см^{-1}), а область полос скелетных колебаний близка с таковой дезоксодигидроимпериалона (XLIX). В УФ - спектре XLVIII имеется максимум при 282 нм ($\epsilon 2,16$), характерный для несопряженной карбонильной группы.

Кислый раствор XLVIII моментально обесцвечивает раствор перманганата калия, что указывает на наличие в XLVIII двойной связи, которая является тетразамещенной, так как в ЯМР - спектре XLVIII не наблюдается сигнала от олефинового протона.[14]

В масс-спектре XLVIII имеются пики ионов с m/e 98, 111, 112 (100 %), 124, 125, 140, 154, 155, 156, 164, 354, 355, 366, 368, 378, 393 (M-18), 396 (M-15), 411 (M^+), характерные для C-нор, D-гомостероидного алкалоида империалина. В эдпетизине гидроксильная группа имеет третичный характер, так как эдпетизин не ацетируется уксусным ангидридом в пиридине и не окисляется хромовым ангидридом. Восстановлением XLVIII и XLIX по Гуанг-Минлону можно получить дезоксодигидроэдпетизин (L), M^+ 397 и дезоксотетрагидроимпериалон (LI), соответственно. Сравнительное изучение масс-спектров эдпетизина и дезоксодигидроимпериалона (XLIX), а также L и дезоксотетрагидроимпериалона (LI) показало, что в области высоких масс наблюдается разница на две единицы. Следовательно, в эдпетизине имеется одна двойная связь. Приведенные данные показывают, что эдпетизин содержит цеваниновый скелет. Данные ЯМР - спектров XLVIII – LI приведены внижеследующей таблице.

вещество	19-CH ₃	21-CH ₃	27-CH ₃
	С	С	Д
XLVIII	0,95	1,04	1,03(7)
XLIX	0,91	1,03	1,02(7)
L	0,85	1,04	0,03(7,5)
LI	0,68	1,00	1,00(6)

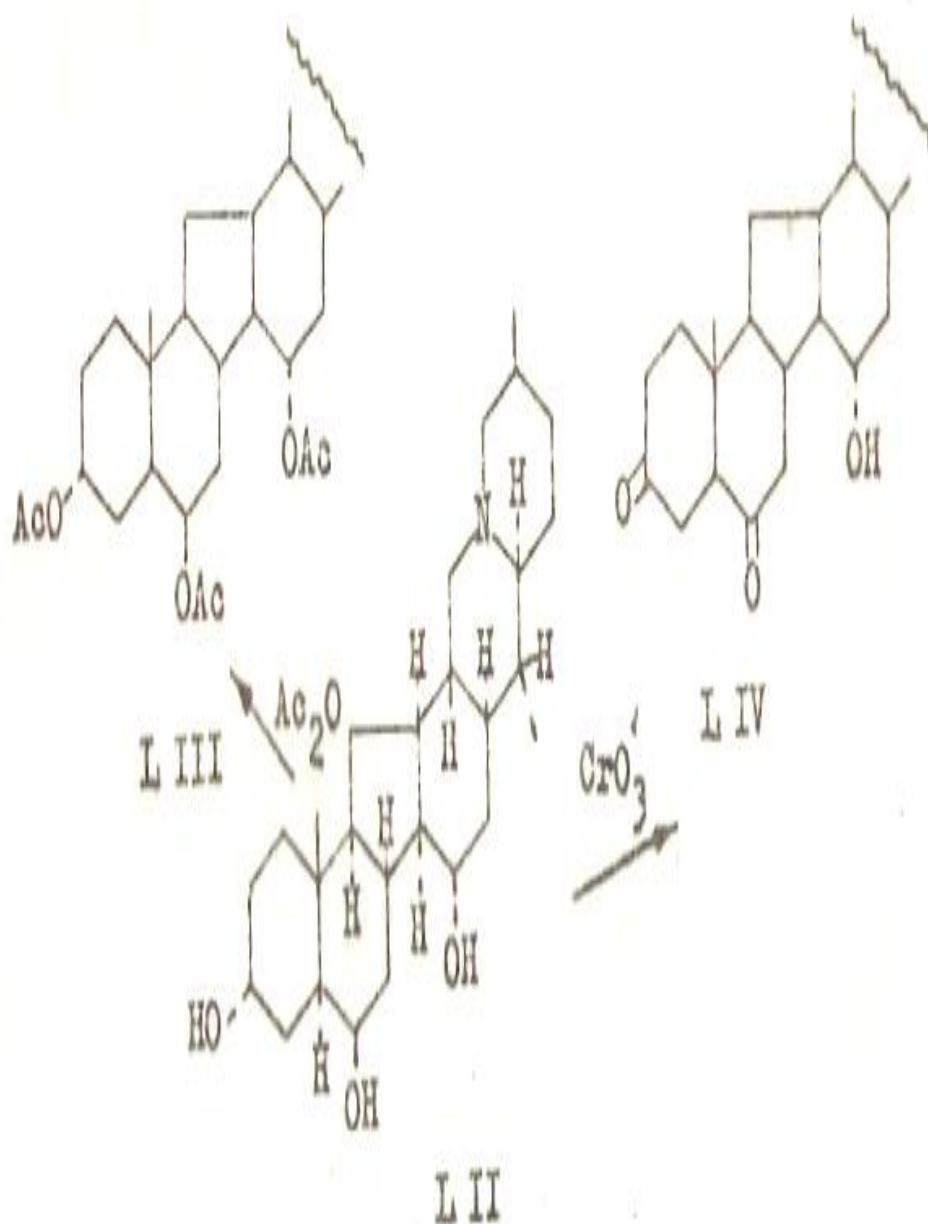


Наличие в масс-спектре XLVIII пиков ионов с m/e 154, 155, 156 показывает, что третичная гидроксильная группа находится при C_{20} . Подтверждением этого является нахождение сигнала протонов от $21-CH_3$ при 1,04 м.д. в ЯМР - спектре XLVIII в виде синглета. В ЯМР - спектрах XLVIII и L химические сдвиги протонов $19-CH_3$ смещены на 4 и 17 гц соответственно в более слабое поле, чем в ЯМР - спектрах XLIX и LI; отсюда двойная связь находится между C_8-C_9 . Сигнал от протонов $19-CH_3$ в ЯМР - спектре XLVIII по сравнению с таковым в L смещен на 10 гц в более слабое поле. Это указывает на то, что карбонильная группа в эдпетизине расположена при C_3 . По значению ХС протонов вторичных и третичных метильных групп кольца А/В - транс, С/Д и Д/Е - цис-сочленены, $21-CH_3$ имеет α -экваториальную, а $27-CH_3$ β -аксиальную ориентации. Присутствие в ИК - спектре эдпетизина полосы Больмана показывает транс-сочленение колец Е/Ф.

Следовательно, эдпетизин имеет строение и конфигурацию 20β - окси - 8 - цеванинен-она-3 (XLVIII). Эдпетизин - первый представитель с карбонильной группой при C_3 и двойной связью при $\Delta^{8(9)}$ среди стероидных алкалоидов.

II.2.3 Эдпетизинин.

Эдпетизинин $C_{27}H_{45}NO_3$ (LII) - третичное основание, в ИК - спектре которого имеются полосы поглощения гидроксильных групп (3420 см^{-1}), транс-хинолизида (2770 см^{-1}). Ацелированием LII получают триацетильное производное (LIII). При окислении LII хромовым ангидридом образуется дикетон - эдпетизининдион (LIV) и два изомерных монокетона с т.пл. $154-156^\circ$ и $204-206^\circ$.



В ИК - спектрах LIV и в монокетонах присутствуют полосы поглощения гидроксильной группы и карбонила в шестичленном кольце. В масс-спектре LI имеются пики ионов с m/e 98, 111 (100 %), 112, 124, 125, 138, 149, 150, 164, 178, 179, 218, 258, 260, 361, 375, (M-29)⁺, (M-18)⁺, (M-15)⁺, 431 (M⁺), характерные для C-нор, D-гомостероидных алкалоидов корсеверилина, корсеверидина. Следовательно, эдпетизинин содержит цеваниновый скелет. Данные ЯМР - спектров LI – LIV приведены в нижеследующей таблице.[20]

вещество	19-CH ₃ C	21-CH ₃ Д	27-CH ₃ Д	6H, O-COCH ₃ C	3H, O-COCH ₃ C	2H, HC - OCOCH ₃ M	1H, HC- OCOCH ₃ M
LI	0,92	0,84(6)	1,05(7)	-	-	-	-
LII	0,90	0,76(6)	1,00(7)	1,97	2,00	5,00	4,73
LIV	0,86	0,77(6)	0,99(7)	-	-	-	-

Значения ХС протонов I9-CH₃, 21-CH₃ в ЯМР - спектрах LI - LIV показывают, что в эдпетизинине сочленение колец A/B, B/C, D/E - транс, а C/D - цис, то есть такое же как у корсеверилина. Присутствие полосы Большана в ИК - спектре эдпетизинина указывает на транс-сочленение колец E/F. Наличие пиков ионов с m/e 111, 112 в масс-спектрах LI-LIV указывает на отсутствие гидроксильных групп в кольцах E и F. Сравнение значений ХС протонов I9-CH₃ группы в LI и LIV с таковыми диацетилкорсеверилина и корсеверилиндиона доказывает, что в эдпетизинине два гидроксила, а в эдпетивининдионе два карбонила находятся при C₃ и C₆, а также исключает месторасположение гидроксильных групп при C₁ и C₁₁.

Эдпетизинин не окисляется йодной кислотой, значит третья гидроксильная группа не может располагаться при C₂, C₄, C₇ и для неё

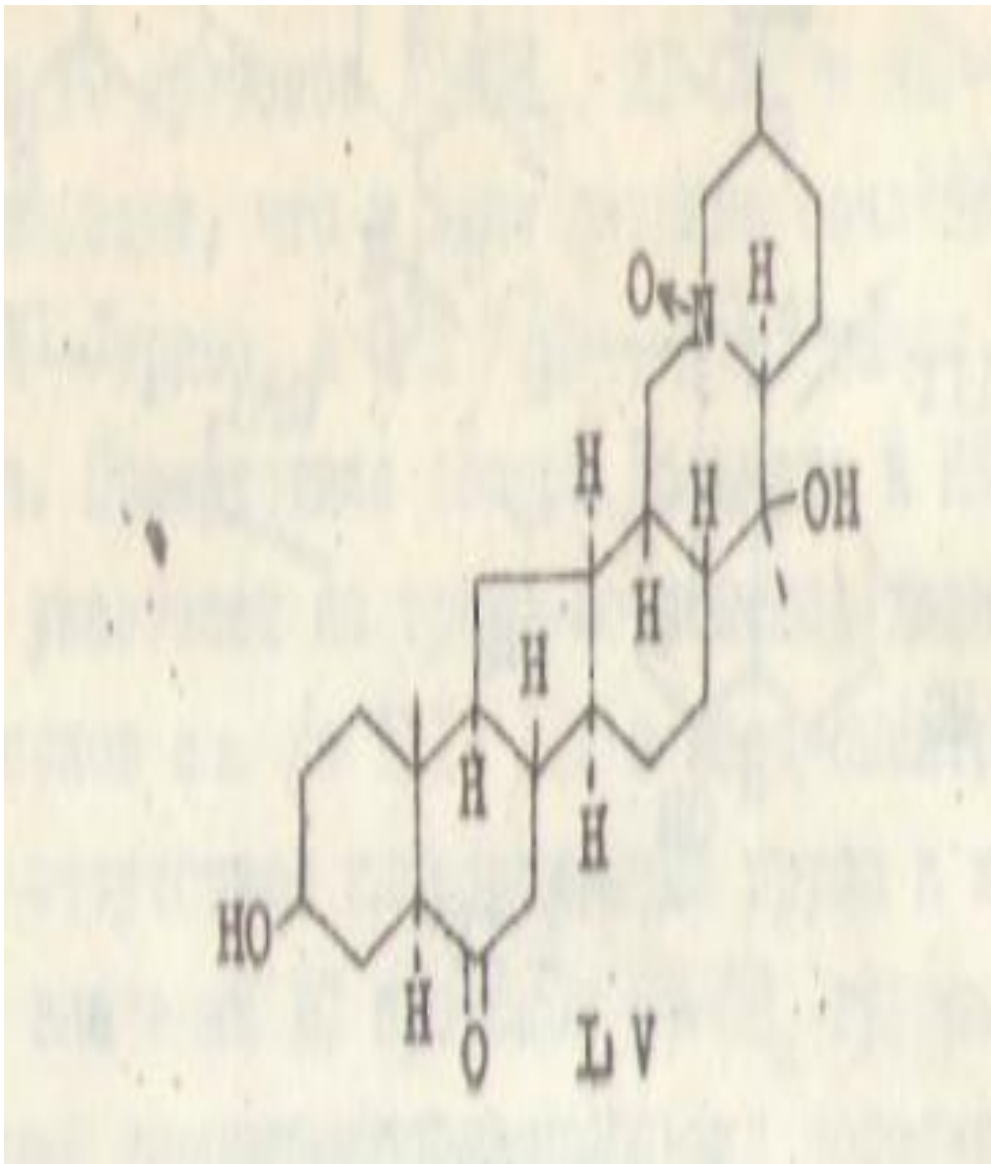
остаются положения C₁₅ или C₁₆. Невозможность получения трикетона эдпетизинина и наличие в масс-спектрах LII - LIV пиков ионов с m/e 111, 112, 164, 179, образующихся по описанной схеме, доказывает, что третья гидроксильная группа находится при C₁₅.

В ЯМР - спектре LIII протоны, геминальные к ацетоксильным группам, резонируют в более слабом поле ($\sigma = 4,73; 5,00$ м.д.). Следовательно, гидроксильные группы при C₃ и C₁₅ α , а при C₆ β -аксиально ориентированы. По значению ХС протонов вторичных метильных групп 21-CH₃ имеет α -экваториальную, а 27-CH₃ β -аксиальную ориентацию. Вышеизложенные данные позволяют предположить для эдпетизинина наиболее вероятное строение и конфигурацию как 3 α – 6 β – 15 α – триокси цеванина (LII).

II.2.4. N- окись империалина

N- окись империалина имеет состав $C_{27}H_{43}NO_4$ (LV). В ИК - спектре основания отмечены полосы поглощения гидроксильной ($3540-3200\text{ см}^{-1}$), карбонильной (1705 см^{-1}), N-окисной ($970, 935, 928\text{ см}^{-1}$) групп. В масс-спектре LV имеются пики ионов, характерные для империалина. В ЯМР - спектре LV отмечаются синглеты при 0,71 (19- CH_3), 1,04 (21- CH_3), дублет при 0,88 м.д. (27- CH_3). Слабая интенсивность молекулярного пика LV, разница на 16 массовых единиц с молекулярным весом империалина, отсутствие полосы Больмана в ИК - спектре LV, хорошая растворимость его в воде позволили предположить, что основание LV является N-окисной формой империалина. Подтверждением этого явилось получение империалина при восстановлении LV цинком в соляной кислоте. Однако LV не идентичен синтетическому N-оксиду империалина (LVI), который можно получить окислением империалина перекисью водорода. Восстановлением LVI получен империалин. В масс-спектре LVI наблюдаются все пики ионов, имеющиеся в спектре LV, но различающиеся по интенсивности. В ЯМР - спектре LVI наблюдаются синглеты 0,71 (19- CH_3) и 1,06 (21- CH_3), дублет при 1,37 м.д. (27- CH_3).

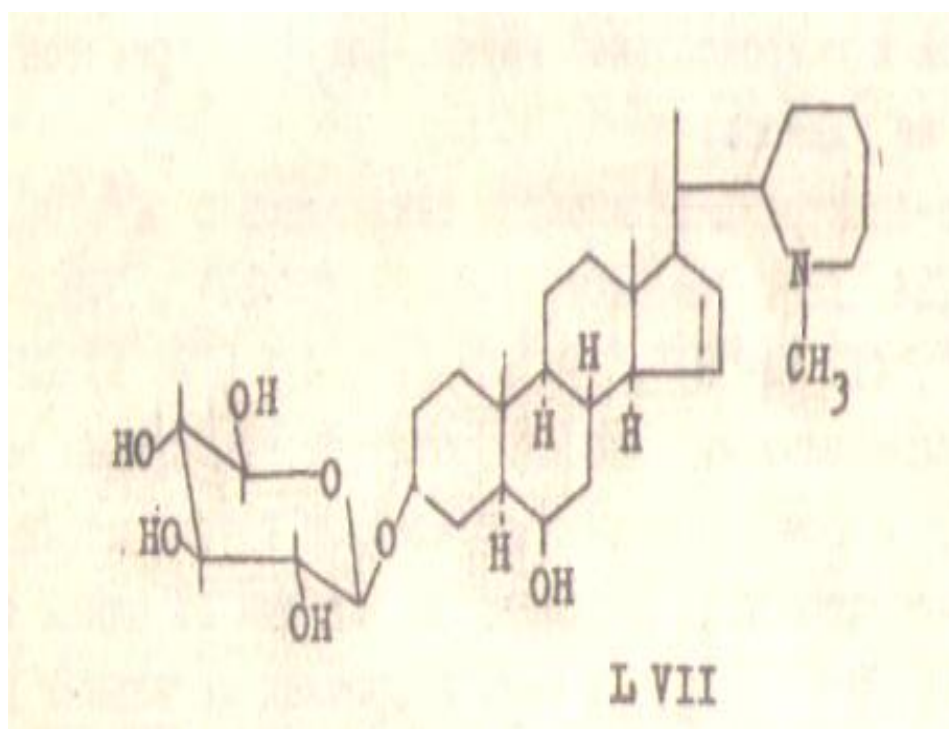
При сравнении ХС протонов 27- CH_3 группы LV с таковым LVI обнаружено смещение сигнала в сильное поле на 49 гц. Такая разница в химсдвиге объясняется, по-видимому, различным сочленением колец E/F в LV и LVI. Таким образом, основание LV представляет собой один из возможных изомеров N-окиси империалина и является первым представителем N-окисей в ряду стероидных алкалоидов.[4]



II.2.5. Эдпетилинин

Эдпетилинин $C_{33}H_{53}NO_6$ гликоалкалоид, в ИК - спектре которого имеются полосы поглощения гидроксильных (3400 см^{-1}), $N-CH_3$ (2770 см^{-1}) групп, двойной связи (1640 см^{-1}) и широкий максимум при $1115-1015\text{ см}^{-1}$, характерный для гликоалкалоидов. При гидролизе эдпетилина получили агликон, идентичный с эдпетилидином и D-ксилозу. Остаток D-ксилозы может находиться в молекуле эдпетилина при C_3 или C_6 . Агликон эдпетилидин с дигитонином даёт труднорастворимый дигитонид, а эдпетилинин не образует дигитонида, что свидетельствует о связанности гидроксила при C_3 в эдпетилидине. Следовательно, остаток D-ксилозы в молекуле LVII находится при C_3 . Результаты сравнения разности молекулярных вращений показали, что в эдпетилидине в соответствии с правилом Кляйна D-ксилоза соединена с гидроксильной группой при C_3 эдпетилидина β -гликозидной связью.[5]

На основании этих данных для эдпетилина можно предложить наиболее вероятное строение и частичную конфигурацию как $3\beta - D$ - ксилопиранозидоэдпетилидина (LVII).



II.2.6. Эдпетизидин и эдпетизидинин.

Эдпетизидин (LVIII) и эдпетизидинин (LIX) имеют состав $C_{27}H_{43}NO_3$ и являются ненасыщенными третичными основаниями. Кислые растворы алкалоидов LVIII, LIX моментально обесцвечивают раствор перманганата калия. В ИК - спектре LVIII и LIX имеются полосы поглощения гидроксильных групп, транс-хинолизидина, двойной связи. Гидрированием эдпетизидина по Адамсу получают дигидроэдпетизидин (LX), в ИК - спектре которого исчезает полоса поглощения двойной связи. Ацетилированием LX получен диацетилдигидроэдпетизидин (LXI), в ИК - спектре которого появляются полосы поглощения сложноэфирного карбонила и присутствует полоса поглощения гидроксильной группы.

В масс-спектре LVIII имеются пики ионов с m/e 98, 111, 112 (100 %), 124, 125, 149, 154, 155, 156, 358, 368, 374, 386, 388, $(M-18)^+$, $(M-15)^+$, 429 (M^+) , характерные для С-нор, D—гомостероидных алкалоидов группы цевина. Масс-спектрометрический распад дагидроэдпетизидина протекает аналогично распаду изодигидроимпериалина.

В ЯМР - спектре LVIII имеются синглеты при 0,97 (19- CH_3), 1,03 (21- CH_3) и дублет при 0,85 м.д. (27- CH_3), а в ЯМР - спектре LXI отмечаются синглеты при 1,00 (19- CH_3), 1,06 (21- CH_3), 1,95 и 1,98 (6H, $OCOCH_3$); дублет при 0,81 (27- CH_3); мультиплеты при 4,73 и 4,94 м.д. (2H, $HC-OCOCH_3$).

Ацетилирование LIX приводит к триацетилэдпетизидинину (LXII). Окислением LIX можно получить дикетон эдпетизидининдион, в ИК - спектре которого имеются полосы поглощения карбонильной и гидроксильной групп.

В масс-спектре LIX имеются пики ионов с m/e 98, 111, 112, 123, 124, 125, 149, 164, 178, 372 $(M-57)^+$, 373 $(M-56)^+$, 400 $(M-29)^+$, 411 $(M-18)^+$, 414 $(M-15)^+$, 429 (100 %) (M^+) . Масс-спектрометрический распад протекает аналогично распаду С-нор, D-гомостероидных алкалоидов группы цевина.

В ЯМР - спектре LIX наблюдаются сигналы от одной третичной при 0,90 (19-CH₃) и двух вторичных метильных групп при 0,87, 0,79 м.д., а в ЯМР - спектре LXII присутствуют синглеты при 0,90 (19-CH₃); 1,95, 1,98, 2,01 (от трёх ацетоксигрупп), дублеты от вторичных метильных групп при 0,86, 0,79 и мультиплеты при 5,07 (2H, HC-OCOCH₃), 4,78 м.д. (1H, HC-OCOCH₃).

На основании вышеизложенных данных эдпетизидин и эдпетизидинин относится к C-нор, D-гомостероидным алкалоидам группы цевина. Эдпетизидин содержит две вторичные и одну третичную, а эдпетизидинин три вторичные гидроксильные группы. В обоих алкалоидах двойная связь является тетразамещенной, так как в ЯМР - спектрах LVIII и LIX отсутствуют сигналы олефиновых протонов.

Сравнение значений ХС протонов 19-CH₃ группы в LXI с таковым диацетилкорсеверилина показывает, что в LXI сочленение колец A/B, B/C - транс, СД - цис, а в LVIII два гидроксила находятся при С₃ и С₆.

В ЯМР - спектре LXI протоны, геминальные ацетоксильным группам, резонируют в более слабом поле (4,73 и 4,94 м.д.) и ориентированы экваториально. Следовательно, ОН - группы в LI при С₃ α -, а при С₆ β - аксиально ориентированы.

В ЯМР - спектре LVIII ХС протонов 19-CH₃ смещен в слабое поле на 0,05 м.д. по сравнению с таковым эдпетизидина (LII). Это указывает, что двойная связь в LVIII находится между С₈ и С₉.

Образование при масс-спектрометрическом распаде LVIII максимального пика иона с m/e 112 и фрагментов с m/e 154, 155, 156, а также наличие сигнала от 21-CH₃ группы в виде синглета в ЯМР - спектрах VIII, LXI показывают, что третичная ОН-группа расположена при С₂₀. По значению ХС протонов вторичной и третичной (при С₂₀) метильных групп 27-CH₃ и 21-CH₃ имеют α -экваториальную ориентацию и кольца Д /Е, вероятно, транс-сочленены.

Сравнение ХС протонов 19-CH₃ группы в ЯМР-спектрах LIX и LXII с таковыми эдпетизидина (LII), триацетилэдпетизидина (LIII),

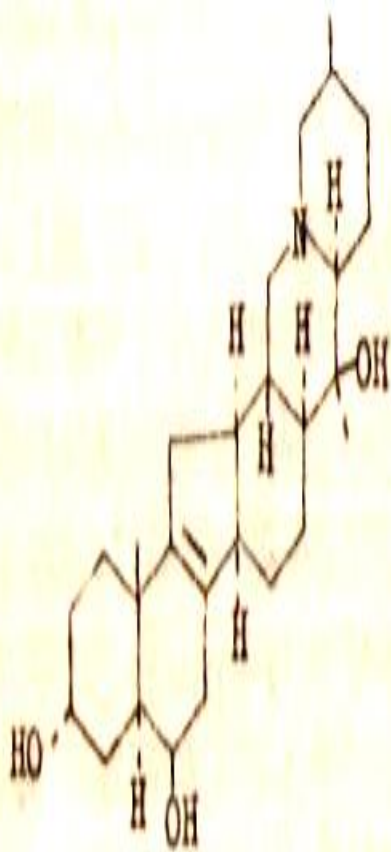
диацетилкорсеверилина показывает, что две OH - группы в эдпетизидинине находятся при C₃, C₆ и одновременно исключается нахождение двойной связи между углеродными атомами C₈-C₉; C₈-C₁₄ и третьей OH - группы при C₁ и C₁₁.

Эдпетизидинин не окисляется йодной кислотой, значит третья OH - группа не может располагаться при C₂, C₄, C₇.

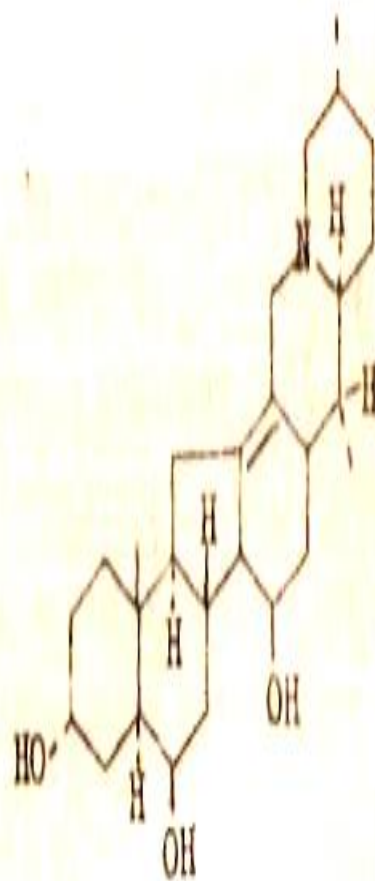
В масс-спектре LIX пики ионов с m/e 111, 112, 164, 178, образующиеся по известной схеме, исключают нахождение OH - группы и двойной связи в кольцах E/F. Для третьей OH - группы остаются положения C₁₅ и C₁₆, а для двойной связи C₁₂-C₁₄ и C₁₂-C₁₃. Невозможность получения трикетона при окислении LIX и наличие в масс-спектре LIX пика иона с m /e 178 показывают, что эта OH - группа находится при C₁₅. Близкое значение ХС протонов 19-CH₃ группы в ЯМР - спектрах эдпетизидинина и эдпетизинина указывает на то, что двойная связь, вероятно, находится при C₁₂ и C₁₃, так как присутствие двойной связи в этих положениях в C-нор, D—гомостероидных алкалоидах не влияет на ХС протонов 19-CH₃ группы.

В ЯМР - спектре LIX протоны, геминальные к ацетоксильным группам также резонируют в более слабом поле (4,78 и 5,07 м.д.). Следовательно, OH - группы при C₃α-, а при C₆β-аксиально ориентированы. По значению ХС протонов вторичных и третичных метальных групп кольца A/B, B/C - транс сочленены, а 21-CH₃ и 27-CH₃ группы имеют α -экваториальную ориентацию.

Таким образом, приведенные данные позволяют предложить для эдпетизидина наиболее вероятное строение и конфигурацию как 3α-, 6β-, 20β-триокси Δ^{ε(9)}-цеванена (LVIII), а для эдпетизидинина 3α-,6β -,15-триокси Δ¹²⁽¹³⁾-цеванена (LIX).



L VIII



L IX

II.3 Стероидные алкалоиды *BuxusSemperverensL.*

Растения рода *BuxusSemperverensL* содержат в своём составе следующие стероидные алкалоиды: псевдоциклобуксин – D, 1 – циклопротобуксин – С, буксалин - С и другие.

II.3.1. Псевдоциклобуксин – D

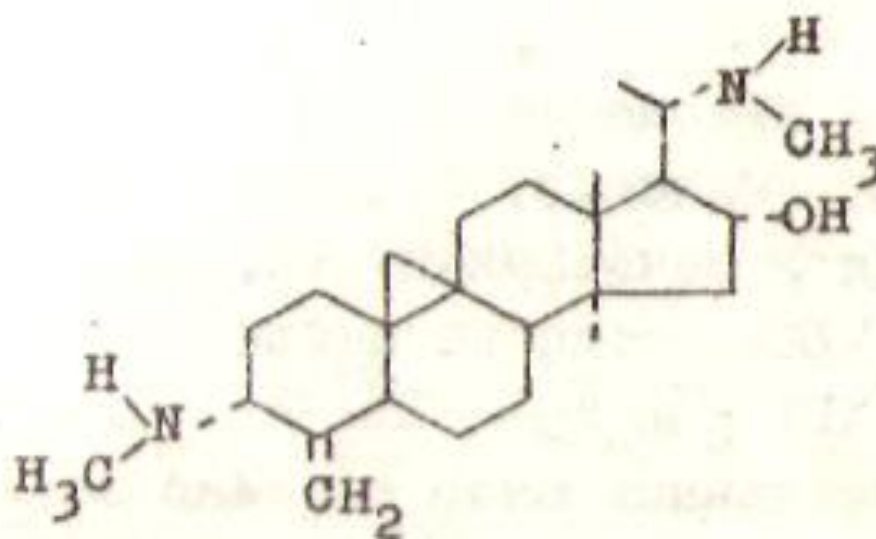
Псевдоциклобуксин – D $C_{25}H_{42}N_2O$ (LXIII) - вторичное основание. ИК - спектр алкалоида близок к ИК - спектру циклобуксина-D (LXIV). ИК - спектр LXIII указывает на присутствие метиленциклопропанового кольца (3048, 1452 cm^{-1}), концевой метиленовой (1648, 910 cm^{-1}), гидроксильной и вторичной амина (3312, 3155 cm^{-1}) групп. Псевдоциклобуксин-D образует N,N'-диметильное (LVI), O,N,N'-триацетильное производные (LXVI).

ЯМР - спектры LXIII, LXIV и их производных также близки. Однако температура плавления триацетатов и величины удельного вращения метилированных продуктов L XIII и LXIV резко отличаются. В масс-спектрах LXIII [m /e (%): 44(100), 58(1), 328(4), 356(10), 357(3), 371(11), 372(3), M⁺ 386(4)] и LXIV [m/e (%): 44(20), 58(100), 328(11), 886(29), 357(9), 371(31), 372(11), M⁺ 386(21)] имеется одинаковый набор пиков, различающихся по интенсивности. Максимальным пиком в LXVIII является пик иона с m/e 44, а в LXIV - с m/e 58. Ион с m/e 44 образуется при разрыве C₂-C₃ и C₃-C₄ - связей и миграции водорода из положения C₁ и показывает наличие 3-метиламиногруппы, а также экзометиленовой группы при C₄ и метиленциклопропанового кольца при C₉-C₁₀, а ион с m /e 58 образуется в результате разрыва C₁₇-C₂₀ связи и определяется фрагментом CH₃ – CH = NH – CH₃, который характерен для 20-метиламиногруппы боковой цепи прегнанового ядра.[17]

Меньшая интенсивность пика иона с m/e 44 в масс-спектре LXIV объясняется наличием в нем 3 β -ориентированной метиламиногруппы.

Разница в интенсивности пиков ионов в LXIII и LXIV, по-видимому, связана с конфигурационным различием асимметрического центра при C₃, то есть в LXIII 3-метиламиногруппа α - ориентирована. Подтверждением этого является тот (факт, что протон, геминальный к метиламиновой группе при C₃ в LXIII, резонирует в более слабом поле (на 9 гц), чем таковой в спектре LXIV. В LXVI протон, геминальный к ацетоксигруппе, резонирует при 4,95 м.д., а в LXIII сигнал этого протона смещается в более сильное поле на 0,98 м.д. Такое смещение сигнала протона при ацетатной группе указывает на то, что гидроксильная группа в LXIII находится в пятичленном кольце при C₁₅ или при C₁₆. Разница ХС протонов 18-CH₃ группы на 12 гц при переходе от LXIII к LXVI и при переходе от LXIV к LXVIII доказывает, что гидроксильная группа в LXXV находится при C₁₆ и имеет α -ориентацию.

Конфигурация других асимметрических центров в LXIII вытекает из данных сравнения значений ХС третичных и вторичных метильных протонов с таковыми LXIV, то есть сильного отличия в значениях ХС в LXIII и LXIV не наблюдается. Таким образом псевдоциклобуксин-D имеет строение LXIII.



LXIII

Химические сдвиги (δ , м.д., J = гц, W = гц)

Вещество:	18-CH ₃	14-CH ₃	21-CH ₃	N-CH ₃	CH-OH, N-Ац, O-Ац, -CH-ОАц M	Конце- вая =CH ₂	CH-NH- -CH ₃
	С	С	Д	С	М	Д	М
L XIII	0,94	1,09	1,05 (7)	2,38 2,44	3,97 (CH-OH)	4,54 4,77	2,85 W = 22
						J I	
L XIV	0,91	1,09	1,02 (6)	2,38 2,43	4,03 (CH-OH)	4,52 4,75	2,76 W = 35
						I	
L XV	0,78	0,92	0,86 (6)	2,20 2,28	4,00 (CH-OH)	4,65 4,90	
				(12H)			
L XV ^ж	0,78	0,92	0,86 (6)	2,20 2,28	3,87 (CH-OH)	4,59 4,90	
				(12H)			
L XVI	1,06	1,21	1,03 (6)	2,74 2,86	2,00 2,09	4,43 4,53	
					(N-Ац) ₂ ; 1,93 (O-Ац)		
L XV ^{жж}	1,03	1,17	1,07 (6)	2,72 2,84	1,96 2,06	4,35 4,50	
					(N-Ац) ₂ ; 1,89 (O-Ац); 4,93 (CH-ОАц)		

II.3.2. – Циклопротобуксин – С

1 – Циклопротобуксин – С $C_{27}H_{48}N_2$ (LXIX) оптически активен, вращает влево, кристаллизуется из этанола. В ИК-спектре проявляются полосы поглощения метиленциклопропанового кольца ($3050, 1460 \text{ см}^{-1}$). В ЯМР - спектре обнаружены сигналы в виде синглетов при 0,91 (6H, CH_3), 0,88 (3H, CH_3), 0,72 (3H, 18- CH_3), 2,38 (3H, N- CH_3), 2,15 [6H, N(CH_3)], дублет при 0,78 м.д. (3H, 2I- CH_3). В масс-спектре имеются основные пики ионов с m/e 70, 71, 72 (100 %), 329, 356, 385, 400 (M^+). Метилирование LXIX по Гессу приводит к N-метильному производному (LXX). В ЯМР - спектре последнего наблюдаются сигналы в виде синглетов при 2,21; 2,11 м.д. [12H, 2N(CH_3)]. При ацетилировании LXIX образуется N-ацетильное производное (LXXI). В ИК – спектре LXXI появляется полоса поглощения при 1650 см^{-1} (N- $COCH_3$). Бензоилированием LXIX хлористым бензоилом в пиридине получено N-бензоильное производное (LXXII), в ИК - спектре которого наблюдается характерная полоса поглощения при 1630 см^{-1} (N- COC_6H_5).

Таким образом, из результатов химических превращений 1 – циклопротобуксина - С и данных ИК -, ЯМР -, масс-спектров следует, что 1-циклопротобуксин-С относится к группе циклопротобуксина и содержит четыре третичных карбометильных, одну вторичную карбометильную, NH- CH_3 и N(CH_3)₂ группы.

В масс-спектре 1-циклопротобуксина-С максимальный пик иона с m /e 72 указывает на то, что в прегнановом ядре при C_{20} находится N(CH_3)₂ группа и, по всей вероятности, NH- CH_3 группа в положении C_3 . [18]

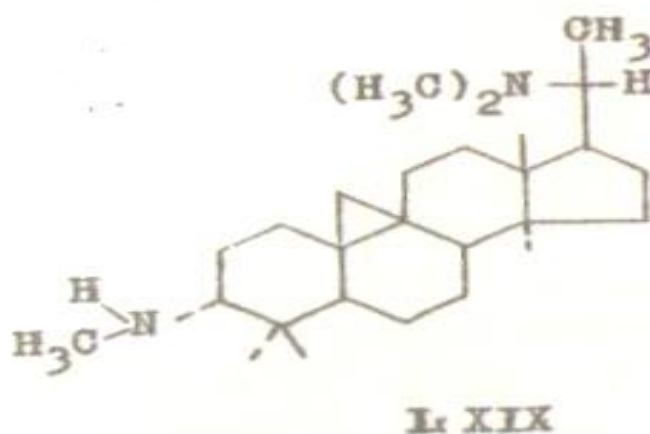
Состав 1 -циклопротобуксина-С и его производных хорошо согласуется с таковыми известного алкалоида цаклопротобуксина-С (LXXIII), отличие наблюдается в знаке удельного вращения в LXIX $[\alpha]_D - 62^\circ$, а в LXXIII $[\alpha]_D + 80^\circ$. На основании этих данных было сделано заключение, что LXIX является левовращающей формой - LXXIII. Однако сравнение LXIX с истинным

образцом LXXIII показало разность в их физико-химических свойствах. Следовательно, 1-циклопротобуксин-С не является антиподом LXXIII.

Масс - спектрометрический распад LXIX протекает аналогично распаду LXXIII, но отличается по интенсивности пиков ионов. При сопоставлении химических сдвигов протонов вторичных и третичных метильных групп LXIX и LXXIII наблюдается смещение сигнала протонов от 18-CH₃ группы в ЯМР - спектре 1-циклопротобуксина-С в слабое поле на 4 гц. По-видимому, такое смещение связано с конфигурационным отличием асимметрического центра при C₂₀ и в 1-циклопротобуксине-С N(CH₃)₂ группа при C₂₀ имеет α - ориентацию.

Изучение скорости реакции омыления буксалина-С и N-ацетильного производного LXIX показало, что буксалин-С легко гидролизуется, а N-ацетильное и N-бензольное производные 1-циклопротобуксина-С не подвергаются кислотному и щелочному гидролизу в различных условиях реакции из-за стерической затрудненности. Такая затрудненность омыления наблюдается тогда, когда при C₃N-ацетильная группа имеет α - аксиальную ориентацию. Алкалоиды с 3 β - N - ацетильной группой легко подвергаются кислотному гидролизу (балеабуксидин). Следовательно, в 1-циклопротобуксине- NH-CH₃ группа при C₃ имеет α - аксиальную ориентацию.

На основании вышеизложенных данных 1-циклопротобуксин-С является стереоизомером циклопротобуксина-С и имеет строение LXIX.



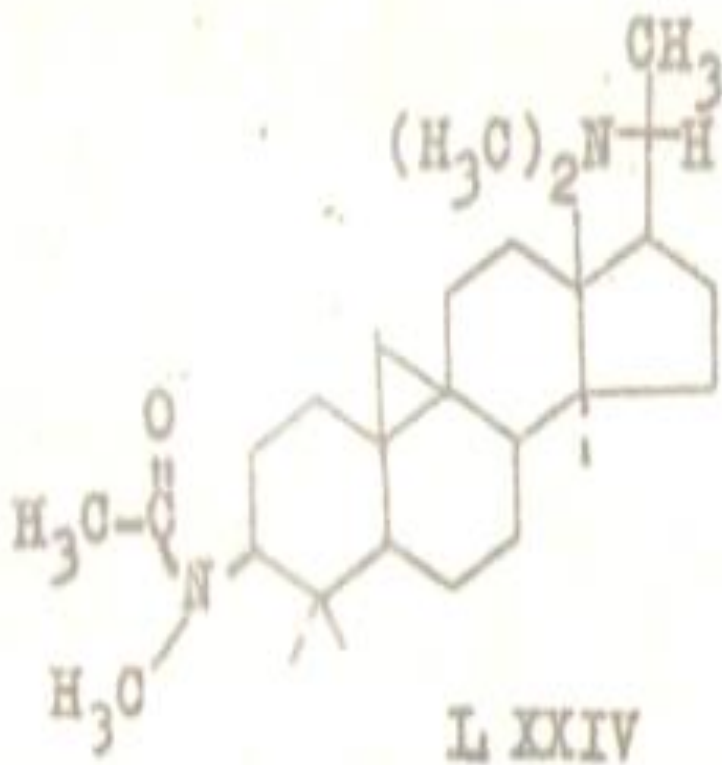
II.3.3. Буксалин – С.

Буксалин – С $C_{29}H_{50}N_2O$ (LXXIV) - третичное основание. В ИК - спектре алкалоида имеются полосы поглощения при 3050, 1460 cm^{-1} (метиленциклопропанового кольца), 1645 cm^{-1} (N-CO-). В ЯМР - спектре LXXIV отмечены синглеты от четырех третичных карбометильных групп. при 1,21 (6H, CH_3), 0,87 (3H, CH_3); 0,78 (3H, 18- CH_3); 2,07(N-CO- CH_3); 2,21 [$N(CH_3)_2$]; 2,85 ($CH_3-N-CO-CH_3$) и дублет от вторичной метильной группы при (0,78 м.д. $j = 6$ гц). В масс-спектре LXXIV имеются основные пики ионов с m/e 44, 38, 70, 71, 72(100%), 84, 85, 427, 442 (M^+). При кислотном гидролизе LXXIV можно получить основание состава $C_{27}H_{48}N_2$ (LXXV) и уксусную кислоту. В ЯМР - спектре LXXV отсутствует сигнал от протонов (N-CO- CH_3) и появляется сигнал в виде синглета при 2,38 м.д. (3H, NH- CH_3). Сигнал от двух третичных метильных групп значительно смещается в сильное поле и находится при 0,92 (6H, CH_3) а двух остальных - при 0,89, (3H- CH_3), 0,72 (3H, CH_3), дублет при 0,78 (3H, CH_3 ; $j = 6$ гц), $N(CH_3)_2$ группы при 2,13 м.д. Следовательно, буксалин-С является N-ацетильным производным алкалоида LXXV. При ацетилировании основания LXXV получается буксалин-С. Алкалоид LXXV образует N-метильное (LXXVI) и N-бензоильное производные (LXXVII). Масс-спектрометрический распад основания LXXV протекает аналогично распаду циклопротобуксина-С (LXXIII), но отличается от LXXIII интенсивностью пиков ионов. В LXXIII я LXXV максимальным пиком является пик иона с m/e 72, который в LXXIII и LXXV возникает в результате разрыва связи $C_{17}-C_{20}$ и подтверждает присутствие диметиламино – группы в положении C_{20} в прегиановом ядре. Ион с m/e 44 образуется разрывом связи C_2-C_3 и C_3-C_4 и доказывает наличие ($NHCH_3$) при C_3 .

Физико-химические константы алкалоида буксалина-С близки к константам ацетилированного продукта циклопротобуксина-С. Однако резкое отличие наблюдается в величинах удельного вращения оснований

LXIII и LXXV, а также их продуктов метилирования. Бензоильное производное LXXV резко отличается по температуре плавления, знаку и величине удельного вращения от бензоильного производного LXXIII.

Проба смещения продукта гидролиза буксалина-С LXXV с LXXIII дает депрессию температуры плавления. При сравнении значений химических сдвигов протонов третичных и вторичных метильных групп с таковыми LXXIII наблюдается смещение значения химического сдвига C-18 метильных протонов ЯМР - спектре алкалоида LXXV в слабое поле на 3 гц. Отсюда можно заключить, что алкалоид LXXV отличается от LXXIII конфигурацией C₂₀ асимметрического центра, а N(CH₃)₂ - группа в буксалине-С и основании L XXV имеют 20β -конфигурацию. Таким образом, буксалин-С имеет строение LXXIV.



Выводы

1. Изучая состав алкалоидов и их количество в разных частях растения посредством научных работ отечественных учёных было ещё раз подтверждена, выявленная ранее закономерность о том, что каждый орган растения в зависимости от места произрастания и периода вегетации может содержать качественно и количественно разные алкалоиды.
2. Были изучены и обобщены физические и химические свойства, строение, классификация соединений класса стероидных алкалоидов.
3. Были изучены и обобщены сведения о других компонентах, входящих в состав растений. Таких как дубильные вещества, гликозиды и другие.
4. Были изучены работы отечественных учёных в данной области обобщены сведения, полученные из вышеуказанных источников.
5. Было отмечено разнообразие структурных модификаций стероидных алкалоидов.

Список использованной литературы.

1. И.А.Каримов. Юксак маънавият – энгилмас куч. Тошкент, Маънавият, 2008, 176б.
2. И.А.Каримов.Узбекистон мустакилликка эришиш остонасида. Тошкент, Узбекистон, 2012,440б.
3. Х.Г.Пулатова, С.Абдижаббарова, З.Ф.Исмаилов, С.Ю.Юнусов, Химия природ, соедин., 59 (1968).
4. С.Абдижаббарова, З.Ф.Исмаилов, С.Ю.Юнуоов, Химия природ, соедин., 330(1968).
5. С.Абдижаббарова, З.Ф.Исмаилов, С.Ю.Юнусов, Химия природ,соедин., 279(1970).
6. Орехов А.П. Химия алкалоидов. М.: АНСССР, 1955, с. >00-707.
7. ФизерЛ., Фризер М. Стероиды. М.: Мир, 1964, с. 872-918.
8. Хашимов А.М., ШакировР.,ЮнусовС.Ю.
Исследованиеалкалоидовнадземнойчасти *Veratrumlobelianum*.
Строение вералозинина. Химия природ, соедин., 1971, № 6, с. 779-784.
9. Шакиров Р., Нуриддинов Р.Н., Юнусов С.Д. Алкалоиды *Petitia meduardi*. Химияприрод, соедин., 1965, № 6, с. 384-392.
10. Нуриддинов Р.Н., Юнусов С.Ю. Конфигурации империалина и вертицина. Химия природ, соедин., 1968, № 4, с. 260-261.
11. Нуриддинов Р.Н., Юнусов С.Ю. Установление конфигурации гидроксильных групп в стероидных алкалоидах. Химия природ, соедин., 1968, № 6, с. 334-335.
12. Нуриддинов Р.Н., Саидходжаев А.И., Ягудаев М.Р., Юнусов С.Ю.
Ядерные магнитные резонансные спектры Н, с-нор, D-гомо-стероидов.
Химияприрод, соедин., 1968, № 6, с. 333-334.
- 13.Нуриддинов Р.Н., Шакиров Р., Юнусов С.Ю. Масс-спектро-
летрическое установление строения империалина, эдуардина и эдпе-
рилидина. Химия природ, соедин., 1967, № 5, с. 316-324.

14. Самиков К. Исследование алкалоидов *Veratrumlobe-Lianum*. Строение и конфигурация герминалина, вералодина и вера-лодизина. Дис. канд. хим. наук. - Ташкент, 1973. - 124 с.
- 15.. Хашимов А.М. Исследование алкалоидов надземной части *Veratrum lobelianum*. Строение и конфигурация вералозидина, ве-ралозина и вералозинина. Дис. канд. хим. наук. - Ташкент, 1972, - 91 с.
16. Самиков К., Шакиров Р., Убайдуллаев К., Юнусов С.Ю.
Строение вералозидина. Химия природ, соедин., 1975, № 2, с. 183-188.
17. Убайдуллаев К.А., Шакиров Р., Юнусов С.Ю. Алкалоиды *Veratrum lobelianum*. Химия природ, соедин., 1974, № 5, с. 678-679.
18. Шакиров Р., Юнусов С.Ю. Алкалоиды *Veratrum lobelianum*. Химия природ, соедин., 1971, № 6, с. 852-853.
19. Набиев А., Шакиров Р., Юнусов С.Ю. Алкалоиды *Petilium eduardi*. N - Окись импералина. Химия природ, соедин., 1976, № 5j 3. 676-677.
20. Шакиров Р., Набиев А., Юнусов С.Ю. Строение эдпетизидинина. Химия природ, соедин., 1979, № 4, с. 584-585.