

24.239
А-49

Р. В. АЛИКУЛОВ

ГЕМОПРОАПОРФИНОВЫЕ
АЛКАЛОИДЫ РАСТЕНИЙ
РОДА *COLCHICUM* L.



24.239
А-119

МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО
СПЕЦИАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

ТЕРМЕЗСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

Р.В. АЛИКУЛОВ

**ГОМОПРОАПОРФИНОВЫЕ
АЛКАЛОИДЫ РАСТЕНИЙ
РОДА COLCHICUM L.**

Ташкент
“Университет”
2019

Аликулов Р.В. Гомоиропорфиновые алкалоиды растений рода *Colchicum* L. Монография. –Т.: “Университет”, 2019. 136 с.

УДК 547.94

ББК 24.239

В монографии все известные алкалоиды гомоиропорфиновых ряда систематизированы по типу. Для каждого типа соединений даны характеристика и обобщение. Приведены структура, способы получения, физические и химические свойства индивидуальных соединений, а также, их форма и количества распространение в растениях. В книге обобщены результаты исследования алкалоидов растения *Colchicum* L. Целью исследования было выделение индивидуальных действующих веществ в чистом виде, доказательства строения и установление зависимости спектральных свойств от структуры.

Монография предназначена для бакалавров, магистров по специальности химии и научных сотрудников, работающих в области химии алкалоидов.

Монография подготовлено по итогам исследований по проекту № Ф-7-29 “Алкалоидов растений *Colchicum* L. произрастающий в Центральных Азии и их исследование” (2012-2016 гг.).

Ответственный редактор:

доктор химических наук, профессор Тураев Х.Х.

рецензенты:

доктор химических наук, профессор Зайнутдинов У.Н.
кандидат химических наук, доцент НУУз Маулянов С.А.

Монография рекомендована к печати решением совета Термезского государственного университета (протокол № 11 от 25.06.2019 г.).

ISBN 978-9943-5602-3-9

© Издательство “Университет”, Ташкент, 2019г.

Посвящается светлой памяти
профессора М.К. Юсупова

ВВЕДЕНИЕ

Растения, содержащие алкалоиды, использовались человеком с древнейших времён как в лечебных, так и в рекреационных целях. Так, в Месопотамии лекарственные растения были известны уже за 2000 лет до н. э. В «Одиссее» Гомера упоминается подаренное Елене египетской царицей снадобье, дарящее «забвенье бедствий». Считается, что речь шла о средстве, содержавшем опиум. В I—III веках до н. э. в Китае была написана «Книга домашних растений», в которой упоминалось медицинское использование эфедры и опийного мака. Листья коки использовались индейцами Южной Америки также с древних времён. Экстракты растений, содержащие ядовитые алкалоиды, такие как аконитин и тубокурарин, использовались в древности для изготовления отравленных стрел.

Наиболее примечательными свойствами биологических систем живых организмов, так и растений, являются их исключительная сложность и высокий уровень организации. Органические соединения, входящие в их состав, крайне разнообразны и каждое из них выполняет строго определенную функцию. Поэтому выявление в организме отдельных групп соединений и изучение их функциональной роли представляют одну из важнейших проблем биоорганической химии.

Изучение алкалоидов началось в XIX веке. В 1804 году немецкий аптекарь Фридрих Сертюрнер выделил из опиума «снотворный принцип» (лат. *principium somniferum*), который он назвал «морфием» в честь Морфея, древнегреческого бога сновидений (современное название «морфин» принадлежит французскому физику Гей-Люссаку). Значительный вклад в химию алкалоидов на заре её развития внесли французские исследователи Пьер Пельтье и Жозеф Каванту, открывшие, в частности, хинин (1820) и стрихнин (1818). Также в течение нескольких последующих десятилетий были выделены ксантин (1817), атропин (1819), кофеин (1820), кониин (1827), никотин (1828), колхицин (1833), спартеин (1851), кокаин (1860) и другие алкалоиды. Полный

ГЕРДУ.АР.
№ 406200

синтез алкалоида впервые осуществлён в 1886 г. для кониина немецким химиком Альбертом Ладенбургом путём взаимодействия метилпиридина с ацетальдегидом и восстановления получившегося 2-пропенилпиридина с помощью натрия.¹

Появление в XX веке спектроскопии и хроматографии послужило толчком к ускоренному развитию химии алкалоидов. По состоянию на 2008 год известно более 12000 алкалоидов.

Алкалоиды (от позднелатинского *alcali*-щёлочь и греческого *eidos*-вид), азотсодержащие органические основания природного (преимущественно растительного) происхождения. Помимо С, Н и N молекулы, алкалоиды могут содержать атомы S, реже-Sl или Вг. Обычно алкалоидам присваивают тривиальные названия, используя видовые или родовые названия алкалоидоносцев с прибавлением суффикса "ин", напр. атропин (выделен из растения *Atropa belladonna*), стрихнин (выделен из *Strychnos nux Vomica*).

Наиболее принятая классификация алкалоидов основана на строении углеродно-азотного скелета молекулы (например, изохинолиновые, пиридиновые, пуриновые, хиназолиновые, хинолиновые алкалоиды). Алкалоиды классифицируют также по филогенетическому признаку, объединяя в одну группу все соединения, выделенные из растений одного рода (например, дафнифиллума, ипекакуаны, ликоподиума). Иногда алкалоиды систематизируют по их биогенетическим предшественникам, различая группы алкалоидов, в биосинтезе которых участвуют торнитин и пролин, лизин, фенилаланин, триптофан, антраниловая кислота и гистидин. Однако такая классификация часто не позволяет однозначно отнести тот или иной алкалоид, особенно сложной структуры, к определенной группе.

Содержание их в растениях невелико (0,001-2%), однако известны уникальные растения, в которых оно достигает 10-18% (напр., хинное дерево, листья табака, трахелантус). Часто алкалоиды локализируются лишь в определенных органах растения, например в листьях, семенах, клубнях, корнях, коре. Химическая структура и содержание алкалоидов в растении обычно сильно зависят от периода вегетации растения и места его произрастания.

1

<https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BB%D0%BA%D0%B0%D0%BB%D0%BE%D0%B8%D0%B4%D1%8B> - cite_note-B5E:koniin-21.

Многие алкалоиды, особенно сложного строения (например, морфин, хинин), специфичны для растений определенных родов и даже семейств, что широко используется для установления их филогенетического родства. Большинство алкалоидов гетероциклические соединения. В растениях они существуют обычно в виде солей органических кислот.

Алкалоиды экстрагируют (обычно с помощью CHCl_3 или $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$) из предварительно смоченного щелочными агентами (NH_4OH , Na_2CO_3 и др.) растительного сырья либо непосредственно из этого сырья водным раствором кислоты или спиртом, например метанолом, этанолом.

Структурное многообразие и относительная доступность алкалоидов позволяют широко использовать их в качестве модельных соединений при изучении взаимосвязи структуры с физиологической активностью или физико-химическими свойствами. Некоторые алкалоиды-сильные яды (например, стрихнин, тубокурарин). Многие алкалоиды обладают специфическим, зачастую уникальным физиологическим действием и используются в медицине (например, атропин, кодеин, кофеин, папаверин, эфедрин).

Алкалоиды, являющиеся относительно низкомолекулярными соединениями среди азотсодержащих веществ растительного происхождения, привлекают в этом отношении особое внимание исследователей. Они обладают в зависимости от продуцента разнообразной структурой и представляют большой интерес для исследования. Помимо этого, алкалоиды оказывают специфическое физиологическое воздействие на живой организм, с чем связано их широкое практическое применение в качестве лекарственных препаратов. В связи с этим выделение и изучение новых представителей этого класса соединений, особенностей их строения, химических превращений, биогенеза и метаболизма в неотрывной связи с биологической функцией, изыскание путей применения в медицине и народном хозяйстве представляют актуальную проблему современной науки.

В проблемной лаборатории химии природных соединений химического факультета Национального университета Узбекистана под руководством академика А.С. Садыкова проводились широкие исследования богатой дикорастущей флоры Средней Азии и ряда других районов стран СНГ на содержание различных физиологически активных соединений, в том числе алкалоидов.

Выделено и установлено строение большого количества новых соединений, изучены химия, стереохимия и биогенез отдельных групп алкалоидов, установлены закономерности, связанные с их строением, конформационным состоянием и реакционной способностью. Выделенные соединения и их производные подвергнуты широкому фармакологическим испытаниям, и выявлен ряд соединений с практически полезными свойствами (анабазин, афиллин, анабазаин, пахикарпин, гомолупин и др.). Анабазин гидрохлорид как эффективное средство для лечения хронического никотинизма внедрен в медицинскую практику.

В настоящей работе обобщены результаты исследований, относящиеся к области колхицинсодержащей флоры. Колхицин – главный алкалоид большинства видов растений подсемейства *Wurmbaeoideae* (сем. *Liliaceae*), имеющий своеобразное строение с семичленным трополоновым кольцом, обладает сильными антимитотическими свойствами. Благодаря этому колхицин и его некоторые трополоновые спутники нашли применение в биологии, сельском хозяйстве (полиплоидия) и медицине (химиотерапия рака).

Содержание сильных физиологически активных соединений и слабая изученность колхицинсодержащих растений родов *Colchicum* L. (безвременник) и *Merendera* Ramond. (мерендера), широко распространенных в Средней Азии и на Кавказе, побудили нас заняться их систематическим исследованием. Целью его являлась выделение алкалоидов из отдельных видов растений и изучение их структурных особенностей в зависимости от продуцента, биогенетических взаимосвязей и выявление соединений с полезным фармакологическим действием. Основной задачей работы являлась разработка методов выделения алкалоидов, установление их строения и конфигурации, изучение химических превращений, взаимопереходов, биогенеза, динамика содержания в растениях и фармакологические свойства.

Углубленным изучением состава суммы алкалоидов выявлена специфичность его отдельных видов растений. Впервые выделены из видов безвременников гомоморфинандиеновые, гомопроапорфиновые основания и алкалоиды ряда аллоколхицина. Причем, ряд соединений отличается от ранее известных структурных типов иным характером расположения заместителей в основном скелете, модификацией диенового кольца, конфигурацией или же углеродным скелетом. Особенное внимание среди этих соединений заслуживают гомопроапорфиновые

основания со спироциклогексаноловым кольцом, содержащие циклическую ацетальную или полуацетальную группировку, обычно не встречающуюся в алкалоидах.

Широко изучались химические превращения и взаимопереходы, специфичные для различных структурных групп соединений, разработаны их хроматографические и спектральные методы анализа. Исследована динамика качественного и количественного содержания алкалоидов в растениях в зависимости от их вида, органа и места произрастания. В мерендера радде исследован биосинтез алкалоидов, на основании полученных данных и алкалоидного спектра растений предложена наиболее вероятная биогенетическая схема их в безвременниках.

Впервые изучена фармакология изохинолиновых оснований безвременников – кессельрингина и лутеидина. Внедрены в производство новый способ получения колхамина и метод его контроля.

Глава 1. Краткий обзор литературы

1.1. Гомопрорпорфиновые основания

Название это предложено данной группе алкалоидов как биогенетическим предшественникам гомоапорфинов. По строению они близки к прорпорфиновым основаниям, которые открыты несколько раньше и относительно лучше исследованы [1,2,3].

Строение первых представителей гомопрорпорфиновых оснований-крейзигина, дигидрокрейзигина и бульбокодина было предложено на основании изучения спектральных данных и биогенетических схем алкалоидов безвременников, путем корреляции с прорпорфиновыми алкалоидами.

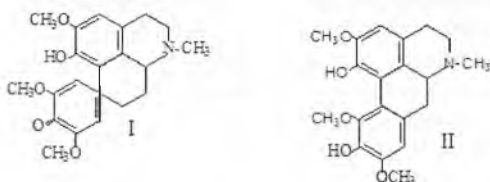
Большинство гомопрорпорфиновых оснований выделено из безвременников Средней Азии. Они изучены современными спектральными методами и химическими превращениями. Для основного количества их установлено строение (кроме алкалоидов G-2, OGG-3 и регелидина) [4].

Гомопрорпорфины растительного происхождения приведены в табл.1.

Кроме того, имеется несколько синтетических диеноновых соединений, отдельные превращения которых будут затронуты при рассмотрении химических свойств данной группы веществ.

Гомопрорпорфиновые основания по строению кольца D можно подразделить на спироциклогексадиеновые, спироциклогексеновые и спироциклогексаноловые соединения. И в зависимости от строения этого кольца они могут претерпевать специфичные для них превращения.

Соединения со спироциклогексадиеновым кольцом, подобно морфинандиенонам и прорпорфинам [25, 26], способны к реакциям диенон-фенольной перегруппировки. При этом они превращаются в гомоапорфины. Баттерсби и сотр. [27] действием конц.серной кислоты на синтетический 1-окси-2,10,12-триметоксигомопрорпорфин (I) получили 1,11-диокси-2,10,12-триметоксигомоапорфин (II):



Физико-химические константы гомопрояорфиновых алкалоидов растительного происхождения

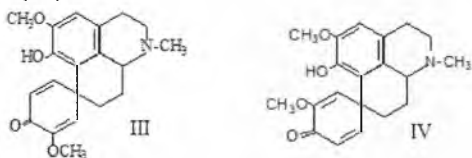
| № | Алкалоид | Обозначение | Брутто формула | Т.пл., °С | $[\alpha]_D^{20}$ (CHCl ₃) | Год выделения | Продукт основания |
|---|-----------------|-------------|--|-----------|---|---------------|-----------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| 1 | Основание G-2 | G-2 | C ₁₉ H ₂₅ O ₄ N | 228-230 | -110 (CH ₃ OH) | 1957 | Glorisa superba [5] |
| 2 | Кессельрин-гин | K-1 | C ₁₉ H ₂₅ O ₄ N | 194-196 | +93 | 1961 | Colchicum kesselringii [6] |
| 3 | Лутеин | L-1 | C ₁₉ H ₂₅ O ₄ N | 227-229 | +93 | 1962 | Colchicum luteum [7] |
| 4 | Лутеидин | L-1 | C ₁₉ H ₂₅ O ₄ N | 230-232 | -90 | 1962 | Colchicum luteum [8] |
| 5 | Основание OGG-3 | OGG-3 | - | 228-230 | +11(хл.+С H ₃ OH) | 1962 | Ornithoglossum glaucum [9] |
| 6 | Бульбокодин | - | C ₁₉ H ₂₃ O ₃ N | 220-222 | +111 | 1962 | Bulbocodium vernum [9] |
| 7 | Регеламин | K-5 | C ₁₉ H ₂₅ O ₄ N | 224-226 | +33 | 1963 | Colchicum kesselringii [10] |
| 8 | Регелидин | K-7 | C ₂₀ H ₂₇ O ₄ N | 144-146 | +58 | 1963 | Colchicum kesselringii [11] |

| | | | | | | | |
|----|-------------------------|---------------|--------------------|----------------------|----------------------|------|---------------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| 9 | Йолантамин | К-8, М J-1 | $C_{19}H_{23}O_3N$ | 215-216 | +112 | 1963 | Colchicum kessselringii [12] |
| 10 | Кессельридин | К-10 | $C_{18}H_{23}O_4N$ | 232-234 | -50 (C_5H_5N) | 1963 | Colchicum kessselringii [10] |
| 11 | Лутецин | L-3 | $C_{20}H_{27}O_4N$ | 210-211 (аце-рат) | +112 | 1963 | Colchicum luteum [11] |
| 12 | Крейзигинон | - | $C_{20}H_{25}O_4N$ | 194 | - | 1967 | Kreysigia multiflora [13] |
| 13 | Дигидрокрей- зигинон | - | $C_{20}H_{27}O_4N$ | 217-222 | - | 1967 | Kreysigia multiflora [13] |
| 14 | Ретелин | К-15 | $C_{20}H_{27}O_4N$ | 198-200 | +93 (CH_3OH) | 1972 | Colchicum kessselringii [11] |
| 15 | Крокифлю- ринон | К-16 | $C_{20}H_{25}O_3N$ | 246-248 | - | 1973 | Colchicum kessselringii [14] |
| 16 | Тригамин | МТ-1 | $C_{19}H_{27}O_3N$ | 169-170 | -7 | 1975 | Merendera trigina [15] |
| 17 | Йолантимин | К-17 | $C_{18}H_{23}O_4N$ | 272-273 | +98 | 1976 | Merendera jolantae [15] |
| 18 | Йолантин | К-18 | $C_{20}H_{27}O_4N$ | 269-270 | - | 1976 | Merendera jolantae [17] |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|----|--------------------------|---|-------------------------|---------|-----|---|--------------------------------|
| 19 | Регеколхин | | $C_{19}H_{25}O_4N$ | 230-231 | +36 | | Colchicum kesselringii [18] |
| 20 | Крокиамин | | $C_{22}H_{33}O_4N^+J^-$ | 229-230 | +29 | | Colchicum kesselringii [19] |
| 21 | 12-деметил- лутеин | | $C_{18}H_{23}O_4N$ | 177-178 | | | Colchicum kesselringii [20] |
| 22 | 12-деметил- регеколин | | $C_{18}H_{14}O_4N$ | 312-314 | | | Colchicum kesselringii [21] |
| 23 | 12-деметил- регелинон | | $C_{18}H_{16}O_5N$ | 316-317 | | | Colchicum kesselringii [22] |
| 24 | Лутергин | | $C_{19}H_{21}O_4N$ | 234-236 | | | Colchicum luteum [23] |
| 25 | Лутергинин | | $C_{19}H_{21}O_4N$ | 226-228 | | | Colchicum luteum [24] |

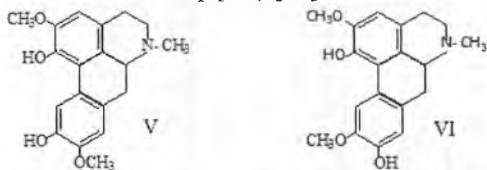
Каметани и сотр. [28], изучая условия данной реакции, установили, что наилучший выход гомоапорфина при этой реакции можно достичь обработкой гомопроапорфина 50%-серной кислотой при 20°C в течение 100 дней в токе азота. Им удалось получить соединение II из I почти с количественным выходом.

Диеноновое кольцо в гомопроапорфинах не находится под прямым углом к бензольному. Поэтому метоксильные группы при C₁₀- и C₁₂-находятся в разном окружении, что отражается в их химических сдвигах в ПМР-спектре. Вследствие этого, при наличии метоксильной группы в диеноновом кольце в α-положении к карбонильной могут быть два изомерных соединения: например 1-окси-2,10-диметоксигомопроапорфин (III) и 1-окси-2,12-диметоксигомопроапорфин (IV):



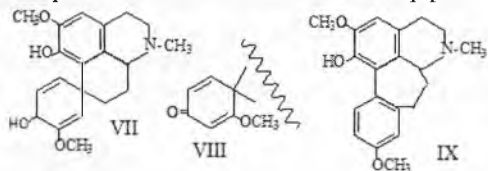
Эти диеноны (I, II) были синтезированы Каметани, Баттерсби и их сотр. [13, 29, 30] из одного и того же фенолэтилизохинолинового соединения, охарактеризованы физическими константами и спектральными данными. Они различаются, в основном, по температурам плавления, химическими сдвигами олефиновых протонов и метоксильных групп в ПМР-спектре. Метоксигруппы имеют сигналы в III при 3,60 м.д., в IV-3,55 м.д. и в I-3,63 и 3,51 м.д.

При диенон-фенольной перегруппировке III и IV получены разные гомоапорфины: первое из них превращается в V (1,11-диокси-2,10-диметоксигомоапорфин [29, 31], второе в VI (1,10-диокси-2,11-диметоксигомоапорфин) [31] :

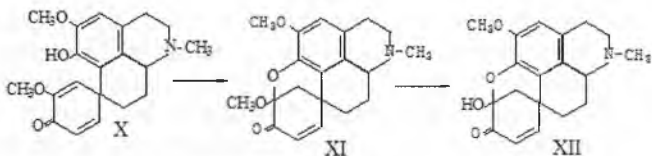


Каметани и сотр. удалось осуществить, в одинаковых условиях, диенон-фенольную перегруппировку 1-окси-2,10-диметоксигомопроапорфина (I)

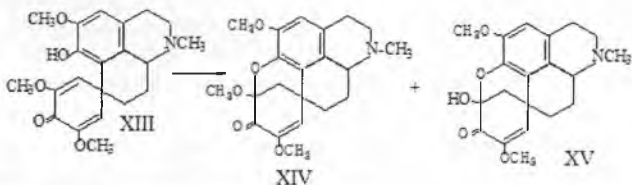
Известна также диенол-бензольная перегруппировка гомопропорфинов, катализируемая минеральными кислотами. Каметани и сотр. [29, 31] обрабатывая диенол III хлористым водородом в растворе метанола выделили гомопорфин IX:



Кроме того, эти авторы [32, 33, 34], изучая реакцию диенол-фенольной перегруппировки в ледяной уксусной кислоте в присутствии конц.соляной кислоты, установили, что при этом может произойти также ацетализация гомопропорфина. Обрабатывая 1-окси-2,12-диметоксигомопропорфин (\pm)-крейзигинон (IV) смесью указанных кислот при 10⁰С в течение 80 часов в токе азота, они выделили гомопорфин VI, ацеталь XI и полуацеталь XII:



Из гомопропорфина I при тех же условиях образовались соединения II, XIV (выход 39%) и XV (выход 24%) [31, 32]:



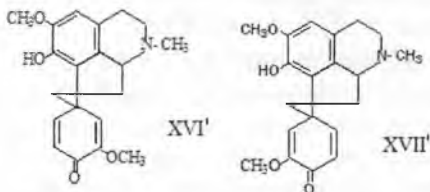
Гидролиз ацетала (XIV) приводит к полуацеталю XV.

Авторами [32]высказано мнение, что ацетализация гомопропорфинов может быть обусловлена прямым протонированием в β -положении енольно-эфирной части диенона с последующей атакой смежного фенольного кислорода.

Необходимым условием реакции ацетализации диенона является присутствие при двойной связи метоксильной группы, и

эта реакция идет лишь при наличии олефиновой двойной связи в С₁₂-С₁₃-положении [31].

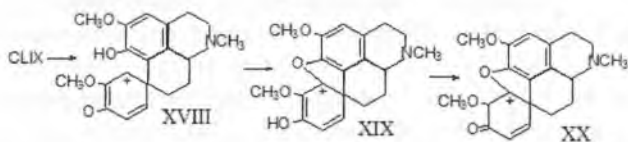
При действии конц. соляной кислоты в среде ледяной уксусной на диенон III выделено только гомоапорфин (VI). Диенон IV при обработке в тех же условиях дал, в основном, ацетальное и полуацетальное соединения (соотв. XI и XII) и лишь небольшое количество гомоапорфина (VI). Исходя из этих данных, авторы приписывают для диенона III структуру как XVI, и для диенона IV как XVII.



По предположению Каметани [29], в одном из этих соединений диеноновая метоксильная группа находится выше общей плоскости колец А, В и С, в другом ниже этой плоскости.

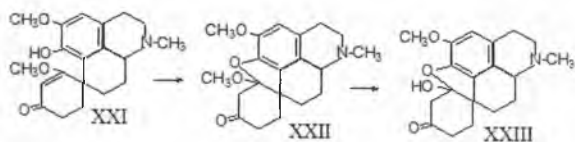
Строение соединений, выделенных при этих реакциях, подробно исследовано спектральными методами. Отметим лишь, что в соединениях с ацетальной и полуацетальной группировкой сигнал олефинового протона при С₁₃-атоме отсутствует и протон при С₉-показывает взаимодействие дальнего порядка (J=2 гц) с С₁₃-метиленовой группой. Сигнал последней также проявляется дублетом при 2,14-3,15 м.д. (J=2,0 гц), что обусловлено эффектом кольцевого тока бензольного кольца и анизотропией конкурирующей карбонильной группы кольца D. Кроме того, данные ИК-спектра, а также отсутствие батохромного сдвига максимума поглощения в УФ-спектре при добавлении щелочи показывали, что соединения XI-XV не содержат фенольной гидроксильной группы. Исходя из этих данных, сделано заключение о присутствии в них между кольцами А и D эфирной связи.

При фотолизе (69 часов) крейзингинона (X) в отсутствие кислот было выделено с малым выходом вещество, для которого на основании УФ-, ИК- и масс-спектральных данных предложено вероятное строение XX с кислородным мостиком [35].



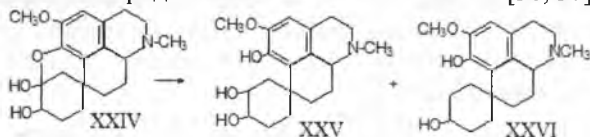
Образование этого соединения из крейзингинона объясняется тем, что α,β -ненасыщенные кетоны претерпевают электронное перераспределение, и это соединение может быть представлено как дипольная система [35].

Гомопроапорфиновые соединения со спироциклогексеноновым и спироциклогексаноловым кольцом не вступают в реакции перегруппировки. В то же время спироциклогексеноновые соединения сохраняют способность к реакции ацетализации. Так, действием хлористого водорода в ледяной уксусной кислоте в токе азота лутеидин (XXI) был превращен в ацетальное соединение XXII [8]:

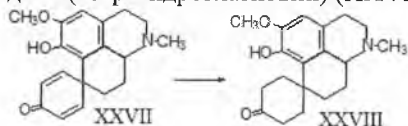


В продукте реакции обнаружено также соединение с низким значением R_f , которое соответствует полуацеталю XXIII.

При реакции восстановительного расщепления кислородный мостик в полуацетальных гомопроапорфинах разрывается. При восстановлении регеламина (XXIV) натрием в спирте выделены два соединения без кислородного мостика – XXV и XXVI [36, 37]:

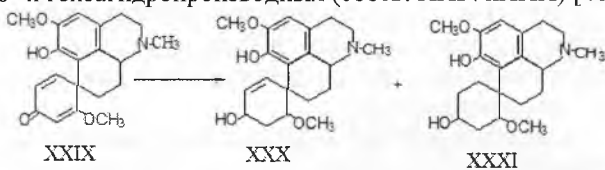


Изучены реакции гидрирования и восстановления в некоторых диенах и енонах. Гидрированием (+)-1-окси-2-метоксигомопроапорфина (XXVII) выделено его тетрагидропроизводное (тетрагидроглазиовин) (XXVIII) [38]:

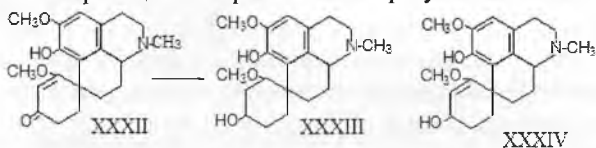


При гидрировании гомопроапорфинов катализатором Адамса происходит также их рацемизация и образуются диастереоизомеры [39].

Восстановление 1-окси-2,9-диметоксигомопроапорфина (XXIX) боргидридом натрия приводит почти к равным количествам тетрагидро- и гексагидропроизводных (соотв. XXIV и XXX) [40]:

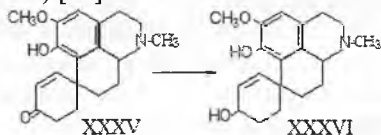


На течение реакции восстановления, как и диенон-фенольной перегруппировки и реакции ацетализации, сильное влияние оказывает наличие метоксильной группы при олефиновой двойной связи. Метоксильная группа активует смежную двойную связь, и одновременно с восстановлением карбонильной группы до гидроксильной происходит ее гидрирование. При действии на лутеидин (XXI) боргидридом натрия выделено исключительно тетрагидропроизводное основание (XXXIII). Дигидропроизводное XXXIV при этой реакции совершенно не образуется.



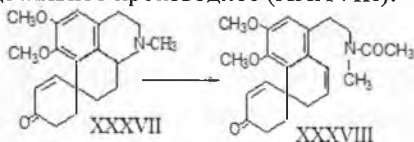
Каметани и сотр. [41-43] изучили реакции восстановления и гидрирования также крейзигинона.

Восстановление енонов, не содержащих метоксильную группу, идет без затрагивания двойной связи. Например, при действии боргидридом натрия на йолантамин (XXXV) получен йолантаминол (XXXVI) [37]:

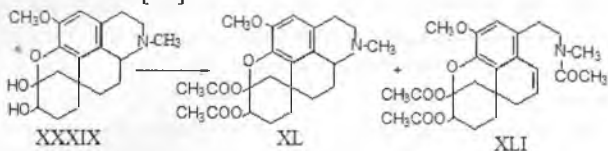


Ацелирование гомопроапорфиновых соединений уксусным ангидридом в присутствии безводного уксуснокислого натрия приводит к раскрытию азотсодержащего гетероцикла, что характерно для тетрагидроизохинолиновых оснований [44]. При

этом количественно выделяется N-ацетильное производное. Ацетилируя крокифлоринон в выше указанных условиях, мы получили его N-ацетильное производное (XXXVIII):



Реакция ацетилирования в более мягких условиях с хлористым ацетилом приводит к смеси N- и O-ацетильных производных. Непродолжительным действием реагента (15-30 минут) при комнатной температуре на регеламин (XXXIX) получены соединения XL и XLI [40]:



Ацетилирование регеламина уксусным ангидридом в присутствии серной кислоты дает только O,O-диацетильное производное.

Гомопрояпорины образуют хорошо кристаллизующиеся йодметилаты, которые могут быть использованы для характеристики по температуре плавления и идентификации их по значению R_f [45].

Глава-2

Строение, химия и спектральная характеристика гомопропорфиновых оснований

2.1. Строение и превращения кессельрингина и кессельридина

Кессельрингин (XLVIII) является первым и наиболее изученным гомопропорфиновым алкалоидом, выделенным из отечественных колхицин содержащих видов растений. Строение его исследовано нами [45, 46, 47, 48] и совместно с чешскими учеными проф. Ф.Шантавы и сотр [49].

В УФ-спектре основания имеются максимумы поглощения при 218 и 290 нм ($\lg \epsilon$ 4,13; 3,48). Второй максимум показывает присутствие в молекуле основания бензольного кольца. В спиртовом растворе щелочи максимумы поглощения сдвигаются в длинноволновую область на 10 нм и увеличивается молекулярная экстинкция, что указывает на присутствие в соединении свободной фенольной гидроксильной группы.

По характеру УФ-спектра кессельрингин заметно отличается от первых представителей гомопропорфиновых алкалоидов-крейзигинона, дигидрокрейзигинона и бульбокодина, содержащих в своей структуре спироциклогексадиеновое или спироциклогексеновое кольцо.

В ИК-спектре основания присутствуют полосы поглощения гидроксильных групп (3590 и 3555 см^{-1}) и метиленовых групп (1460 см^{-1}). В ПМР-спектре в области сильного поля обнаруживаются трехпротонные синглеты при 2,32 и 3,32 м.д., относящиеся, соответственно, к N-метильной и алифатической метоксильной группам. В области слабого поля спектра присутствует лишь однопротонный синглет при 6,42 м.д., соответствующий C3-протону бензольного кольца. Кроме того, при 3,72 м.д. резонирует мультиплет одного протона (Δw $1/2=5,6$ гц).

По масс-спектру, в котором имеются пики главных ионов с m/e 331 (M^+ , 42%), 330 (M^+-1 , 100%), 316, 288 ($M-43$)⁺, 256, 244, 238, 228 кессельрингин близок к пропорфиновым алкалоидам типа амурамина. Изучением масс-спектра основания установлено, что молекулярный ион его отщепляет молекулу метилметиленимина и дает фрагмент «а» с m/e 288 ($C_{17}H_{20}O_4$). Этот ион далее с потерей молекулы метилового спирта или воды образует, соответственно, ионы с m/e 256 и 270. Молекулы метилового спирта отщепляет также ион ($M-1$)⁺. Это подтверждает нахождение метоксильной

группы основания при sp^3 -гибридизированном углероде. В масс-спектре далее проявляются азотсодержащие фрагменты «в» с m/e 230 ($C_{14}N_{16}O_2N$) и «с» с m/e 191 ($C_{11}H_{13}O_2N$). Первый из них сопровождается сателлитом с m/e 228 (с потерей двух атомов водорода). Следующие значительные ионы «d» и «e» имеют m/e 188 ($C_{12}H_{12}O_2$) и 173 ($C_{11}H_9O_2$).

Из спектральных данных и элементного состава было сделано предположение, что кессельрингин представляет глубоко восстановленное в диеноновом кольце гомопрорпорфиновое соединение, являясь первым их представителем со спироциклогексаноловым кольцом.

Функции и места расположения кислородсодержащих заместителей в кессельрингине изучены химическими превращениями и спектральными методами.

Бензоилирование основания по Шоттен-Бауману приводит к O,O,N-трибензоилпроизводному (XLIX, схема 1), ацетилирование укусным ангидридом в присутствии укуснокислого натрия к O,O,N-триацетилпроизводному (XLVII). Эти реакции, протекающие с раскрытием азотсодержащего гетероцикла, подтверждают наличие в основании тетрагидроизохинолинового ядра.

Однако четвертичное основание O-метилпроизводного кессельрингина (LIII) в обычных условиях гофманскую реакцию не претерпевает. Соединение LIII легко образуется из йодметилата O-метилкессельрингина (LI) при обработке свежесажженной гидроокисью серебра, а также выделяется как вторичный продукт при метилировании основания диазометаном.

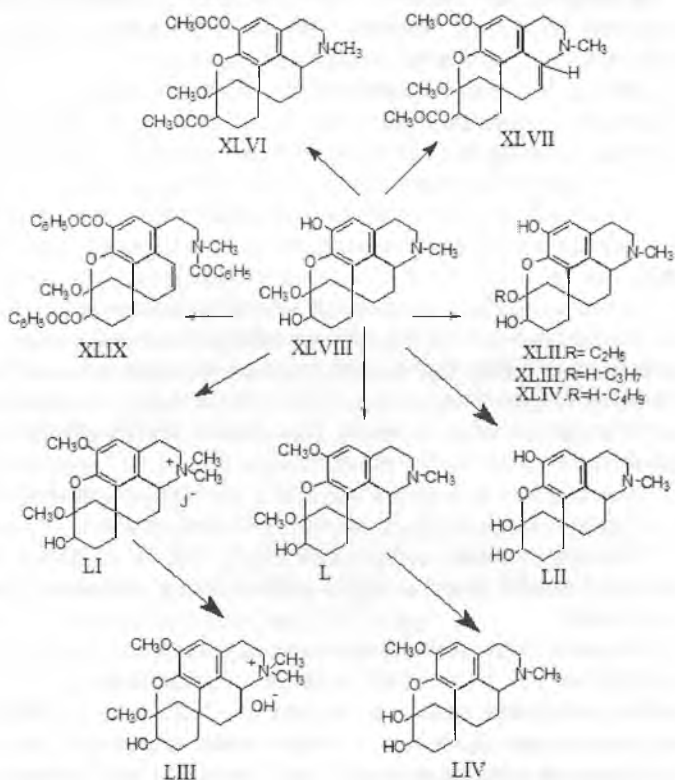
Кессельрингин ацетилируется укусным ангидридом в присутствии серной кислоты в O,O-диацетильное производное (XLVI). Образование соединений XLIX, XLVII и XLVI показало, что в основании имеется, кроме фенольного гидроксила, также и спиртовый.

Кроме того, однопротонный мультиплет при 3,72 м.д., имеющийся в ПМР-спектре основания, в его трибензоилпроизводном смещается на 1,62 м.д. в слабое поле, проявляясь при 5,34 м.д. Сигнал этого протона в ацетильных производных смещается к 5,13 м.д. Это указывает на геминальное расположение данного протона по отношению к гидроксильной группе, что свидетельствует о вторичном спиртовом характере последней.

Образование ацильных производных кессельрингина подтверждено изучением их ИК-, ПМР- и масс-спектров. Отметим лишь, что в масс-спектре триацетилкессельрингина (M^+ , m/e 457) имеются пики ионов, соответствующие выбросу ацетильных групп и фрагмента с $m-e$ 329 ($M-CH_2NCH_3COCH_3$), которые подтверждают раскрытие гетероциклического кольца при ацилировании.

Схема 1

СТРОЕНИЕ И ПРЕВРАЩЕНИЯ КЕССЕЛЬРИНГИНА



Метоксильная группа кессельрингина, которая находится в алифатической части молекулы, к действию щелочей и аммиака инертна, однако легко гидролизуеться при нагревании в разбавленных минеральных кислотах. При этом образуется 12-

деметилкессельрингин (LII), состава $C_{18}H_{23}O_4N$, т.пл. 234-235^oC. Изучая реакцию гидролиза кессельрингина в различных условиях, было установлено, что наибольший выход продукта гидролиза достигается в 3% серной кислоте при нагревании в течение двух часов. При этом концентрация основания в растворе должна быть в пределах 5-6%. Таким образом, гидролизуемость метоксильной группы в кессельринге более затруднена, чем в трополоновых алкалоидах.

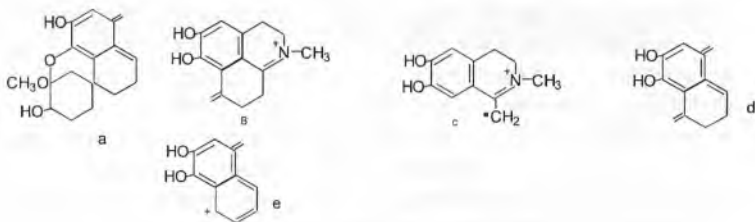
При действии диазометана метилируется фенольная гидроксильная группа основания с образованием метилового эфира (L), состава $C_{20}H_{27}O_4N$, т.пл. 199-200^o. При кислотном гидролизе последнего образуется О-метил-12-деметилкессельрингин (XXXIX), состава $C_{19}H_{25}O_4N$, т.пл. 236-237^o, изомерный кессельрингину. Эти два соединения различаются положениями гидроксильной и метоксильной групп. Гидролиз именно алициклической метоксильной группы при образовании соединения XXXIX был подтвержден сравнительным изучением ПМР-спектров кессельрингина, О-метил-кессельрингина и продуктов их гидролиза, в спектре XXXIX отсутствует трехпротонный синглет при 3,32 м.д., и в ИК-спектре появляется полоса поглощения гидроксильной группы при 3560 см⁻¹.

Нагревание кессельрингина в растворе метилового спирта, содержащего хлористый водород, не приводит к его изменению. В этиловом, n-пропиловом, n-бутиловом спиртах наблюдается реакция переэтерификации с образованием соответствующих алкилпроизводных (XLII-XLIV). Последние в кислых водных растворах гидролизуются в 12-деметилкессельрингин, при метанолизе переходят в кессельрингин. Эти превращения основания указывали на нахождение метоксильной группы в ацетальной группировке. Следовательно, один из кислородных атомов основания индифферентный и находится в виде эфирной связи, вероятно между ароматическим и спироциклогексаноловым кольцами. Из этого следует, что эфирный мостик и метоксильная группа основания присоединены к одному и тому же углеродному атому спироциклогексанового кольца.

В ПМР-спектре основания имеется сигнал лишь одного протона ОСН-типа, расположенного геминально к вторичной спиртовой гидроксильной группе, и поэтому эфирная связь должна быть связана с четвертичным атомом углерода. Исходя из того, что образование эфирной связи в гомопрояпорфинах возможно лишь

при C_1 - C_{12} и C_1 - C_{13} – положениях, ацетильная группа в кольце D может быть расположена при C_{12} – или C_{13} – атоме. Изучая строение кессельрингина на моделях Дрейдинга, сделано заключение, что для него наиболее вероятно наличие шестичленного кольца E, с ацетальной группировкой при C_{12} .

Указанные сведения согласуются с данными масс-спектра кессельрингина и для вышеприведенных ионов могут быть приписаны следующие строения:



Лабелизация C_2H_5OD в ионном источнике масс-спектрометра увеличивает массу молекулярного иона кессельрингина на 2 m/e, массы ионов «в-е» на 1 m/e. В масс-спектре O-метилового эфира основания (L) эти ионы сдвинуты в сторону больших масс на 14 m/e, как и молекулярного иона (M^+ 345). Ион «в» в L (m/e 244) сопровождается сателлитом с m/e 242, характерным для гомопрорпорфинов. Из этого следует, что ключевой ион «в» образуется расщеплением кислородного мостика, соединяющего ароматическое кольцо A с кольцом D.

Одновременно объясняется восемь «ненасыщенностей» (число циклов и двойных связей), следующих из суммарной формулы кессельрингина- $C_{19}H_{25}O_4N$ -пять колец, из них одно ароматическое.

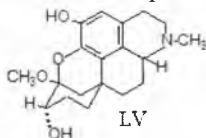
Сравнением составов ионов «а», «в» и «d» сделано заключение, что вторичная гидроксильная группа связана с шестичленным кольцом D. Из небольшой ширины мультиплета (5,6 гц) OCH-протона в ПМР-спектре (который является суммой всех вицинальных констант спин-спинового взаимодействия) вытекает, что в α -положении к данной группе имеется только одна метиленовая группа. Исходя из этого, для спиртовой гидроксильной группы исключается положение C_{10} в кольце D. Так как ионы «в» и «d» содержат только два атома кислорода, для нее не могут соответствовать также положения C_9 и C_{13} . Таким образом, при наличии шестичленного гетероциклического кольца E для

спиртовой гидроксильной группы основания возможно только положение С₁₁.

Положения кислородсодержащих заместителей кольца D кессельрингина согласуются с биогенетической схемой для гомопро- и проапорфиновых алкалоидов.

Исходя из приведенных выше данных для кессельрингина соответствует строение 2,11-диокси-12-метокси-1,12-оксагексагидрогомпроапорфина (XLVIII).

Полуширина сигнала метинового протона Н₁₁ (5,6 гц) свидетельствует о его экваториальности, что отвечает энергетически более выгодной кресловидной конформации кольца D (XLVI). Из этого следует, что вторичная спиртовая гидроксильная группа находится в аксиальном положении. Кроме того, анализом строения кессельрингина на моделях Дрейдинги установлено, что кольцо E в гомопроапорфинах может образоваться только по С₁₂-аксиальной связи. Следовательно, метоксильная группа основания экваториальна в кольце D.



Совместно с проф. Ф.Шантавы и сотр. установлено, что на кривой кругового дихроизма кессельрингина, снятом в спирте, присутствуют отрицательный эффект Коттона при 250 и 300 нм и положительный эффект при 220 нм. [48]. По аналогии с другими гомопро- и проапорфиновыми алкалоидами из этого следует, что кессельрингин имеет при С_{6a}-R- и при С_{8a}-S- конфигурацию.

Кессельридин имеет в УФ – спектре максимумы поглощения при 219 и 290 нм (lgE 4,21; 3,49), в ИК – спектре – полосы поглощения гидроксильных групп (3590, 3420-3230 см⁻¹) и С=C – связей бензольного кольца (1595 см⁻¹).

В ПМР – спектре хлоридрата основания (в D₂O) присутствуют резонансные сигналы протонов N – метильной группы (3,10 м.д.) и протона Н₃ бензольного кольца (однопротонный синглет при 6,68 м.д.). таким образом, в этом соединении отсутствуют такие характерные для алкалоидов безвременников функциональные группы, как метоксильная и карбонильная.

Строение алкалоида установлено химическими превращениями и изучением спектральных данных. При метилировании йодистым

метилом в присутствии углекислого калия кессельридин образует йодметилат монометилового эфира (LX, схема 2), что указывает на присутствие в его структуре фенольной гидроксильной группы. Основание метилируется диазометаном в две стадии: сначала образуется моноэтиловый эфир, идентичный с продуктом гидролиза О-метилкессельрингина (XXIV), переходящий при исчерпывающем метилировании в диметилловый эфир, идентифицированный с О-метилкессельрингином (L).

Схема 2



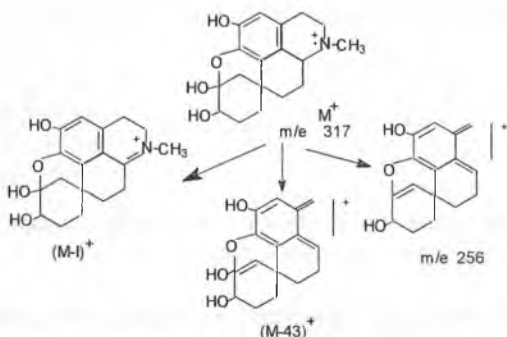
Нагревание основания в различных спиртах, содержащих хлористый водород, приводит к соответствующим алкильным производным, отождествленным с аналогичными производными, полученными из кессельрингина (LIX).

Указанные выше данные позволили предположить, что кессельридин по строению близок кессельрингину и отличается от него присутствием полуацетальной гидроксильной группы, вместо ацетальной метоксильной. Для подтверждения этого мы идентифицировали его с продуктом гидролиза кессельрингина.

Из приведенных данных для кессельридина соответствует строение 2,11,12-триокси-1,12-оксагексагидрогемипропорфина и C_{6a}R-C_{8a}S-конфигурация (LVI) [46].

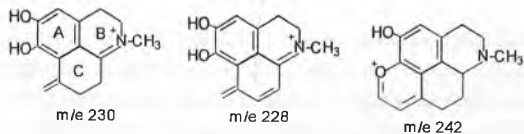
Строение кессельридина было изучено также совместно с другими авторами масс-спектрометрическим методом [50]. В масс-спектре основания присутствуют основные пики ионов с m/e 317 (M^+ , 41%), 316 ($M-1$)⁺(100%), 298($M-19$)⁺(7%), 274($M-43$)⁺(36%), 270(5%), 258, 256, 230 (4%), 228, 202, 200, 149 (4%). Ключевыми из них являются ионы с этих ионов – (M^+) m/e 316($M-1$)⁺, 274($M-43$)⁺ и 230. Первый из этих ионов – ($M-1$)⁺ характерен для многих представителей тетрагидроизохинолиновых оснований, включая большинство гомопрорпорфинов и являясь в их масс-спектрах наиболее интенсивным. Этот ион образуется отрывом протона от третичного углеродного атома C_{6a} . причем, в гомопрорпорфинах интенсивность пика молекулярного иона равна, примерно, половине интенсивности иона ($M-1$)⁺.

Ион с m/e ($M-43$)⁺ характерен для различных групп тетрагидроизохинолиновых алкалоидов, содержащих N – метильную группу. Возникновение этого иона обусловлено ретродиеновым распадом азотсодержащего кольца этих соединений с потерей метилениминной группы $CH_2=N-CH_3$. По интенсивности пика этого иона гомопрорпорфиновые соединения не сильно отличаются от других тетрагидроизохинолиновых, и особенно апорфиновых и прорпорфиновых, алкалоидов.



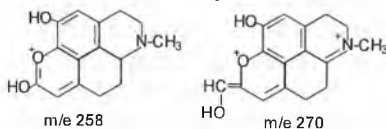
Элиминированием молекулы воды из иона ($M-43$)⁺ образуется другой из основных ионов в масс-спектре основания с m/e 256.

Ион типа с m/e 130, его спутник с m/e 228 могут образоваться только в гомопрор- и прорпорфиновых основаниях в результате распада их молекулы по спироцентру.

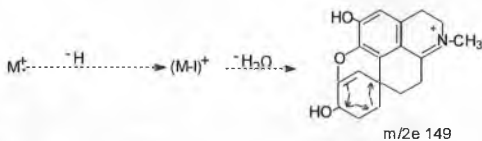


Один из гидроксильных групп (при С₁-положении) в этих ионах образуется в результате раскрытия гетероциклического кольца Е основания. Это подтверждается тем, что молекулярный ион О-метилкессельридина XXIV имеет m/e 331, а ионы его, соответствующие ионам с m/e 230 и 228 кессельридина смещены в сторону больших масс на 14 массовых единиц (соотв. m/e 244 и 242).

Наличие эфирной связи между ароматическим и циклогексанололовым кольцами можно объяснить образованием ионов с m/e 242, 258 и 270, которые могут быть обусловлены элиминированием осколка, содержащего три атома углерода. Эти ионы могут образоваться только при шестичленности кольца Е и сочленении его циклом D по С₁₂-атому.



В масс-спектре кессельридина имеется также пик иона с m/e 298, образующегося элиминированием одной молекулы воды из иона (M - 1)⁺.



Присутствие в масс-спектре основания двузарядного иона с m/e 149 подтверждает схему образования иона с m/e 298.

2.2. Строение и превращения йолантамина, йолантина и йолантинина

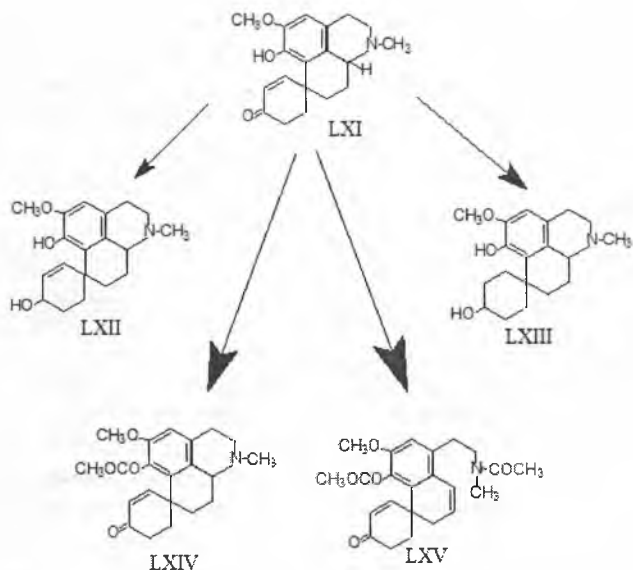
Йолантамин имеет в УФ-спектре перегибы при 228, 275 и 288 нм ($\lg \epsilon$ 4,32; 3,64; 3,25). По составу и УФ-спектру основание можно отнести к ряду гомопрорпорфина или гомоморфинана, биогенетически взаимосвязанных с трополоновыми алкалоидами.

По ИК-спектру установлено присутствие в основании ароматического кольца (1600 см^{-1}), карбонильной группы, сопряженной с двойной связью ($1650, 1630\text{ см}^{-1}$), гидроксильной группы (3350 см^{-1}) и метиленовых групп (1460 см^{-1}). В масс-спектре проявляются пики главных ионов с m/e 313 (M^+ , 65%), 312 ($M-1$)⁺ (100%), 285, 270 ($M-43$)⁺, 244, 205, в ПМР-спектре-сигналы метоксильной группы ароматического кольца (3,78 м.д., с,3H), N-метильной группы (2,38 м.д., с, 3H), одного ароматического протона (6,45 м.д., с, 1H), АВ-квartet двух олефиновых протонов с центрами при 6,82 и 5,85 м.д.

По спектральным данным йолантамин близок к бульбокодину, что позволило отнести его к группе гомопрорпорфиновых алкалоидов.

Схема 3

СТРОЕНИЕ И ПРЕВРАЩЕНИЯ ЙОЛАНТАМИНА



Положение метоксильной группы в ароматическом кольце йолантамина изучили при помощи внутримолекулярного ядерного эффекта Оверхаузера. При этом получен положительный эффект:

при насыщении сигнала ароматической метоксильной группы (3,78 м.д.) амплитуда однопротонного синглета при 6,45 м.д. увеличивается на 29% с одновременным уменьшением его полуширины. Это показало расположение этой метоксильной группы в α -положении по отношению к ароматическому протону. Поскольку в гомопропорфиновых и родственных им других тетрагидроизохинолиновых основаниях ароматический протон находится, как правило, у C_3 -атома, метоксильная группа в йолантамине была отнесена к C_2 -положению. Присутствие фенольной гидроксильной группы в основании установлено получением йодметилата метилового эфира.

По аналогии с известными гомопро- и проапорфиновыми алкалоидами с диеноновой и еноновой группировкой для карбонильной группы основания было предложено C_{11} -положение в кольце D. При этом для олефиновой двойной связи возможны два положения: C_9-C_{10} и $C_{12}-C_{13}$. Так как строение с двойной связью при C_9-C_{10} относится к бульбокодину, то для йолантамина должно соответствовать строение XXXV (схема 3).

Из приведенных выше данных сделано заключение, что структурное различие йолантамина и бульбокодина может быть обусловлено конфигурацией их спироциклогексенонового кольца.

По литературным данным [51], в α, β -ненасыщенных кетонах сигнал протона, расположенного в α -положении к карбонильной группе, находится в ПМР-спектре в относительно сильном поле, чем β -протона. Исходя из этого, однопротонный дублет 5,85 м.д. в ПМР-спектре йолантамина отнесен к протону при C_{12} , 6,82 м.д.-к протону при C_{13} -положении. Это подтверждается также тем, что первый из этих сигналов проявляется в спектре дублетов с $J_{\alpha, \beta} = 10$ гц, второй двойным дублетом с $J_{\alpha, \beta} = 10$ гц и $J_{\beta, \beta}^1 = 1,8$ гц.

Значения химических сдвигов сигналов олефинового протона H_{β} в спектрах йолантамина и бульбокодина очень близки, а протон H_{α} заметно различается. Это можно объяснить влиянием на протон H_{12} относительно близко расположенной гидроксильной группы кольца A, изменением влияния кольцевого тока фенильного радикала, так как H_{α} - и H_{β} -протоны в бульбокодине и йолантамине ориентированы по - разному относительно его плоскости. Вследствие этого сигнал протона H_{α} в йолантамине несколько смещен в слабое поле.

При восстановлении йолантамина боргидридом натрия получен вторичный спирт, названный нами йолантаминолом (XXXVI) [37]. В ИК-спектре этого соединения, в отличие от исходного основания, полоса поглощения карбонильной группы отсутствует. В области 3500-3180 см^{-1} проявляется широкая полоса поглощения гидроксильных групп. В масс-спектрах XXVI, как в исходном основании, наиболее интенсивен пик иона $(M-1)^+$. Пик молекулярного иона составляет 46%. Интенсивны также пики ионов с m/e 287 $(M-28)^+$, 272 $(M-43)^+$, 270 $(M-45)^+$, 268, 244, 242, 205. Таким образом, по масс-спектрометрическому распаду енолы принципиально не отличаются от енонов.

При восстановлении йолантамина боргидридом натрия большие изменения обнаруживаются в его ПМР-спектре. При этом, как правило, сигналы олефиновых протонов (особенно H_β), сохранившихся в дигидропроизводном основании (йолантаминоле), резко смещены в его спектре в сильное поле относительно сигналов олефиновых протонов исходного соединения и проявляются с центрами при 5,40 и 5,65 м.д. При 6,38 м.д. резонирует протон H_3 . Кроме того, в области 4,65-4,32 м.д. наблюдается мультиплет, соответствующий протону при C_{11} -, который взаимодействует с протонами, находящимися при C_{10} - и C_{12} -атомах.

Выше указанные спектральные данные полностью подтверждали строение йолантаминола как енола [36, 37].

Восстановлением йолантамина водородом в присутствии скелетного никеля получили тетрагидройолантамин (XXVI). Последний также был изучен спектральными методами. ИК-спектр его показывает отсутствие в нем карбонильной группы, сопряженной с двойной связью. По ПМР-спектру установлено, что продукт реакции не содержит олефиновые протоны. В области 3,96 м.д. проявляется уширенный однопротонный синглет, который соответствует протону при C_{11} . Этот сигнал сдвинут в относительно слабое поле, чем сигнал C_{11} -протона, соединений типа кессельрингина, имеющих ацетальную или полуацетальную группировку.

Масс-спектр тетрагидройолантамина показывает присоединение к молекуле основания четырех атомов водорода ($M^+ 317$). По масс-спектрическому распаду это соединение значительно ближе к кессельрингину и его аналогам, чем к йолантамину и йолантаминолу. Это особенно сильно отражается в интенсивности

лика иона (M-28)⁺, который в йолантамине составляет 50%, в йолантаминоле - 61% и в тетрагидроилоантамине лишь 5,5%.

При ацетилировании йолантамина хлористым ацетилом получена смесь двух продуктов. Одно из соединений имеет основной, другой нейтральный характер. По данным, приведенным ниже, им приписаны, соответственно, строения XLVII и LI.

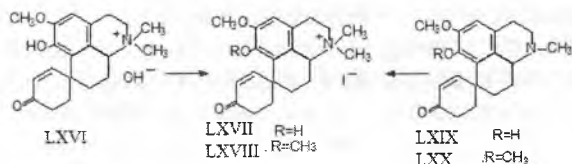
Оба соединения по значению R_f отличаются от исходного основания. При разделении их смеси, первое из них легко претерпевает гидролиз и переходит в исходное основание. Второе, нейтрального характера соединение, выделено без изменения. Наличие в ИК-спектре полос поглощения N-ацетильной и O-метильной групп (1650 и 1750 см⁻¹) подтверждает для него строение LI.

Исходя из изложенных выше данных, для йолантамина соответствует строение 1-окси-2-метокси-9,19-дигидрогомпроапорфина (XXXV).

Строение XXXV для йолантамина согласуется с качественным составом его углеродных атомов по ¹³C-ЯМР-спектру и масс-спектрометрической фрагментации.

Исходя из положительного знака удельного вращения и по аналогии с другими гомпро- и проапорфиновыми алкалоидами, для йолантамина очевидно соответствует C_{6a}-R-конфигурация.

Йолантин по спектральным данным близок к гомпроапорфиновым алкалоидам дигидрорейзигину, бульбокодину, крокифлорину и йолантину, имеющим в своей структуре спироциклогексеновую систему. В это же время, наличие двух N-метильных групп позволило отнести его к четвертичным основаниям. Было установлено, что резонансные сигналы протонов метильных групп, ароматических и йолантамина коррелируются, за исключением присутствия второй N-метильной группы (при 2,90 м.д.) в первом из них. На этом основании для йолантамина была предложена структура как четвертичного основания 1-окси-2-метокси-,10-дигидрогомпроапорфина (LXVI) [18].



Строение LXVI для йолантамина подтверждено идентификацией его йодида с йодметилатом йолантамина (LXVII), а также йодида О-метилйолантамина с йодметилатом О-метилйолантамина (крокифлоринона, LXVIII).

Йолантин является первым представителем четвертичных гомопропорфиновых алкалоидов, выделенным из растения.

2.3. Строение и превращения регелина, регелинона и регеламина

Регелин имеет в УФ – спектре максимумы поглощения при 216, 225 и 290 нм (*I*_g 4,04; 3,96 и 3,37), в ИК – спектре – полосы поглощения гидроксильной группы (3200 см⁻¹), С=C – связей бензольного кольца (1600 см⁻¹) и метиленовых групп (1460 см⁻¹).

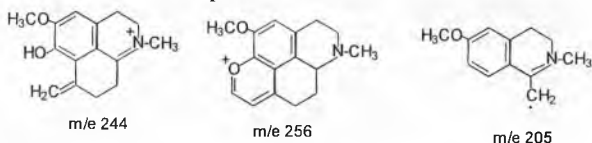
В масс – спектре основания присутствуют пики наиболее интенсивных ионов с *m/e* 345 (M⁺, 46%), 344 (M-1)⁺ (100%), 330, 326, 302 (M-43)⁺, 286, 258, 244, 242, 205 202. В ПМР-спектре его проявляются сигналы протонов N – метильной группы (2,36 м.д.), двух О-метильных групп (3,34 и 3,74 м.д.) и протона бензольного кольца в виде синглета (6,42 м.д.).

При ацетилировании основания уксусным ангидридом, в зависимости от условий реакции, образуются О – ацетильное и N, О – диацетильное производное (LXXII и LXXIV, схема 4). Это указывает на группы. Последняя не метилируется как диазометаном, так и йодистым метилом в присутствии щелочей. Метилировать ее удается диметилсульфатом (в щелочном растворе), при котором образуется метилсульфат N, О-диметилрегелина (LXXV). Приведенные данные показывают, что эта гидроксильная группа находится в алифатическом цикле.

Действием на йодметилат основания хлористым ацетилдом выделено О-ацетильное производное (LXXVII). Легкое ацетилирование соединения указывает на вторичный спиртовый характер его гидроксильной группы. Для последней, по аналогии с другими гомопропорфиновыми алкалоидами, соответствует положение при С_п.

В водных растворах щелочей и аммиака регелин устойчив, а в разбавленных кислотах претерпевает гидролиз одна из его метоксильных групп, расположенная в алифатической части молекулы. При этом образуется 12-деметилрегелин (LXXVII). В растворах различных спиртов, содержащих хлористый водород,

основание вступает, подобно кессельрингину, в реакции переэтерификации с образованием соответствующих производных. В частности, при нагревании его в н-бутиловом спирте, содержащем 5-7 % хлористого водорода, получен н-бутил-12-деметилрегелин (LXXIV). Эти превращения свидетельствуют, что одна из метоксильных групп основания находится в ацетильной группировке. Четвертый кислородный атом в регелине, как и в регеламинах, составляет эфирную связь между ароматическим кольцом А и спироциклогексановым кольцом D, образуя цикл E. Наличие эфирной связи в положении C₁-C₁₂ основания показывает присутствие в его масс-спектре пиков ионов с m/e 256 и 205:



Анализ спектральных данных и свойств регелина сравнительно с известными алкалоидами безвременника Кессельринга показал, что он должен быть близок по строению к регеламинам и кессельрингину. Сравнительным изучением развернутых формул и данных МПР-спектров этих трех соединений сделано заключение, что регелин представляет О-метильный эфир как регеламина, так и кессельрингина.

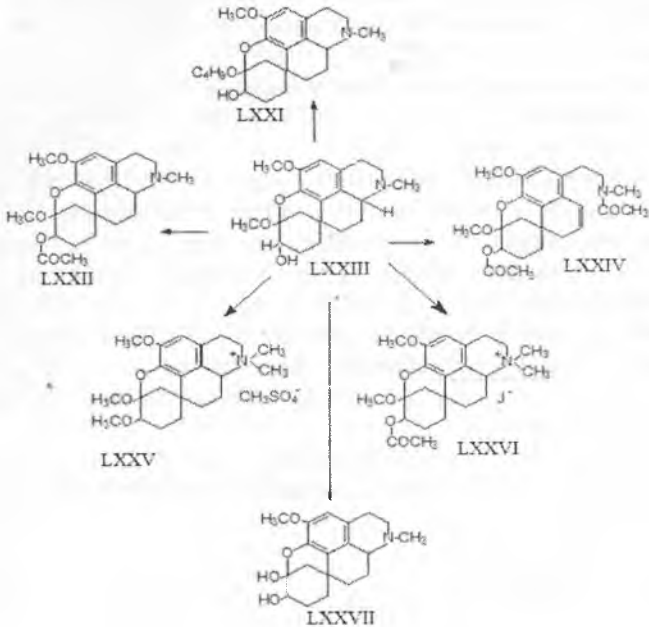
Для подтверждения этого заключения кессельрингин метилировали диазметаном, получив идентичный с регелином метильный эфир. Одновременно норрегелин идентифицировали с регеламином, содержащим полуацетальную гидроксильную группу.

На основании приведенных данных для регелина предложено строение II-окси-2, 12-диметокси-I, 12-оксагексагидрогемипропорфина (LXXIII) [52, 53].

По аналогии с кессельрингином и регеламинами для регелина приписана 6aR – конфигурация. Ацетальной метоксильной группе этого основания соответствует экваториальная, вторичной спиртовой группе при C₁₁ – аксиальная ориентация.

Строение основания полностью подтверждено изучением его ¹³C – ЯМР – спектра.

СТРОЕНИЕ И ПРЕВРАЩЕНИЯ РЕГЕЛИНА



Регелидин по составу, $C_{20}H_{27}O_4N$, изомерен регелину и лутеину, но отличается от них физическими константами. По ИК-, масс- и ПМР-спектрам эти основания довольно близки. Возможно, они различаются лишь конфигурацией одной из функциональных групп в спироциклоксановом кольце.

Основание С-2, состава $C_{19}H_{25}O_4N$, выделено из водного метанола в виде длинных желтых игл с т.пл. 228-230° (с частичной сублимацией). Шантави и сотр. замечено, что при хроматографировании на колонках с окисью алюминия элюаты этого соединения получают интенсивно – красными, а в конце с флуоресценцией.

Лутенин, состава $C_{19}H_{25}O_3N$, т.пл. 189-190° и $\lambda/\alpha/105^0$, по УФ-спектру резко отличается от других алкалоидов безвременников; в его спектре имеется максимум поглощения при 220 нм (I_{ge} 4,12), что указывает на отсутствие в его структуре бензольного кольца.

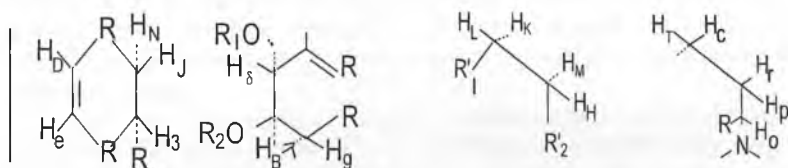
В ИК-спектре основания присутствуют полосы поглощения гидроксильной группы (3350 см^{-1}), карбонильной группы,

сопряженной двойной связью (1680 см^{-1}), в ПМР-спектре – резонансные сигналы N-метильной и O-метильной групп (2,46 и 3,34 м.д.) и сигналы трех протонов, расположенных при двойных связях.

В масс-спектре лутеинина обнаружены пики ионов с m/e 315 (M^+), 314 ($M-1$) $^+$ 300 (100%), 298, 297, 286, 284, 282, 268, 266, 256, 242, 228.

Наличие пяти сигналов от атомов углерода при двойных связях, один из которых относится к карбонильной группе, указывает на присутствие в основании только двух двойных связей и его своеобразное строение. Одна из двойной связи, по данным ИК - спектра, сопряжена с карбонильной группой. В структуре лутеинина обнаружены два четвертичных атома углерода, что свидетельствует о присутствии в нем дополнительной ковалентной связи, не встречающейся в изохинолиновых алкалоидах безвременников.

Присутствие в углеродном спектре трех сигналов, характерных для атомов углерода, связанных с атомом азота, указывает на присутствие в структуре основания фрагмента:



Строение лутеинина изучено, в основном, с помощью методов протонной спектроскопии. По хим.сдвигам и константам спин-спинового взаимодействия в ИНДОР-спектре обнаружено несколько подсистем протонов, связанных с отдельными фрагментами молекулы:

1. Подсистема протонов $H_a H_b H_v H_r$, которая образована фрагментом А молекулы. Сигналы этих протонов имеют следующие хим.сдвиги: 5,82; 4,32; 3,46; и 2,04 м.д. (рис. 2.).

2. Подсистема протонов $H_d H_e H_{ж} H_з H_и$, с хим.сдвигами 6,77,5,86 (олефиновые протоны), 2,52,3,07 и 1, 54 м.д., указывающая присутствие в основании фрагмента В.

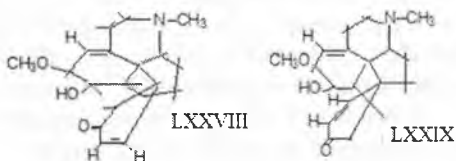
3. Подсистема протонов $H_k H_l H_m H_n$, с хим.сдвигами 3,10,2,77, 1,91 и 1,70 и 1,70 м.д., образующая фрагмент С основания.

4. Подсистема протонов $H_a H_b H_c H_d H_e H_f$, с хим.сдвигами 3,25,2,2,1,7, 1,8 – 2,2 м.д., обусловленная фрагментом D.

Таким образом, из полученных данных следует, что молекула основания составлена из четырех фрагментов – А, В, С и D.

Вследствие того, что основной скелет его образован из 17 атомов углерода, было предложено о сочленении в нем вышеуказанных фрагментов как в гомопропорфиновой или гомоморфинановой группах алкалоидов. Результаты ИНДОР - и ^{13}C -ЯМР-исследований позволяют сделать предположение о присутствии в молекуле лутеинина N-метилоктагидроизохинолинового ядра, связанного с циклогексеноновым кольцом через мостик – CH_2-CH_2 -. Сочленение фрагментов молекулы основания произошло таким образом, что при этом образовались два четвертичных углерода, один из которых представляет спироцентр.

Исходя из приведенных данных и биогенетических схем алкалоидов безвременников для лутеинина были предположены два вероятных строения (LXXVIII и LXXIX).



Регеламин имеет в УФ-спектре максимумы поглощения при 218 и 290 нм (I_{gr} 4,34 и 3,59), что свидетельствует о наличии в его структуре ароматического кольца. В ИК-спектре основания присутствуют полосы поглощения гидроксильной группы (3560 см^{-1}), $C=C$ -связей бензольного кольца (1600 см^{-1}) и метиленовых групп (1480 см^{-1}). В ПМР-спектре резонируют протоны N-метильной группы (2,32 м.д.), метоксильной группы, находящейся в ароматическом кольце (3,73 м.д.) и протона ароматического кольца (однопротонный синглет при 6,40 м.д.).

В масс-спектре алкалоида присутствуют пики основных ионов с m/e 331 (M^+ , 43%), 330 ($M-1^+$ (100%), 288 ($M-43^+$), 270, 244, 242, 230, 205, 202. Подобный распад под действием электронного удара является характерным для различных групп тетрагидроизохинолиновых алкалоидов, содержащих N-метильную группу. Так как интенсивность пика молекулярного иона в масс-

спектре основания соответствует, примерно, половине максимального (M-1)⁺, оно было отнесено к группе гомопрорпорфиновых соединений.

По составу и спектральным данным регеламин близок к гомопрорпорфиновым алкалоидам типа кессельрингина, в которых кольцо D полностью гидрировано. Дальнейшее изучение строения его сводилось к установлению функции и места расположения четырех его кислородных атомов. Один из них входит в состав метоксильной группы, которая расположена при C₂-положении. Это было определено по положительному внутримолекулярному ядерному эффекту Оверхаузера относительно протона H₃: при насыщении сигнала O-метильной группы (3,73 м.д.) относительная интегральная интенсивность сигнала протона H₃ возрастает на 17%.

Второй кислородный атом регеламина имеет индифферентный характер. На этом основании и исходя из приведенных ниже данных, предположено, что он образует, подобно кессельрингину, эфирную связь между ароматическим кольцом A и насыщенным шестичленным D гомопрорпорфиновой системы.

При реакциях этерификации в спиртах были получены метиловый и н-бутиловый эфиры основания (LXXX, LXXXIII, схема 5.) Эти эфиры устойчивы к действию водных щелочей, но легко гидролизуются в разбавленных кислотах в исходное основание — регеламин. Данные превращения указывают на присутствие в основании гидроксила, входящего в полуацетальную группировку. Метиловый эфир регеламина, идентичный соединению L, получен также действием на основание диазометана. В ПМР-спектре его проявляется трехпротонный синглет при 3,35 м.д., обусловленный ацетальной метоксильной группой.

При действии на регеламин уксусным ангидридом в присутствии каталитического количества серной кислоты образуется O,O-диацетильное производное (LXXXIV). Это свидетельствует о нахождении четвертого атома кислорода основания в виде вторичной спиртовой гидроксильной группы. Ацелирование основания уксусным ангидридом в присутствии безводного уксуснокислого натрия приводит к образованию O,O- N - триацетилпроизводного (LXXXI), что характерно для соединений, содержащих тетрагидроизохинолиновое ядро с N — метильной группой.

Известно, что эфирная связь в гомопрорпорфинах может образоваться между C₁- и C₁₂ — или C₁- и C₁₃ — атомами.

Соответственно, образующийся при этом гетероцикл имеет пяти – или шестичленный характер. Рассматривая строение регеламина на моделях Дрейдинга, было сделано заключение, что для него, подобно кесельрингину, более вероятно наличие шестичленного гетероциклического кольца E. Для подтверждения этого и положений заместителей в спироциклогексановом кольце был изучен восстановительный распад основания металлическим натрием в спирте. Разделением смеси продуктов реакции были выделены два индивидуальных соединения. Первое из них, LXXXV, состава $C_{19}H_{27}O_3N$, М 317, т. пл. 175-177°, при действии диазометана в металоне образует два продукта. Один из них – главный, соответствует O – метиловому эфиру (LXXXIX), другой – в виде небольшой примеси – четвертичному основанию L. Идентичное соединение получено нами также из соединения LXXXV через йодметилат LXXXVIII.

Наличие двух метоксильных групп, расположенных в бензольных кольцах соединений LXXXIX и XCI свидетельствует об образовании вещества XXVI из регеламина в результате разрыва эфирной связи с возникновением фенольного гидроксила в ароматическом кольце.

При действии уксусного ангидрида соединение LXXXIX переходит в O,N-диацетильное производное (XCII). Это указывает, что при разрыве кислородного мостика одна из гидроксильных групп кольца отщепилась. При этом из регеламина могут образоваться два соединения – с гидроксильной группой при C_{11} – или C_{12} – положении. Выделенное нами соединение по значению R_f и спектральным данным идентифицировано с тетрагидроолантамином, что указывает на отщепление при реакции полуацетальной гидроксильной группы. Таким образом, для него соответствует строение I – окси – 12 – дезокси-1,12–дезоксарегеламина (I, II – диокси – 2- метоксигексагидро-гомопроаперфина, LXXXV).

Второй продукт восстановительного распада основания имеет состав $C_{19}H_{27}O_4N$, М 333 (масс-спектрометрически), т.пл. 185-187°. Присутствие в нем фенольной гидроксильной группы установлено получением йодметилата O-метилового эфира (XC). Он отличается от соединения LXXXV тем, что при разрыве кислородного мостика в спироциклогексановом кольце сохраняются обе гидроксильные группы. Наличие последних установлено получением из соединения O,O-диацетильного производного (CXIII).

Из приведенных данных для второго продукта реакции установлено строение 1-окси-1,12-дезоксарегеламина (I, II, 12-триокси-2-метоксигексагидрогемопрорпорфина, LXXXVII).

Полученные при восстановительном распаде регеламина соединения LXXXVII и LXXXVIII были использованы для подтверждения положения полуацетальной гидроксильной группы в его спироциклогексановом кольце. С этой целью изучались ПМР-спектры регеламина, соединений LXXXVII, LXXXVIII и их ацетильных производных. В ПМР – спектре регеламина сигнал протона, геминального по отношению к вторичной спиртовой гидроксильной группе, скрыт под интенсивным сигналом протонов метоксильной группы ароматического кольца (3,75 м.д.). Известно, что при ацетилировании вторичной спиртовой гидроксильной группы сигнал подобного типа протона смещается в слабое поле на 0,9-1,2 м.д. и становится возможным анализ его мультиплетности. В ПМР – спектре 0,0-диацетилрегеламина в области слабого поля под влиянием ацетильной группы смещается сигнал лишь одного протона (в 5,24 м.д.). Из этого следует, что другая гидроксильная группа действительно присоединена к тому атому углерода, что и кислородный мостик, образуя полуацетальную группировку. Из стерических соображений им может быть C_{12} – или C_{13} – атом, а сигнал, сместившийся в слабое поле, принадлежит протону H_{11} .

Рассмотрение строения регеламина на моделях Дрейдинга показало, что образование кольца E в нем, как и в кессельрингине, возможно лишь по C_{12} – аксиальной связи. Следовательно, гидроксильная группа при C_{12} – положении основания экваториальна.

В ПМР – спектре диацетилрегеламина полуширина сигнала протона H_{11} равна 5,6 гц., что свидетельствует об экваториальной ориентации этого протона. Следовательно, заместитель (гидроксильная группа при C_{11} – атоме ориентирован аксиально.

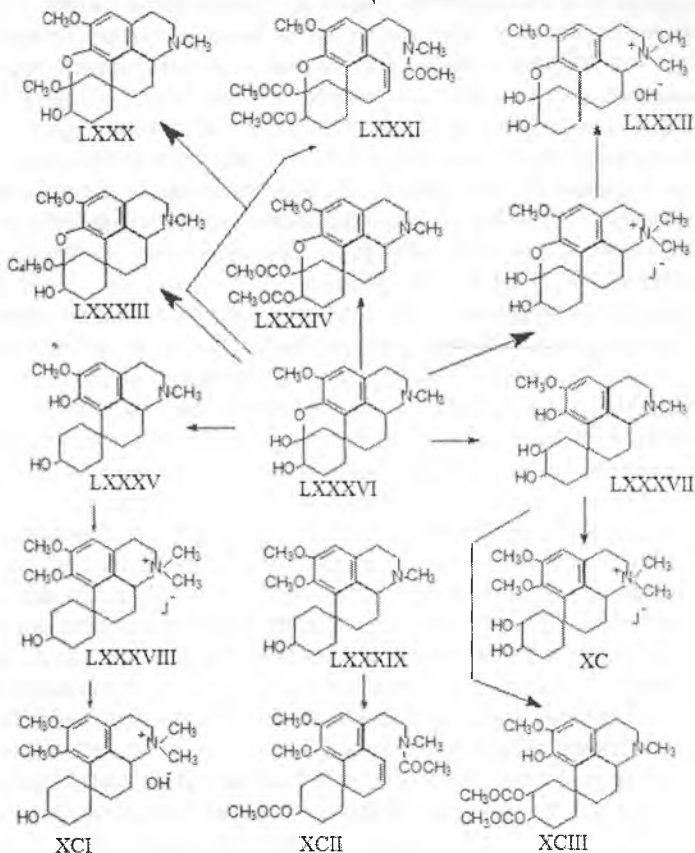
При действии йодистого метила регеламина легко образует йодметилат. Обработка последнего свежесажженной окисью серебра дает четвертичное основание (LXXXII). Последнее получено также при действии на основание диазометана как побочный продукт, который легко отделяется от 0-метилрегеламина вымыванием водой. В обычных условиях соединение LXXXII не претерпевает распад по Гофману.

Строение регеламина как 11, 12-диокси-2-метокси-1,12-оксагексагидрогемопрорпорфина (LXXXVI) окончательно

подтверждено изучением его масс-спектра и ПМР – спектров продуктов восстановительного распада [10, 36, 37].

Схема 5

СТРОЕНИЕ И ПРЕВРАЩЕНИЯ РЕГЕЛАМИНА



2.4. Строение и превращения лутеина, лутеидина и лутеицина

Лутеин имеет в УФ-спектре максимумы поглощения при 285 нм ($I_{gr} 4, 7, 3,7$). Батохромный сдвиг максимума поглощения на 12 нм, наблюдающийся при добавлении 0,1 н раствора щелочи, свидетельствует о присутствии в его структуре фенольной гидроксильной группы. В ИК – спектре основания присутствуют

полосы поглощения гидроксильной группы (3470 см^{-1}), валентные колебания $-\text{C}=\text{C}-$ связей бензольного кольца (1590 см^{-1}) и метиленовых групп (1470 см^{-1}).

Для ПМР-спектра лутеина характерна группа сильно перекрывающихся сигналов протонов метиленовых и метиновых групп в области $3,80 - 2,00$ м.д. и три сигнала синглетного вида: $2,35$ м.д. резонируют протоны N-метиловой, при $3,25$ м.д. – O-метиловой группы алициклического кольца и при $6,47$ м.д. – протон ароматического кольца. При $4,7$ м.д. наблюдается сильно уширенный сигнал ($\Delta\delta_{1/2} \sim 75$ гц), относящийся к гидроксильным группам основания. В масс-спектре обнаруживаются пики основных ионов с m/e 331 (M^+ , 43%), $330(\text{M}-1)^+$ (100%), 316 , 300 , $288(\text{M}-43)^+$, 284 , 270 , 230 , 228 , 201 .

На основании спектральных данных соединение было отнесено к группе гомопрорпорфиновых алкалоидов со спироциклогексановым кольцом. По развернутой формуле $\text{C}_{17}\text{H}_{17}(\text{O}-)(\text{OCH}_3)(\text{OH})_2(\text{NCH}_3)$ оно одинаково с кессельрингином и регеламином. Исходя из этого, было предположено, что эти соединения различаются расположением заместителей в спироциклогексановом кольце.

Для выяснения характера и месторасположения функциональных групп изучили некоторые превращения основания. При действии уксусного ангидрида в присутствии серной кислоты получили O,O-диацетильное производное (XCVI, схема б). Ацетилирование уксусным ангидридом и уксуснокислым натрием приводило к O,O,N-триацетильному производному (C). Эти превращения указывали на наличие в основании 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинового ядра и двух гидроксильных групп. Одна из гидроксильных групп является фенольной: она метилируется диазометаном, при котором выделен O-метиллутеин (XCIV). Другая из гидроксильных групп, очевидно, является спиртовой. Основание не претерпевает реакцию метанолиза, что показывает нахождение этой гидроксильной не в полуацетальной группировке. По аналогии с близкими гомоапорфиновыми алкалоидами для нее соответствует, очевидно, положение C_{11} кольца D.

При нагревании в разбавленных минеральных кислотах лутеин легко гидролизуется и переходит в 12-деметиллутеин (XCVII). Гидролиз в кислотах и устойчивость к действию щелочей

свидетельствую о нахождении метоксильной группы основания ацетильной группировке.

Из указанных данных следует, что ароматическое кольцо В в этом соединении, как и в других гомопропорфиновых основаниях, выделенных из видов безвременника, соединена со спироциклогексановым кольцом кислородным мостиком.

Строение кольца D лутеина однозначно установлено исследованием методом ИНДОР. В ПМР – спектре основания при 3,64 м.д. присутствует однопротонный квартет, соответствующий метиновому протону при С₁₁. Низкопольное смещение этого сигнала объясняется влиянием кислородсодержащего геминального заместителя – гидроксильной группы. Дублет – дублетное расщепление сигнала этого протона проявляет две константы спин – спинового взаимодействия: $J=11,0$ гц, что свидетельствует о наличии для него двух вицинальных протонов (H_{10a} , H_{10b}). Первая из этих констант свидетельствует об аксиально-аксиальном расположении метинового протона с одним из вицинальных партнеров, а вторая – об аксиально-экваториальном расположении с другим. Вторая из констант показывает также аксиальное расположение протона H_{11} в кольце D.

ИНДОР – спектры 1 и 2 (рис.1) показывают локализацию сигналов вицинально расположенных партнеров протона H_{11} . Экваториальный партнер его H_{10e} резонирует при 1,75 м.д., по откликам в ИНДОР – спектре для этого протона определяется наличие второй константы взаимодействия с $J=10,7$ гц и шириной в ПМР – спектре $\Delta\omega=23-25$ гц. Превышение ширины сигнала над суммой двух известных для него констант взаимодействия ($J=,5$ и $10,7$ гц) свидетельствует о дополнительных расщеплениях в этом сигнале с общим вкладом $EJ -7-9$ гц, что указывает на присутствие вицинальных партнеров, кроме протона H_{11} .

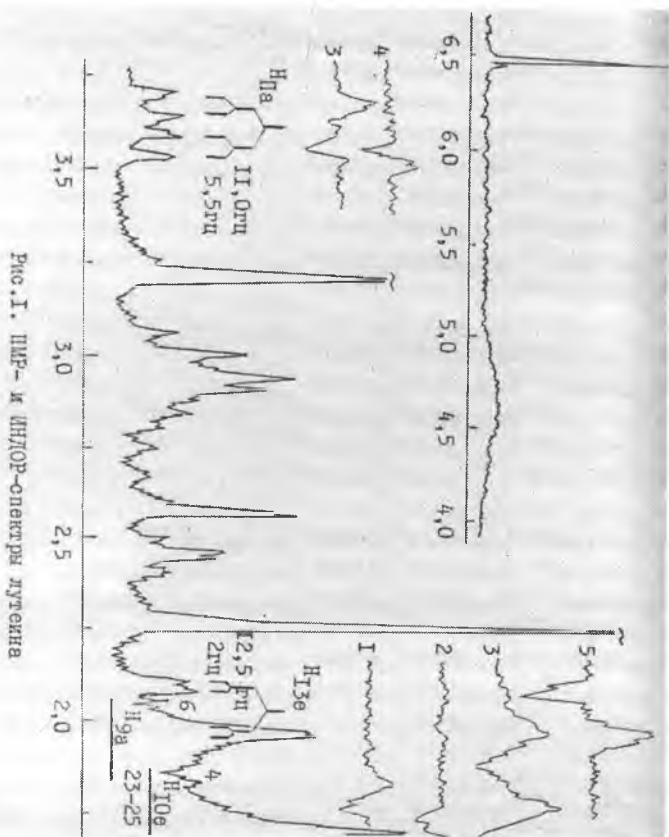


Рис. 1. ПИР- и ИНДОФ-спектры ментена

Аксиальный протон H_{10a} образует широкий сигнал в области $\sim 1,25$ м.д. Из ширины сигнала ($\Delta\omega=28-30$ гц) следует наличие в нем трех больших констант расщепления. Последние проявляются ИНДОФ – спектром 3 по одной из компонент сигнала H_{10} . ИНДОФ – отклики в области 3,65 м.д. подтверждают взаимодействие его с

протоном H_{11} . Сигналы в ИНДОР – спектре 3 при $\sim 1,75$ м.д. указывают на взаимодействие этого протона с константой взаимодействия $J=10,7$ с протоном H_{10e} . Следовательно, вицинальные партнеры протона H_{11} образуют геминальную пару и могут быть отнесены к H_{10} -положению, а при H_{12} -положении протоны отсутствуют.

Взаимодействие протона H_{10e} с протонами H_{11a} и H_{10a} подтверждается ИНДОР –спектром 4. Дополнительное расщепление сигнала этого протона вызвано взаимодействием с геминальной парой протонов в положении H_9 . Протон H_{9a} выявляется по ИНДОР – отклику в области 1,97 м.д. и образует константу расщепления величиной 10,0 гц.

Наличие протонов в положении H_9 подтверждает также исследование сигналов геминальной пары протонов при H_{13} – атоме (ИНДОР –спектры 5 и 6). Протон H_{13a} образует дублет с константой геминального взаимодействия $J=12,5$ гц при 1,4 м.д. Протон H_{13e} резонирует при 2,02 м.д. и проявляет две константы расщепления – геминальную ($\Delta\delta=1,25$ гц) и дальнего взаимодействия ($J=2,0$ гц) с протоном H_{9e} . Отсутствие дополнительных констант взаимодействия у геминальной пары протонов в H_{13} – положении подтверждает четвертичный характер углерода H_{12} .

По характеру и распределению сигналов ПМР – спектр лутеина близок к спектру кессельрингина. В отличие от последнего в спектре лутеина наблюдается незначительный сильнополюсный сдвиг некоторых сигналов: сигналов протонов O – метильной на 0,07 м.д., протона H_{11} -на 0,07 м.д. и протона H_{13a} – на 0,10 м.д. Небольшой слабополюсный сдвиг можно зафиксировать для протонов H_{10e} и H_{13e} . Наиболее существенным отличием спектров этих двух соединений является изменение характера сигнала протона H_{11} . в спектре кессельрингина, этот протон образует сигнал синглетного вида с полушириной ($\Delta\delta^{1/2}=5,6$ гц). Как уже указывалось, отсутствие в сигнале протона H_{11} этого основания большой константы расщепления свидетельствует об экваториальном расположении его в цикле D. При этом расщепление сигнала протона H_{11} перекрывается естественной шириной отдельных линий мультиплета и сигнал его приобретает синглетный вид.

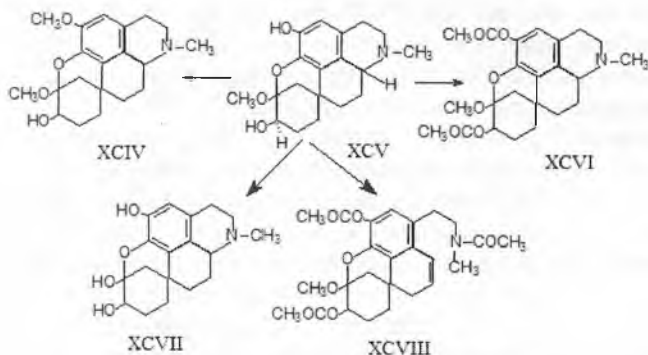
Как и в кессельрингине, метоксильная группа в кольце D лутеина ориентирована экваториально, эфирная связь – аксиально.

На основании вышеприведенных данных для лутеина установлено строение 2,11 - диокси - 12 - метокси - 1,12 - оксагексагидропропорфина (XCV), как эписмера кессельрингина [55].

Строение XCV для этого основания согласуется с масс - спектрометрическим распадом его.

Схема 6

СТРОЕНИЕ И ПРЕВРАЩЕНИЯ ЛУТЕИНА



Лутеидин имеет в УФ-спектре максимумы поглощения при 228 и 272 нм ($I_{\text{гг}}$ 3,89 и 4,05). В щелочных растворах максимумы поглощения претерпевают bathochromный сдвиг (на 8 нм), что указывает на наличие в основании фенольной гидроксильной группы. Цветная реакция с хлорным железом подтверждает данные УФ - спектра. В ИК - спектре основания присутствуют полосы поглощения при 1600, 1617, 1667, 1677 и 3535 см^{-1} , свидетельствующие о присутствии ароматического кольца, еноновой группировки и гидроксильной группы.

В масс-спектре основания имеют пики основных ионов с m/e 343 (M^+ , 38%, 328, 315, 300, 272, 256, 244 ($M-99$) $^+$ (100%), 242, 228, 205 и 202. ПМР-спектр свидетельствует о наличии в нем N-метильной группы (2,37 м.д.), двух O-метильных групп, расположенных в ароматическом кольце (3,78 м.д.) и олефиновой двойной связи (3,51 м.д.), ароматического и олефинового протонов (однопротонные синглеты при 6,6 и 5,79 м.д.). Наблюдающийся положительный ядерный эффект Оверхаузера (27 %) между метоксильной группой ароматического кольца и протоном H_3 показывает, что они находятся в орто положении друг к другу.

Применение данного метода показало также расположение олефиновых метоксильной группы и протона при одной двойной связи (положительный эффект также 27%).

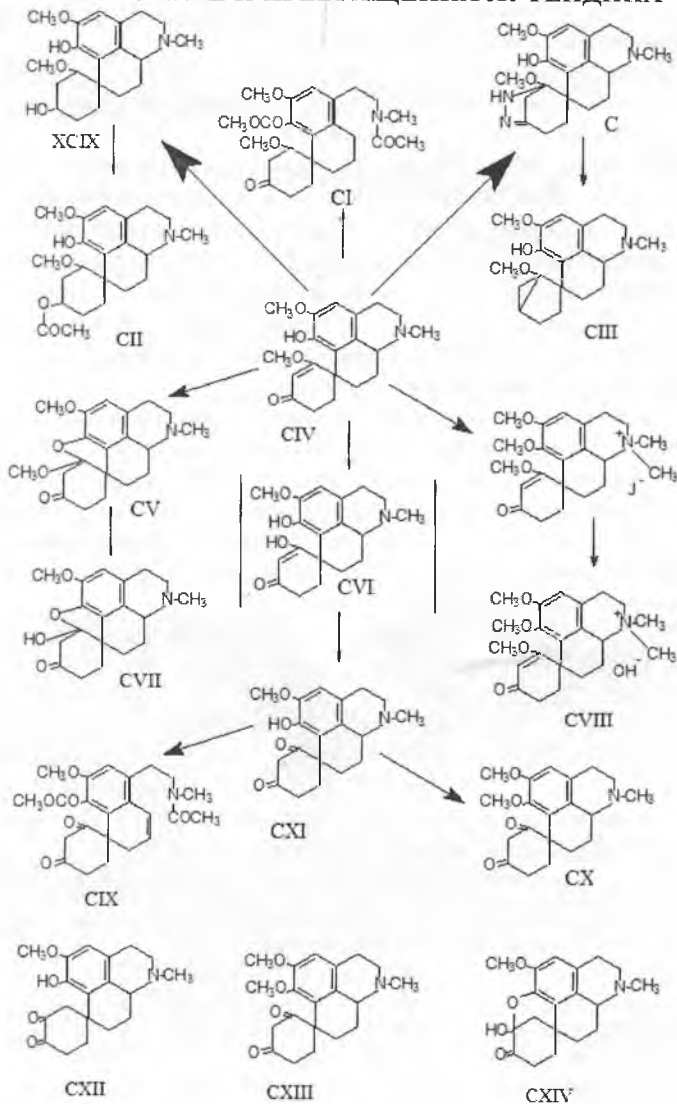
Приведенные выше спектральные данные позволили предположить для лутеидина строение с гомопротопорфиновым или гомоморфинановым углеродно-азотным скелетом. Выбор углеродно-азотного скелета для него был сделан на основании спектров на ядах ^{13}C при естественном содержании изотопа. Как и следовало ожидать, спектр лутеидина при полной развязке от протонов состоит из 20 пиков. Ниже 100 м.д. расположены сигналы 9 атомов углерода с sp^2 – гибридизацией атомных орбиталей, а выше – II сигналов sp^3 – гибридизованных атомов углерода. Подобное распределение сигналов является характерным для вышеуказанных двух типов алкалоидов.

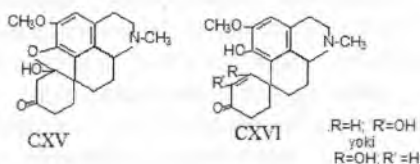
По физическим константам и спектральным данным лутеидин близок к дигидрокрейзигину, который химически достаточно охарактеризован. Сравнением данных ПМР-спектров этих двух соединений было сделано предположение, что они различаются положением метоксильной группы в еноновой группировке кольца D ; в лутеидине она могла быть расположена в β -положении по отношению к карбоксильной группе.

Ввиду отсутствия подлинного образца дигидрокрейзигина были изучены превращения лутеидина, которые могли бы показать положение данной метоксильной группы. Последняя легко гидролизует при нагревании основания в разбавленных минеральных кислотах и щелочах. При этом получено соединение, названного нами лутеиноном. Так как непредельный спирт, образующийся при этой реакции, неустойчив, для лутеинона можно было предположить четыре возможные строения – α – и β – дикетонного характера (СХII, СХIII) или же циклического строения (СХV, СХIV); в присутствии водородных ионов могла произойти циклизация ненасыщенного спирта типа СХVI.

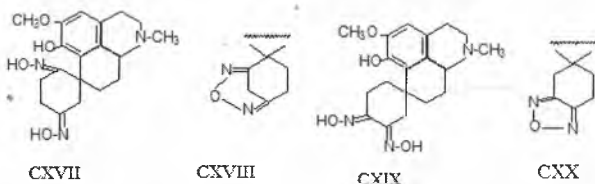
При действии гидроксилamina лутеинон (СХI, схема 7.) образует производное, в масс-спектре которого присутствуют пики главных ионов с m/e 341 (51%), 340 (100%), 326, 311, 298, 289,

СТОРОЕНИЕ И ПРЕВРАЩЕНИЯ ЛУТЕИДИНА





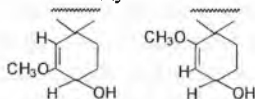
284, 244, 242. Это позволило предположить о дикетонном характере CXI и для образующегося производного приписать строение диоксима (CXVII) или глиоксима (CXIX), полученное вещество при масс-спектрометрировании, отщепляя молекулу воды, образует ангидросоединение (CXVIII и CXX), в спектре которого проявляются интенсивные пики ионов с m/e 341 и 340.



Первый из этих ионов соответствует молекулярному иону ангидросоединения, второй – иону $(M-H)^+$.

Сохранение фенольной гидроксильной группы в лутеиноне подтверждено метилированием его диазометаном. В ПМР – спектре выделенного метилового эфира (CXX) проявляются два трехпротоновых синглета (3,71 и 3,74 м.д.), соответствующие метоксильным группам, расположенным в ароматическом кольце.

В лутеидине и дигидрокрейзигиноне олефиновые протоны по значению хим.сдвигов различаются очень незначительно. Однако при восстановлении карбонильной группы они должны проявляться по-разному: в случае расположения олефинового протона в β - положении к карбонильной группе в ПМР – спектре продукта реакции сигнал этого протона должен проявляться как синглет. При нахождении же этого протона в α - положении к карбонильной группе, он должен проявляться дублетом.



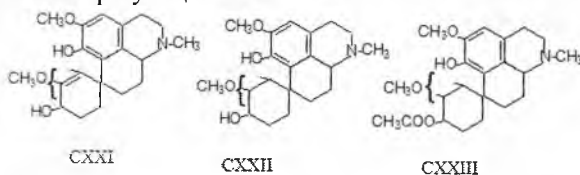
Однако при восстановлении основания боргидридом натрия мы получили, вместо ожидаемого непредельного спирта CVI, тетрагидропроизводное XCIX; одновременно с карбонильной группой происходит восстановление олефиновой двойной связи.

По-видимому, сказывается активирующее влияние, как и при реакции ацетализации, метоксильной группы на олефиновую связь.

Тетрагидролутеидин выделен также гидрированием основания в присутствии катализатора скелетного никеля.

Присутствие в тетрагидролутеидине вторичной спиртовой гидроксильной группы при C₁₁ – положении подтверждено получением его О-ацетильного производного (СХІІІ).

Положение метоксильной группы в еноновой системе основания пытались также определить восстановлением его по Кижнеру в дезоксопроизводное, по мультиплетности олефиновых протонов в образующемся



соединении. Однако было установлено, что лутеидин при этом претерпевает превращения, свойственные непредельным соединениям, содержащим конъюгированную с двойной связью карбонильную группу [56]; в результате взаимодействия основания с гидразингидратом образуется пиразолиновое производное (СХІV), претерпевающее каталитическое разложение с превращением в соединение, содержащее в своей структуре циклопропановое кольцо (СХVІ).

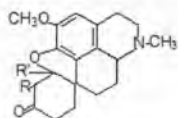
Известно [57], что α – дикетони являются окрашенными веществами. Лутеинон – продукт гидролиза лутеидина образует бесцветные кристаллы, дает медный комплекс, что характерно для β – дикетонов [58].

Исходя из вышеприведенных данных, для лутеинона было предположено строение СХVІ, и соответственно лутеидину СХХV. Кроме того, в ¹³С-ЯМР-спектре основания проявляются сигналы двух =СН – групп: при 109,4 м.д. – сигнал С₃ – атома, и при 129, 2 м.д. – сигнал =СН – еноновой группировки кольца D. Из величины химического сдвига последнего следует орто-расположение к карбонильной группе и мета-расположение заместителя [59, 60].

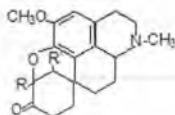
Для определения положения двойной связи в кольце D – при С₉ – С₁₀ или С₁₂-С₁₃, изучали реакцию ацетализации лутеидина в условиях, близких к описанным в литературе [33, 61]. По отсутствию в ПМР-спектре продукта реакции резонансных

сигналов олефиновых протонов и в ИК-спектре - полосы поглощения гидроксильной группы сделали заключение об образовании ацетального соединения из основания по структуре СХХІ. Как было отмечено, ацетальное соединение в гомопропорфинах может образоваться только при нахождении двойной связи при С₁₂-С₁₃- положении.

Для выяснения взаимного расположения О-метильной группы и эфирной связи в цикле D был исследован ¹³С – ЯМР – спектр продукта ацетализации лутеидина. Выбор проводился между четырьмя возможными структурами, которые отличаются друг от друга качественным углеродным составом:



CXXXIV. R=H; R'=OCH₃
CXXXV. R=OCH₃; R'=H



CXXXVI. R=OCH₃; R'=H
CXXXVII. R=H; R'=OCH₃

В цикле D структур СХХІV и СХХV имеются три четвертичных и три вторичных углерода, в структурах СХХVI и СХХVII – два четвертичных, два третичных и два вторичных. ¹³С-ЯМР – спектроскопией при мощном нерезонансном облучении протонов был определен качественный углеродный состав продукта реакции, который позволил сделать выбор в пользу структур СХХІV и СХХV.

Так как другими данными показано, что ацетальное соединение, полученное из лутеидина, гидролизуеться в деметилированное производное – полуацеталь СХХІV.

| Структуры | Типы и количества С - атомов | | | |
|---------------------------|------------------------------|--------------------|------|-----|
| | -CH ₃ | -CH ₂ - | -CH- | -C- |
| СХХІV | 3 | 7 | 2 | 8 |
| СХХVI | 3 | 7 | 2 | 8 |
| СХХV | 3 | 6 | 4 | 7 |
| СХХVII | 3 | 6 | 4 | 7 |
| Получено экспериментально | 3 | 7 | 2 | 8 |

Приведенные выше превращения лутеидина и лутеинона позволили определить строение циклогексенонового кольца основания. Присутствие N – метилтетрагидроизохинолинового фрагмента в нем подтверждено раскрытием азотсодержащего гетероциклического кольца при ацелировании уксусным ангидридом в присутствии безводного уксуснокислого натрия. Эта реакция осуществлена также в лутеиноне. При этом были получены O,N-диацетильные производные этих соединений (C1).

В O,N-диацетильных производных лутеидина и лутеинона, несмотря на отсутствие оптического центра при C_{6a} – атоме, небольшая оптическая активность сохраняется, которую можно отнести к спироуглеродному атому (C_{8a}) [62].

Исходя из вышеизложенного, для лутеидина нами предложено строение 1-окси-2,13-диметокси-9,10-дигидрогомпропорфина (CIV) [8, 47].

Основные превращения лутеидина обобщены в схеме 7.

Строение CIV для лутеидина согласуется с его масс-спектром и ¹³C-ЯМР-спектром (с.220, 230).

Лутеидин образует хорошо кристаллизующийся йодметилат.

Действие йодистого метила в присутствии углекислого калия приводит к йодметилату O-метиллутеидина. Четвертичное основание CVIII, полученное из этого соединения, в обычных условиях гофманское расщепление не претерпевает.

Лутеицин получить в кристаллическом виде не удалось. Легко кристаллизуется он в виде йодметилата, т. пл. 253-254⁰ и ацетат, т. пл. 210-212⁰ и /α/D +112⁰.

В УФ-спектре основания имеются максимумы поглощения при 215, 232 (перегиб) и 287 нм (Ige 4,7; 4,1: 3,5). При добавлении 0,1 н щелочи в спектре bathochromный сдвиг максимума поглощения не наблюдается, что указывает на отсутствие фенольной гидроксильной группы. В ИК-спектре основания присутствуют полосы поглощения гидроксильной группы (3370 см⁻¹), -C=C – связей бензольного кольца (1600 см⁻¹) и метиленовых групп (1470см⁻¹)

В ПМР-спектре лутеицина в области сильного поля обнаруживаются трехпротонные синглеты при 3,73 и 3,28 м.д., обусловленные метоксильными группами, расположенными в бензольном и алициклическом кольцах, при 2,73 м.д. – сигналы протонов N-метильной группы. В области слабого поля резонирует лишь однопротонный синглет, соответствуют протону H₃

бензольного кольца (6,43 м.д.). В виде сильно уширенного синглета при 4,15 м.д. проявляется сигнал протона гидроксильной группы. В области 3,30-3,75 м.д. наблюдается сложный двухпротонный сигнал, который можно отнести к протонам в положениях C_{6a} и C_{11} гомопроепорфиновой системы. Протоны метиленовых и метиновых групп образуют сложные, плохо разрешенные сигналы в области 3,1-1,1 м.д.

В масс-спектре основания присутствуют пики основных ионов с m/e 345 (M^+ , 50 %), 344 ($(M-1)^+$ (100%), 330, 328, 314, 302, 298, 284, 205.

Спектральные данные указывали на близость лутеина к гомопрое и проапорфиновым алкалоидам, особенно с восстановленным кольцом D. Причем, по развернутой формуле $C_{17}H_{17}(OH)(OCH_3)_2(NCH_3)(-O-)$ он одинаков с регелином. Было установлено, что одна из метоксильных групп этого основания, как и регелина, находится в ацетальной группировке; устойчива к действию щелочей и аммиака, но легко гидролизуеться в разбавленной кислоте. При этом образуется 12-деметиллутеин (СХХIII, схема 8).

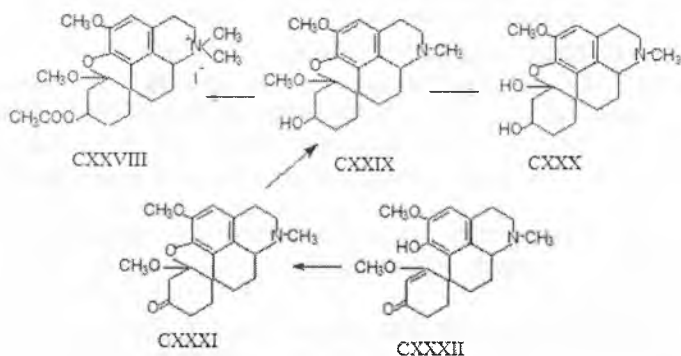
На основании того, что лутеин и регелин структурно близкие соединения, было предположено, что они различаются положением эфирной связи в кольце D, т.е. ацетальной группировки в спироциклогексановом кольце. Рассмотрение модели молекулы лутеина показало, что эфирную связь предпочтительно может образовать только пяти- и шестичленные кольца со связями в C_1-C_{12} или C_1-C_{13} –положениях. В виду того, что строение с шестичленным кольцом E принадлежит регелину и его аналогам, для лутеина оставалось единственно возможным строение с присоединением кислородного мостика в C_{13} – положении кольца D.

Для подтверждения указанного положения был изучен ПМР-спектр ацетильного производного йодметилата лутеина (СХХII). В ПМР-спектре последнего отмечены основные сигналы, характерные для лутеина: при 6,54 м.д. резонирует ароматический протон. Метоксильные группы образуют сигналы при 3,78 и 3.26 м.д., две N- метильные группы – при 2,09 и 2,06 м.д., O-ацетильная группа проявляется сигналом при 2,00 м.д. Под действием ацетильной группы сигнал протона при C_{11} смещается в слабое поле на ~1,5 м.д. и проявляется в виде широкого, 35 гц, мультиплета при 5,00 м.д.

Большая ширина сигнала свидетельствовала о наличии двух вицинальных констант ~12-15 гц. Из этого сделано заключение, что в α -положении к C_{II} – атому, т.е. в C_{10} – и C_{12} – положениях кольца D расположены метиленовые группы. Исходя из этого, для метоксильной группы в спироциклогексановом кольце возможны два положения – при C_9 и C_{13} .

Схема 8

СТОРОЕНИЕ И ПРЕВРАЩЕНИЯ ЛУТЕИЦИНА



Положение ацетильной, метоксильной группы при C_{13} , в целом строение лутеина, подтверждено частичным синтезом из лутеина (CXXXII). Для этого реакцией ацетилизации последнего получили пентациклический кетон CXXXI. Последний восстанавливали боргидридом натрия и выделили соединение, идентичное с лутеином.

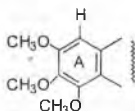
На основании приведенных выше данных для лутеина предложено строение II-окси-2, 13-диметокси – I, 13-оксагексагидрогемипропорфина (CXXXIX) [63].

2.5. Строение и превращения крокифлорина, крокифлоринона и тригамина

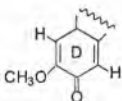
Крокифлорин имеет в УФ-спектр максимумы поглощения при 220 и 282 нм ($\lg \epsilon$ 4,47; 3,81), в ИК – спектре – полосы поглощения при 1670, 1645, 1625 и 1595 cm^{-1} , указывающие на наличие диеновой группировки. В ПМР-спектре алкалоида присутствуют резонансные сигналы N-метильной группы (2,84 м.д.), четырех метоксильных групп (4,00; 3,78; 3,78 и 3,60 м.д.) и трех ароматических протонов (6,72; 6,50 и 6,28 м.д.). В масс-

спектре обнаруживаются пики основных ионов с m/e 385 (M^+ , 100%), $M-15$, $M-31$, $M-43$; $M-57$; $M-59$, $M-72$, $M-101$, $M-128$.

По спектральным данным крокифлорин близок к прогомпроапорфиновым и гомоморфинановым алкалоидам с диеноновым кольцом. По значениям хим. сдвигов метоксильных групп алкалоид аналогичен О-метиландроцимбину. По-видимому, как и в последнем, три О-метильные группы и протон с хим. сдвигом 6,28 м.д. расположены в бензольном кольце и составляют фрагмент молекулы (А):



Четвертой метоксильной группе по значению хим. сдвигов протонов (3,60 м.д.) соответствует положение в диеноновом кольце. Исходя из наличия в основании еще не отнесенных двух ароматических протонов, можно представить второй фрагмент его молекулы (D). Отсутствие спин-спинового взаимодействия между этими



протонами позволяет приписать одному из них положение при C_6 – и второму – положение C_3 – в кольце D.

Из брутто формулы основания – $C_{22}H_{27}O_5N$ вытекает 10 «ненасыщенности» (число двойной связей и циклов). Из них 8 относятся к фрагментам А и D, и по не учтенным количествам атомов углерода и водорода следует еще два цикла (В и С). Один из них должен быть гетероциклическим (азотсодержащим).

Сравнительным изучением ПМР – спектров О-метиландроцимбина и крокифлорина сделано предложение, что они различаются либо сочленением четырех их циклов, либо конфигурацией колец В и С.

Это подтверждено также ^{13}C -ЯМР-спектром основания: спектры двух указанных соединений различаются, в основном, хим. сдвигами атомов углерода, относящихся к циклам В и С.

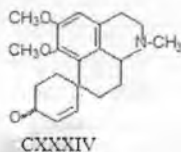
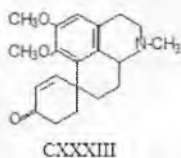
Таким образом, крокифлорин является неизвестным изомером О-метиландроцимбина.

Крокифлорин имеет в УФ – спектре перегибы при 227, 276 и 288 нм. По ИК – спектру установлено присутствие в нем

карбонильной группы, сопряженной с двойной связью (1695 см^{-1}), ароматического кольца ($1600, 900\text{-}800\text{ см}^{-1}$) и метиленовых групп ($2940, 1470\text{ см}^{-1}$). По масс-спектрометрическому распаду / ионы M^+ , $(M-1)^+$, $(M-43)^+$ / это основание также было отнесено к тетрагидроизохинолиновым алкалоидам, содержащим N – метильную группу.

В ПМР – спектре йодметилата основания, снятом в трифторуксусной кислоте, присутствуют сигналы: трехпротонные синглеты при 2,65 и 3,02 м.д. – двух N – метильных групп, шестипротонный синглет при 3,52 м.д. – двух групп ароматического кольца, однопротонный синглет при 6,48 м.д., присущий протону бензольного кольца, дублеты двух олефиновых протонов с центрами при 5,89 ($J_{\alpha\beta}=10\text{ гц}$,) и 6,89 ($J_{\alpha\beta}=10\text{ гц}$, $J_{\beta\beta}=1,8\text{ гц}$) м.д. Присутствие в спектре АВ – квартета олефиновых протонов и расположение одного из сигналов в слабом поле показали наличие в молекуле основания фрагмента $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}=\text{O}$.

Приведенные выше данные свидетельствовали о близости строения крокифлоринона к частично гидрированным гомоопорфиновым соединениям типа бульбокодина и йолантамина. Исходя из этого, для него были предложены два вероятных строения – СXXXIII и СXXXIV с олефиновой связью при C_{12} – и C_{13} – или C_9 – и C_{10} – положениях



Для крокифлоринона было подтверждено строение 1,2 – диметокси – 9,10 – дигидрогомпропорфина (СXXXIII); хроматографически и пробой смешения он был отождествлен с O – метиловым эфиром йолантамина [14].

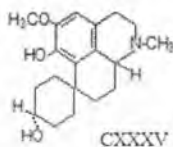
Тригамин имеет в УФ – спектре максимумы поглощения при 216 и 287 нм, в ИК – спектре – характеристичные полосы гидроксильных групп ($3400 - 3200\text{ см}^{-1}$), $\text{C}=\text{C}$ – связей бензольного кольца (1600 см^{-1}) и метиленовых групп (1480 см^{-1}). В ПМР – спектре присутствуют резонансные сигналы протонов N – метильной группы (2,34 м.д), метоксильной группы, находящейся в бензольном кольце (3,75 м.д.) и протона бензольного кольца (однопротонный синглет при 6,48 м.д.). В масс – спектре основания

обнаруживаются пики главных ионов с m/e 317(M^+ , 49%), 316 ($9M-1$)⁺(100%), 300, 274, 256, 244, 228, 205, 202, характерные для производных тетрагидроизохинолина.

Спектральные данные позволили отнести тригамин к соединениям ряда гомопропорфина.

Положение метоксильной группы основания при C_2 определено изучением внутримолекулярного ядерного эффекта Оверхаузера относительно протона при C_3 – месторасположение вторичной спиртовой гидроксильной группы при C_{11} – предположено из биогенетических схем гомоопорфиновых алкалоидов безвременников. Геминальный к данной гидроксильной группе третичный в О,О – диацетилтригамине смещается в 5,02 м.д. Ширина сигнала этого протона $J=8,8$ гц свидетельствует о его экваториальной ориентации. Следовательно, гидроксильная группа при C_{11} – положении ориентирована аксиально.

Приведенные данные позволили предложить для тригамина строение I,II – диокси – 2 – метокси гексагидрогомпопорфина [15].



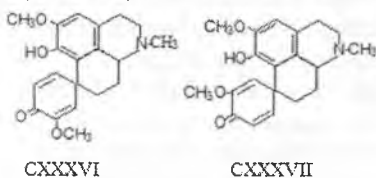
Основание было идентифицировано с одним из продуктов восстановительного распада регеламина – I – окси – 12 – дезокси – I,12 – дезоксарегеламином. Исходя из этих данных, для тригамина соответствует $C_{6a}R$ – конфигурация.

2.6. Строение и превращения

крейзигинона, дигидрокрейзигинона и бульбокодина

Крейзигинон – один из первых гомопропорфиновых алкалоидов с установленным строением. Баттерсби и сотр. [13] еще до выделения этого соединения синтезировали два диенона гомопропорфинового ряда (CXXXV и CXXXVI) и основываясь на предполагаемой биогенетической схеме гомопропорфиновых оснований, использовали их как стандарты (свидетели) для хроматографического изучения минорных алкалоидов *Kreysigiamultiflora*. В результате было обнаружено в растении основание, выделенное и спектрально отождествленное с диеном CXXXVI. Строение крейзигинона как 1-окси-2,12-

диметоксигомопропорфина впоследствии было подтверждено изучением реакции ацетализации.



CXXXVI

CXXXVII

Крейзигинон, его ацетальное и полуацетальное производные имеют следующие спектральные данные, позволившие предложить им соответственно строения CXXXVI, XI и CXXXVII:

CXXXVII. УФ-спектр (λ -макс.): 214, 243, 287 нм ($\lg \epsilon$ 4,54; 4,15; 3,78).

ИК-спектр (ν макс.): 3550 (ОН), 1659, 1633, 1614 см^{-1} (C=C=O).

ПМР-спектр (δ): 6,96 м.д. (C_{13} -H, дд, $J_{9,10}=10$ гц, $J_{9,13}=3$ гц), 6,51

м.д. (C_3 -H, с), 6,20 м.д. (C_{10} -H, д, $J_{9,10}=10$ гц), 5,77 м.д. (C_{13} -H, д, $J_{9,13}=3$ гц), 3,74 м.д. (3H, с, ар.ОСН₃), 3,59 (3H, с, ол.ОСН₃), 2,41 м.д. (3H, с, NCH₃). Масс-спектр m/e 341 (M^+).

XI. $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N}$, M^+ 341, бесцветные иглы с т.пл. 197-198°.

УФ-спектр (λ -макс.): 230, 275 нм ($\lg \epsilon$ 4,07; 3,69).

ИК-спектр (ν макс.): 1690 (C=O), 1645 см^{-1} (ол. C=C).

ПМР-спектр (δ): 6,90 м.д. (C_9 -H, дд, $J_{9,10}=11$ гц, $J_{9,13}=2$ гц), 6,57

(C_3 -H, с), 6,57 (C_3 -H, с), 5,98 м.д. (C_{10} -H, д, $J_{9,10}=11$ гц), 3,77 (3H, с,

ар ОСН₃) 3,59 (3H, с, алиф.ОСН₃), 2,42 (3H, с, NCH₃), 2,28 м.д. (2H, д, $J_{9,13}=2$ гц, CH₂-гр.при C₁₃).

XII: $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N} \cdot 1/6 \text{C}_6\text{H}_6$, M^+ 327, бесцветные иглы с т.пл. 240° (разл).

УФ-спектр (λ -макс.): 230, 276 нм ($\lg \epsilon$ 4,06; 3,05).

ИК-спектр (ν макс.): 3405 (ОН), 1695 (C=O), 1640 см^{-1} (ол. C=C).

ПМР-спектр (δ): 7,10 (C_9 -H, дд, $J_{9,10}=11$ гц, $J_{9,13}=2,0$ гц), 6,57

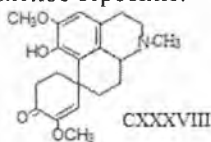
(C_3 -H, с), 6,00 (C_{10} -H, д, $J_{9,10}=11,0$ гц), 4,65 (ОН), 3,77 (3H, с, ар ОСН₃) 2,43 (3H, с, NCH₃), 2,21 м.д. (2H, д, $J_{9,13}=2$ гц, CH₂-гр.при C₁₃), 7,3 м.д. (протоны сольватного бензола).

Впоследствии другими авторами [35] осуществлен новый синтез крейзигинона, установлены конфигурации СХХХVI и СХХХVII [64, 65].

Дигидрокрейзигинон-выделили и изучили также Баттерсби и сотр [13]. В УФ- спектре основания имеются максимумы поглощения при 220 и 269 нм, в ИК-спектре-полосы поглощения гидроксильной группы (3500 см^{-1}) и сопряженной с двойной связью карбонильной группы ($1678, 1635, 1610\text{ см}^{-1}$).

В ПМР-спектре основания обнаружены резонансные сигналы протонов N-метильной группы (3H, с, 2, 54 м.д.), метоксильных групп расположенных в бензольном кольце и при еноновой группе (3Hx2, СС, 3, 84 и 3,54 м.д.), протонов бензольного кольца и при олефиновой двойной связи (1Hx2, СС, 6,54 и 5,74 м.д.).

Приведенные данные и эмпирический состав по сравнению с крейзигиномом дали возможность авторам предложить для дигидрокрейзигинона вероятное строение:

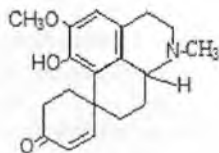


Однако соответствует ли это основание по конфигурации в спироцентре к крейзигинону ими не выяснено.

Бульбокодин выделили и изучили Шантави и сотр [66, 67]. В УФ-спектре его имеются максимумы поглощения при 235 и 285 нм, в ИК-спектре-полосы поглощения фенольной гидроксильной группы (3615 см^{-1}) и карбонильной группы, сопряженной с двойной связью ($1675, 1620\text{ см}^{-1}$). В масс-спектре присутствуют пики основных ионов с m/e 313 (M^+ , 68%), 312 (M^+ - 1,100%), M^+ - 28 (42%), M^+ - 43 (23%), M^+ - 63 (65%), M^+ - 71 (32%) и M- 84 (20%).

В ПМР-спектре основания обнаруживаются резонансные сигналы протонов N-метильной группы (3H,с,2,78 м.д.) и ароматической метоксильной группы (3H,с,3,80 м.д.) протона бензольного кольца (6,70 м.д., с,1H) и двух олефиновых протонов (AB-система, два двухпротонных синглета с центрами при 5,77 и 6,85 м.д.).

На основании близости физических констант и спектральных данных к проапорфиновым алкалоидам амуронину [68] и линеаризину [69, 70] для бульбокодина предложено строение:



CXXXIX

Положение метоксильной группы при C_2 по отношению к протону бензольного кольца (C_3 -H) основания установлено изучением внутримолекулярного ядерного эффекта Оверхаузера.

Изучением оптического кругового дихроизма для основания при C_{6a} -атоме определена R-конфигурация.

2.7. Строение и превращение 12-деметиллутеина

12-деметиллутеин (CXL), состава $C_{18}H_{23}O_4N$, имеет т.пл. 177-178°. В ИК-спектре его присутствуют полосы поглощения бензольного кольца, метиленовых и гидроксильных групп ($1470, 1595, 3460 \text{ см}^{-1}$). В масс-спектре проявляются пики ионов с m/z 317 (M^+ , 42%), 316 ($M-1$)⁺ (100%), 299 ($M-19$)⁺, 274 ($M-43$)⁺.

В ПМР-спектре основания (рис.3) присутствуют сигналы ароматического протона H-3 (H, с, 6,50 м.д.) и N-метильной группы (3H, с, 2,35 м.д.).

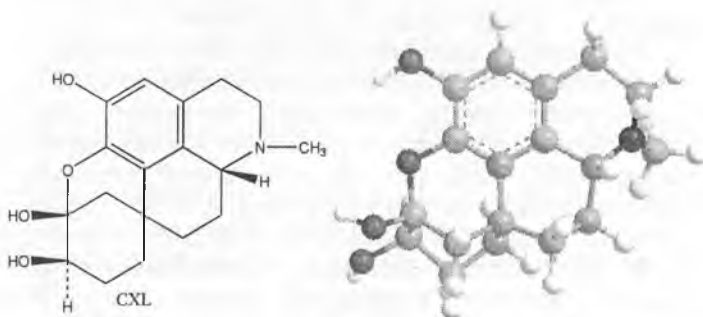


Рис. 2. Пространственное строение 12-деметиллутеина

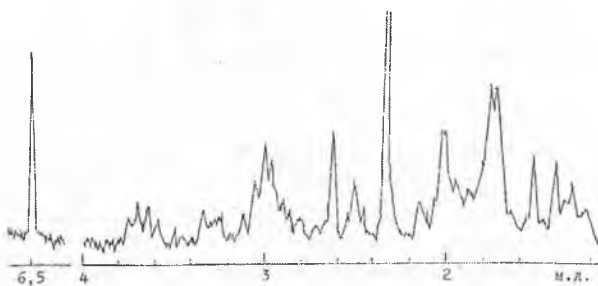


Рис 3. ПМР спектр 12-деметиллутеина

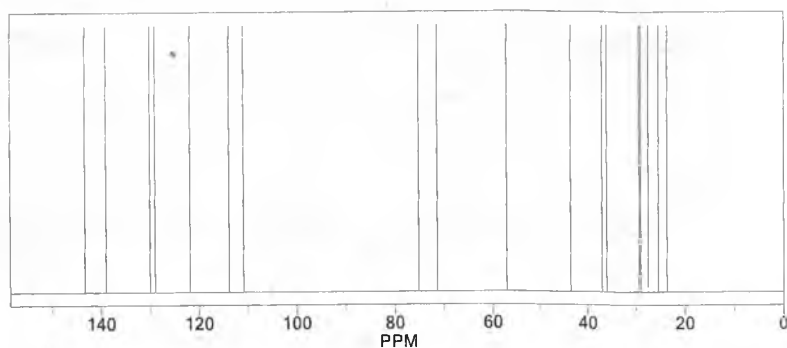


Рис 4. ^{13}C спектр 12-деметиллутеина

По приведенным спектральным данным, это соединение также было отнесено к группе гомопрорфиновых оснований со спироциклогексаноловым кольцом [20]. Отсутствие сигналов от протонов метоксильных групп в ПМР-спектре дало возможность предложить, что кислородсодержащие функциональные группы основания, как и в известном алкалоиде кессельридине, исходятся в вида гидроксильных групп. Для подтверждения этого проводили реакцию ацетилирования основания. При этом выделили соединение, в ПМР-спектре которого (рис.5) проявляется трехпротонные синглеты при 2,00 и 2,02 м.д., соответствующие двум О-ацетильным группам. Сохранение фенольной гидроксильной группы в диацетильном производном основании было определено по растворимости его в разбавленных щелочах.

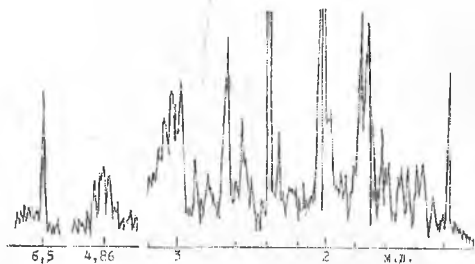
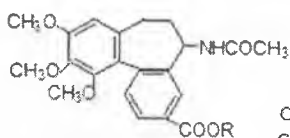
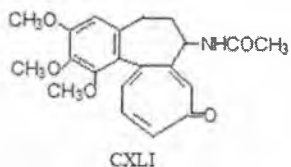


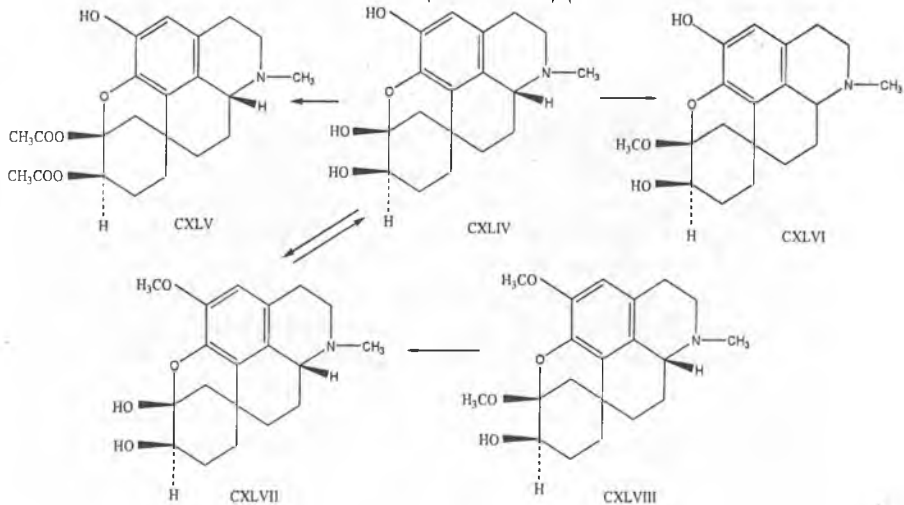
Рис 5. ПМР-спектр О,О-диацетилпроизводного 12-деметиллутеина



CXXII. R= CH₃
CXXIII. R= H

Схема 9

СТРОЕНИЕ И ПРЕВРАЩЕНИЕ 12-ДЕМЕТИЛЛУТЕИНА



В низкочастотной области и ПМР-спектра основания проявляется индивидуальный однопротонный сигнал при 3,68 м.д., который в спектре диацетильного производного сильно смещается в слабое поле, проявляясь при 4,86 м.д. Это можно объяснить влиянием на этот протон геминальной гидроксильной группы в самом основании и О-ацетильной группы – в диацетильном производном. Дуплет-дуплетное расщепление взаимодействия с $J=11,0$ 5,5 Гц указывает на его аксиальное расположение при С-II в кольце D и нахождение рядом с одной метиленовой группой.

Из приведенных данных диацетильному производному основания соответствует строение CXLV (схема 9).

Строение CXLV для диацетильного производного основания соответствует также из следующих данных: при метилировании основания диазометаном выделено О-метильное производное, идентифицированное с регеколлином (CXLVII), превращенным далее реакцией метанолиза в регелинин (CXLVIII).

Строение основания как 2,2, 12-тригидрокси-1, 12-оксагексагидро-гомопропорфина (CXLIV) окончательно установлено частичным синтезом его из лутеина (CXLVI) – кислотным гидролизом последнего (схема 9).

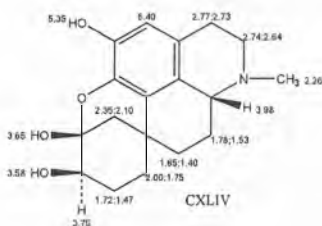


Рис.6. Значения ПМР спектра атомов 12-деметиллутеина

Таблица 2
Межатомные расстояния и валентные углы молекулы 12-деметиллутеина

| Атом 1 | Атом 2 | Межатомные расстояния | Атом 3 | Валентный угол | Тип связей |
|--------|--------|-----------------------|--------|----------------|------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| C(2) | C(1) | 1.3370 | | | |
| C(3) | C(2) | 1.3370 | C(1) | 120.0000 | |
| C(11) | C(2) | 1.4970 | C(1) | 121.3987 | Pro-R |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|-------|-------|--------|-------|----------|----------|
| C(4) | C(3) | 1.3370 | C(2) | 120.0000 | Dihedral |
| C(7) | C(3) | 1.4970 | C(2) | 121.3987 | Pro-R |
| C(5) | C(4) | 1.3370 | C(3) | 120.0000 | Dihedral |
| C(10) | C(4) | 1.4970 | C(3) | 121.3987 | Pro-R |
| C(6) | C(1) | 1.3370 | C(2) | 120.0000 | Dihedral |
| O(19) | C(1) | 1.3550 | C(2) | 124.2985 | Pro-R |
| C(15) | O(19) | 1.4020 | C(1) | 110.8000 | Dihedral |
| N(8) | C(7) | 1.4380 | C(3) | 110.7400 | Dihedral |
| C(13) | C(7) | 1.5230 | C(3) | 109.4700 | Pro-R |
| C(12) | C(11) | 1.5230 | C(2) | 109.4700 | Dihedral |
| C(14) | C(11) | 1.5230 | C(2) | 109.4700 | Pro-S |
| C(16) | C(15) | 1.5230 | C(14) | 109.4700 | Pro-S |
| C(18) | C(11) | 1.5230 | C(2) | 109.4700 | Pro-R |
| C(9) | C(10) | 1.5230 | C(4) | 109.4700 | Dihedral |
| C(17) | C(16) | 1.5230 | C(15) | 109.4700 | Dihedral |
| O(23) | C(6) | 1.3550 | C(1) | 120.0000 | Pro-S |
| O(20) | C(15) | 1.4020 | C(14) | 98.1349 | Pro-S |
| O(21) | C(16) | 1.4020 | C(15) | 109.4493 | Pro-S |
| C(24) | N(8) | 1.4380 | C(7) | 131.0833 | Pro-S |
| H(26) | C(5) | 1.1000 | C(4) | 120.0000 | Pro-S |
| H(25) | C(7) | 1.1130 | C(3) | 108.6179 | Pro-S |
| H(22) | C(16) | 1.1130 | C(15) | 109.4793 | Pro-R |
| H(27) | C(9) | 1.1130 | N(8) | 109.2492 | Pro-R |
| H(28) | C(9) | 1.1130 | N(8) | 109.0125 | Pro-S |
| H(29) | C(10) | 1.1130 | C(4) | 109.4493 | Pro-S |
| H(30) | C(10) | 1.1130 | C(4) | 109.4793 | Pro-R |
| H(31) | C(12) | 1.1130 | C(11) | 112.4660 | Pro-R |
| H(32) | C(12) | 1.1130 | C(11) | 116.5908 | Pro-S |
| H(33) | C(13) | 1.1130 | C(7) | 112.7473 | Pro-R |
| H(34) | C(13) | 1.1130 | C(7) | 117.2596 | Pro-S |
| H(35) | C(14) | 1.1130 | C(11) | 112.3864 | Pro-S |
| H(36) | C(14) | 1.1130 | C(11) | 116.4017 | Pro-R |
| H(37) | C(17) | 1.1130 | C(16) | 111.5554 | Pro-R |
| H(38) | C(17) | 1.1130 | C(16) | 114.4323 | Pro-S |
| H(39) | C(18) | 1.1130 | C(11) | 109.0265 | Pro-R |
| H(40) | C(18) | 1.1130 | C(11) | 108.4938 | Pro-S |
| H(41) | O(20) | 0.9420 | C(15) | 120.0000 | Dihedral |
| H(42) | O(21) | 0.9420 | C(16) | 120.0000 | Dihedral |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|-------|-------|--------|------|----------|----------|
| H(43) | O(23) | 0.9720 | C(6) | 120.0000 | Dihedral |
| H(44) | C(24) | 1.1130 | N(8) | 109.5000 | Dihedral |
| H(45) | C(24) | 1.1130 | N(8) | 109.4418 | Pro-S |
| H(46) | C(24) | 1.1130 | N(8) | 109.4618 | Pro-R |

2.8. Структура и превращения регелинона и 12-деметилрегелинона

Регелинон имеет в УФ-спектре максимумы поглощения при 248, 300 и 395 нм, в ИК – спектре – полосы поглощения гидроксильной группы (3240 см^{-1}), карбонильной группы (1690 см^{-1}) и $\text{C}=\text{C}$ – связей бензольного кольца (1585 см^{-1}).

В ПМР-спектре основания (в CF_3COOH) присутствуют резонансные сигналы протонов от двух метоксильных групп (4,18 и 3,23 м.д.) и одного геминального по отношению к гидроксильной группе протона (3,88 м.д.). В О-ацетильном производном сигнал этого протона сдвигается в слабое поле (5,08 м.д.). Полуширина сигнала (~6 гц) свидетельствует об экваториальной ориентации этого протона и следовательно, аксиальной ориентации гидроксильной группы основания.

В масс-спектре регелинона обнаруживаются пики ионов с m/e 341 (M^+ , 100%), 326, 298, 242, 241, 240, 228, 227, 213, 212, которые являются азотсодержащими фрагментами.

По спектральным данным регелинон резко отличается от ранее известных изохинолиновых оснований и не удалось отнести его к одной из рассмотренных нами групп веществ безвременников.

12-Деметилрегелинон – является алкалоидом безвременника кессельрингина. 12- деметилрегелинон имеет в УФ-спектре максимумы поглощения при 235 и 273 нм, в ИК – спектре – полосы поглощения гидроксильной группы ($3530\text{--}3535\text{ см}^{-1}$), карбонильной группы (1682 см^{-1}) и $\text{C}=\text{C}$ – связей бензольного кольца (1608 см^{-1}).

В ПМР-спектре основания присутствуют сигналы ароматического протона Н-3 (1Н,с, 6,50 м.д.) и N – метильной группы (3Н,с, 2,35 м.д.)

По приведенным спектральным данным это соединение также было отнесено группе гомопроапрофиновых оснований со спироциклогексаноловым кольцом.

В масс-спектре регелинона обнаруживаются пики ионов с m/e 327 (M^+ , 100%), 315, 300, 272, 256, 244, 242, 228, 205, 202, которые являются азотсодержащими фрагментами.

По спектральным данным 12-деметилрегелинон резко отличается от ранее известных изохинолиновых оснований и не удалось отнести его к одной из рассмотренных нами групп веществ безвременников [22].

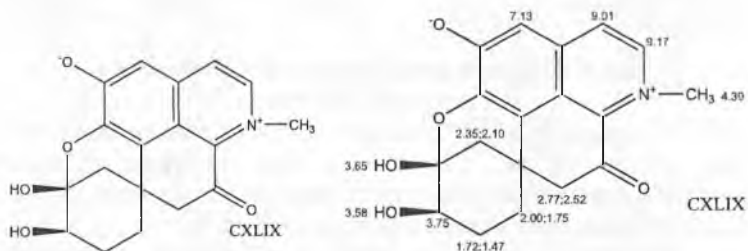


Рис. 7. Значения ПМР-спектра атомов 12-деметилрегелинона

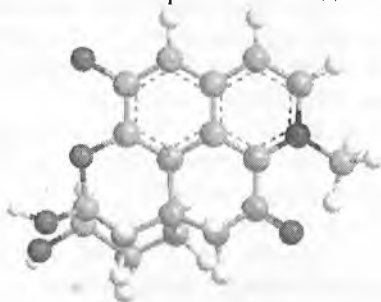


Рис. 8. Пространственное строение 12-деметилрегелинона

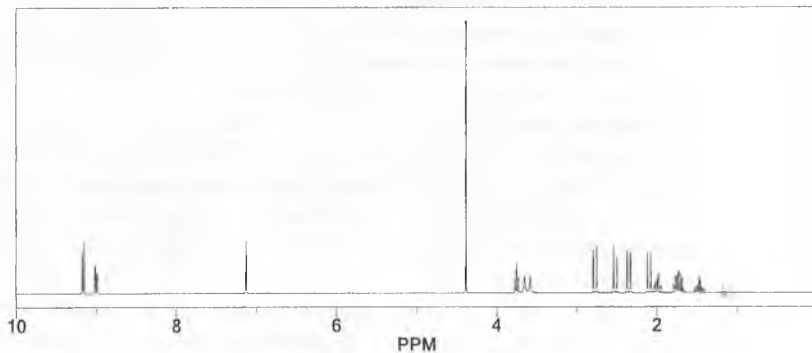


Рис. 9. ПМР-спектр 12-деметилрегелинона.

Квантово-химические расчеты межатомных расстояний и валентных углей молекулы 12-деметилрегилинона (таблица 3.).

Таблица 3
Межатомные расстояния и валентные угли молекулы 12-деметилрегилинона

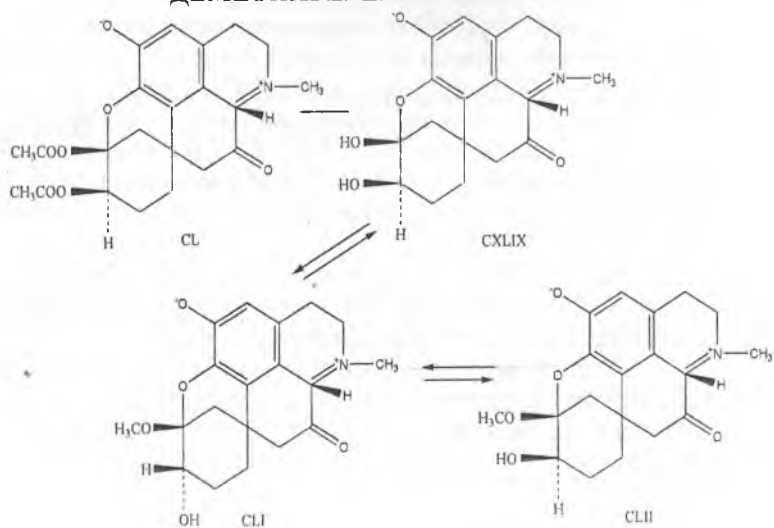
| Атом 1 | Атом 2 | Межатомные расстояния | Атом 3 | Валентный угодь | Тип связей |
|--------|--------|-----------------------|--------|-----------------|------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| C(2) | C(1) | 1.3370 | | | |
| C(3) | C(2) | 1.3370 | C(1) | 120.0000 | |
| C(11) | C(2) | 1.4970 | C(1) | 121.3987 | Pro-R |
| C(4) | C(3) | 1.3370 | C(2) | 120.0000 | Dihedral |
| C(7) | C(3) | 1.3370 | C(2) | 119.9988 | Pro-R |
| C(5) | C(4) | 1.3370 | C(3) | 120.0000 | Dihedral |
| C(10) | C(4) | 1.3370 | C(3) | 119.9988 | Pro-R |
| C(6) | C(1) | 1.3370 | C(2) | 120.0000 | Dihedral |
| O(19) | C(1) | 1.3550 | C(2) | 124.2985 | Pro-R |
| C(15) | O(19) | 1.4020 | C(1) | 110.8000 | Dihedral |
| N(8) | C(7) | 1.3000 | C(3) | 120.0000 | Dihedral |
| C(13) | C(7) | 1.3510 | C(3) | 117.5989 | Pro-R |
| C(9) | C(10) | 1.3370 | C(4) | 120.0000 | Dihedral |
| C(12) | C(11) | 1.5230 | C(2) | 109.4700 | Dihedral |
| C(14) | C(11) | 1.5230 | C(2) | 109.4700 | Pro-S |
| C(16) | C(15) | 1.5230 | C(14) | 109.4700 | Pro-S |
| C(18) | C(11) | 1.5230 | C(2) | 109.4700 | Pro-R |
| C(17) | C(16) | 1.5230 | C(15) | 109.4700 | Dihedral |
| O(22) | C(6) | 1.3550 | C(1) | 120.0000 | Pro-S |
| C(23) | N(8) | 1.5000 | C(7) | 121.0041 | Pro-R |
| O(20) | C(15) | 1.4020 | C(14) | 98.0203 | Pro-S |
| O(21) | C(16) | 1.4020 | C(15) | 109.4493 | Pro-S |
| O(24) | C(13) | 1.2080 | C(7) | 117.3237 | Pro-R |
| H(25) | C(5) | 1.1000 | C(4) | 120.0000 | Pro-S |
| H(26) | C(9) | 1.1000 | N(8) | 121.1791 | Pro-S |
| H(27) | C(10) | 1.1000 | C(4) | 120.0000 | Pro-S |
| H(28) | C(12) | 1.1130 | C(11) | 110.7970 | Pro-R |
| H(29) | C(12) | 1.1130 | C(11) | 112.6417 | Pro-S |
| H(30) | C(14) | 1.1130 | C(11) | 110.9506 | Pro-S |
| H(31) | C(14) | 1.1130 | C(11) | 113.0038 | Pro-R |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|-------|-------|--------|-------|----------|----------|
| H(32) | C(16) | 1.1130 | C(15) | 109.4793 | Pro-R |
| H(33) | C(17) | 1.1130 | C(16) | 108.7487 | Pro-R |
| H(34) | C(17) | 1.1130 | C(16) | 107.8483 | Pro-S |
| H(35) | C(18) | 1.1130 | C(11) | 109.6460 | Pro-S |
| H(36) | C(18) | 1.1130 | C(11) | 109.9390 | Pro-R |
| H(37) | O(20) | 0.9420 | C(15) | 120.0000 | Dihedral |
| H(38) | O(21) | 0.9420 | C(16) | 120.0000 | Dihedral |
| H(39) | C(23) | 1.1130 | N(8) | 109.5000 | Dihedral |
| H(40) | C(23) | 1.1130 | N(8) | 109.4418 | Pro-S |
| H(41) | C(23) | 1.1130 | N(8) | 109.4618 | Pro-R |

По приведенным спектральным данным, это соединение также было отнесено к группе гомопропорфиновых оснований спироциклогексаноловом кольцо.

При действии уксусного ангидрида и безводного уксуснокислого натрия 12-деметилрегелинон образует O,O-диацетильное производное (CL); в ИК-спектре его проявляются полосы поглощения двух O-ацетильных (1750 см^{-1}).

По значениям сигналов ароматических протонов и протонов метильных групп, а также триплетный характер сигнала геминального протона H-11, смещенного в слабое поле (5,08 м.д.) в ПМР-спектре диацетил-12-деметилрегелинона, свидетельствуют о близости его строения к алкалоидам ряда регелинона. Это нами было подтверждено частичным синтезом 12-деметилрегелинона из регелинона (CLII): последний действием диазометана превратили в O-метильное производное (CLI), которое при гидролизе в 5%-ной серной кислоте образовало вещество, хроматографически идентичное с 12-деметилрегелиноном (схема 10).

СТРОЕНИЕ И ПРЕВРАЩЕНИЕ 12-
ДЕМЕТИЛРЕГЕЛИНОНА

2.9. Строение и превращения регеколлина

Регеколлин имеет состав $C_{19}H_{25}O_4N$, т.пл. 230-231⁰ и $[\alpha]_D^{+36^0}$. В УФ-спектре его проявляются максимумы поглощения при 214 и 268 нм, в ИК-спектре – полосы поглощения бензольного кольца (1595 $см^{-1}$), метиленовых и гидроксильных групп (1475, 3500 $см^{-1}$).

В ПМР – спектре основания (рис.9) проявляются сигналы ароматического протона Н-3 (ИН,с, 3,75 м.д.) метоксильной группы бензольного кольца (ЗН, с, 3,75 м.д.) и N-метильной группы (ЗН,с, 2,36 м.д.). Масс-спектр его содержит пики ионов с m/z 331 (M^+ , 46%), 330 ($M-1$)⁺ (100%), 270, 244.

Данные ПМР- и масс-спектров позволили отнести регеколлин к группе гомопротапорфиновых алкалоидов безвременников, что подтверждено химическими превращениями [18].

Реакцией ацетилирования основания уксусным ангидридом в присутствии концентрированной серной кислоты получено О, О-диацетильное производное (CLXII, схема 11), что подтверждается присутствием в его ИК-спектре полос поглощений при 1750 и 1740 $см^{-1}$, а

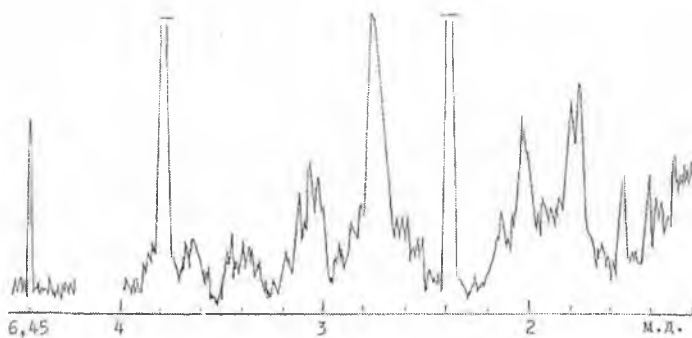
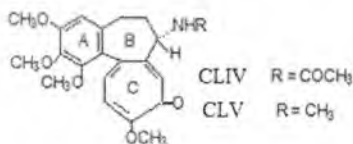
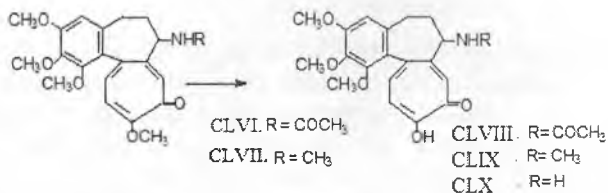


Рис. 10. ПМР-спектр регеколлина





в ПМР-спектре (Рис. 11) – появлением трехпротонных синглетных сигналов с хим. сдвигами 2,02 и 2,00 м.д.

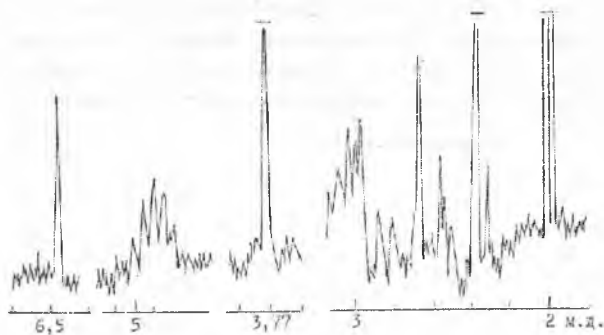
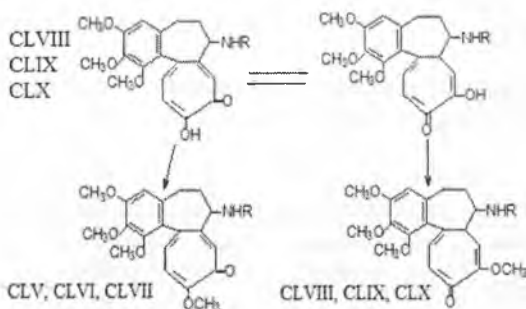


Рис. 11. ПМР-спектр диацетилрегеколхина



При действии уксусного ангидрида и безводного уксуснокислого натрия регеколхин образует O,O,N-триацетильное производное (CLXIII); в ИК-спектре его проявляются полосы поглощения двух O-ацетильных (1750 см⁻¹) и одной N-триацетильной группы (1650 см⁻¹).

По значениям сигналов ароматических протонов и протонов метильных групп, а также триплетный характер сигнала геминального протона Н-11, смещенного в слабое поле (4,90 м.д.) в ПМР-спектре диацетилрегеколхина, свидетельствуют о близости его строения к

алкалоидам ряда лутеина. Это нами было подтверждено частичным синтезом регеколхина из лутеина (CLXIV): последний действием диазометана превратили в О-метильное производное (CLXV), которое при гидролизе в 5% - ной серной кислоте образовало вещество, хроматографически идентичное с регеколхином.

С другой, стороны реакция метанолиза регеколхина также приводила к соединению, идентичному с О-метиллутеином.

Таким образом, регеколхин имеет строение 11, 12-дигидрокси-2-метокси-1, 12-оксагексагидрогептопропорфина с экваториально ориентированной гидроксильной группой в кольце D (CLXI). По положительному знаку удельного вращения и корреляции с лутеином для него при C₆ атоме соответствует конфигурация.

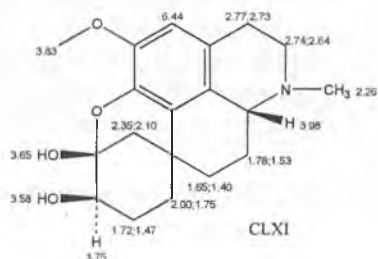


Рис. 12. Значения ПМР-спектра атомов регеколхина

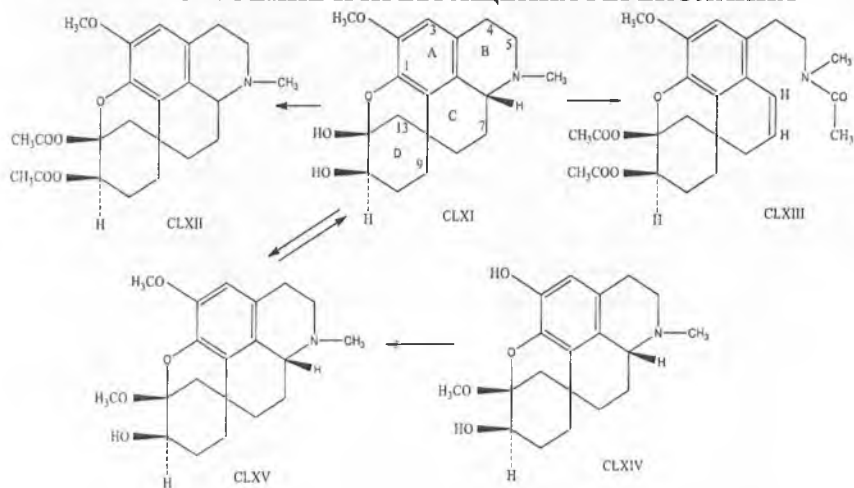
Квант-химические расчеты межатомных расстояний и валентных углей молекулы регеколхина (таблица 4.).

Таблица 4
Межатомные расстояния и валентные угли молекулы регеколхина

| Атом 1 | Атом 2 | Межатомные расстояния | Атом 3 | Валентный уголь | Тип связей |
|--------|--------|-----------------------|--------|-----------------|------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| C(2) | C(1) | 1.3370 | | | |
| C(3) | C(2) | 1.3370 | C(1) | 120.0000 | |
| C(11) | C(2) | 1.4970 | C(1) | 121.3987 | Pro-R |
| C(4) | C(3) | 1.3370 | C(2) | 120.0000 | Dihedral |
| C(7) | C(3) | 1.4970 | C(2) | 121.3987 | Pro-R |
| C(5) | C(4) | 1.3370 | C(3) | 120.0000 | Dihedral |
| C(10) | C(4) | 1.4970 | C(3) | 121.3987 | Pro-R |
| C(6) | C(1) | 1.3370 | C(2) | 120.0000 | Dihedral |
| O(19) | C(1) | 1.3550 | C(2) | 124.2985 | Pro-R |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|--------|-------|--------|-------|----------|----------|
| C(15) | O(19) | 1.4020 | C(1) | 110.8000 | Dihedral |
| N(8) | C(7) | 1.4380 | C(3) | 110.7400 | Dihedral |
| C(13) | C(7) | 1.5230 | C(3) | 109.4700 | Pro-R |
| C(12) | C(11) | 1.5230 | C(2) | 109.4700 | Dihedral |
| C(14) | C(11) | 1.5230 | C(2) | 109.4700 | Pro-S |
| C(16) | C(15) | 1.5230 | C(14) | 109.4700 | Pro-S |
| C(18) | C(11) | 1.5230 | C(2) | 109.4700 | Pro-R |
| C(9) | C(10) | 1.5230 | C(4) | 109.4700 | Dihedral |
| C(17) | C(16) | 1.5230 | C(15) | 109.4700 | Dihedral |
| O(25) | C(6) | 1.3550 | C(1) | 120.0000 | Pro-S |
| O(20) | C(15) | 1.4020 | C(14) | 98.1349 | Pro-S |
| O(21) | C(16) | 1.4020 | C(15) | 109.4493 | Pro-S |
| C(23)* | N(8) | 1.4380 | C(7) | 131.0833 | Pro-S |
| C(26) | O(25) | 1.4020 | C(6) | 120.0000 | Dihedral |
| H(27) | C(5) | 1.1000 | C(4) | 120.0000 | Pro-S |
| H(24) | C(7) | 1.1130 | C(3) | 108.6179 | Pro-S |
| H(22) | C(16) | 1.1130 | C(15) | 109.4793 | Pro-R |
| H(28) | C(9) | 1.1130 | N(8) | 109.2492 | Pro-R |
| H(29) | C(9) | 1.1130 | N(8) | 109.0125 | Pro-S |
| H(30) | C(10) | 1.1130 | C(4) | 109.4493 | Pro-S |
| H(31) | C(10) | 1.1130 | C(4) | 109.4793 | Pro-R |
| H(32) | C(12) | 1.1130 | C(11) | 112.4660 | Pro-R |
| H(33) | C(12) | 1.1130 | C(11) | 116.5908 | Pro-S |
| H(34) | C(13) | 1.1130 | C(7) | 112.7473 | Pro-R |
| H(35) | C(13) | 1.1130 | C(7) | 117.2596 | Pro-S |
| H(36) | C(14) | 1.1130 | C(11) | 112.3864 | Pro-S |
| H(37) | C(14) | 1.1130 | C(11) | 116.4017 | Pro-R |
| H(38) | C(17) | 1.1130 | C(16) | 111.5554 | Pro-R |
| H(39) | C(17) | 1.1130 | C(16) | 114.4323 | Pro-S |
| H(40) | C(18) | 1.1130 | C(11) | 109.0265 | Pro-R |
| H(41) | C(18) | 1.1130 | C(11) | 108.4938 | Pro-S |
| H(42) | O(20) | 0.9420 | C(15) | 120.0000 | Dihedral |
| H(43) | O(21) | 0.9420 | C(16) | 120.0000 | Dihedral |
| H(44) | C(23) | 1.1130 | N(8) | 109.5000 | Dihedral |
| H(45) | C(23) | 1.1130 | N(8) | 109.4418 | Pro-S |
| H(46) | C(23) | 1.1130 | N(8) | 109.4618 | Pro-R |
| H(47) | C(26) | 1.1130 | O(25) | 109.5000 | Dihedral |
| H(48) | C(26) | 1.1130 | O(25) | 109.4418 | Pro-S |
| H(49) | C(26) | 1.1130 | O(25) | 109.4618 | Pro-R |

СТРОЕНИЕ И ПРЕВРАЩЕНИЯ РЕГЕКОЛХИНА



2.10. Структура и превращения 12-деметилрегеколина

12-деметилрегеколин, состава $C_{18}H_{14}O_4N$, имеет т.пл. 312-314⁰. 12-деметилрегеколин имеет в УФ-спектре максимумы поглощения при 248, 300 и 395 нм, в ИК – спектре – полосы поглощения гидроксильной группы (3240 cm^{-1}), карбонильной группы (1690 cm^{-1}) и C=C –связей бензольного кольца (1585 cm^{-1}).

В ПМР-спектре основания (в CD_3OD) присутствуют резонансные сигналы протонов от одной метоксильной группы (6,70 м.д.) и одного геминального по отношению к гидроксильной группе протона (3,88 м.д.).

В масс-спектре 12-деметилрегеколина обнаруживаются пики ионов с m/e 341 (M^+ , 100%), 326, 298, 242, 241, 240, 228, 227, 213, 212, которые являются азотсодержащими фрагментами. По спектральным данным 12-деметилрегеколин резко отличается от ранее известных изохинолиновых оснований и не удалось отнести его к одной из рассмотренных нами групп веществ безвременников [21].

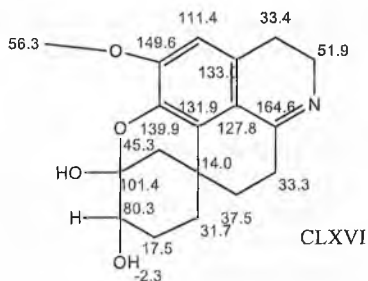
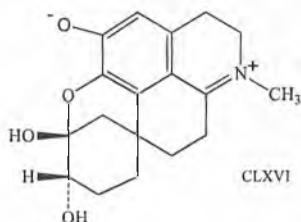


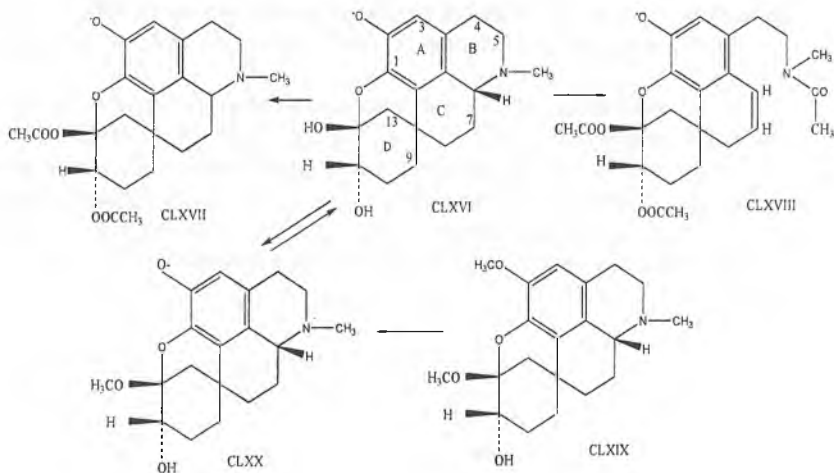
Рис.13. Значения ПМР-спектра атомов 12-диметилрегеколина.

Строение CLXVII для диацетильного производного основания соответствует также из следующих данных: при метилировании основания диазаметаном выделено O-метильное производное, идентифицированное с регеколхином (CLXX), превращенным далее реакцией метанолиза в регелинин (CLXIX).

При ацетилировании основания уксусным ангидридом, в зависимости от условий реакции, образуется N,O-диацетильное производное CLXVIII (схема 12). Это указывает на содержание в нем тетрагидроизохинолинового ядра и гидроксильной группы. Не метилируется как diazometаном, так и йодистым метилом в присутствие щелочей.

Схема 12

СТРОЕНИЕ И ПРЕВРАЩЕНИЯ 12-ДЕМЕТИЛРЕГЕКОЛИНА



Квантово-химические расчеты межатомных расстояний и валентных углов молекулы приведены таблицей 5.

Таблица 5

Межатомные расстояния и валентные углы молекулы 12-деметилрегекколина

| Атом 1 | Атом 2 | Межатомные расстояния | Атом 3 | Валентный угол | Тип связей |
|--------|--------|-----------------------|--------|----------------|------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| C(2) | C(1) | 1.3370 | | | |
| C(3) | C(2) | 1.3370 | C(1) | 120.0000 | |
| C(11) | C(2) | 1.4970 | C(1) | 121.3987 | Pro-R |
| C(4) | C(3) | 1.3370 | C(2) | 120.0000 | Dihedral |
| C(7) | C(3) | 1.3370 | C(2) | 119.9988 | Pro-R |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|-------|-------|--------|-------|----------|----------|
| C(5) | C(4) | 1.3370 | C(3) | 120.0000 | Dihedral |
| C(10) | C(4) | 1.4970 | C(3) | 121.3987 | Pro-R |
| C(6) | C(1) | 1.3370 | C(2) | 120.0000 | Dihedral |
| O(21) | C(1) | 1.3550 | C(2) | 124.2985 | Pro-R |
| C(15) | O(21) | 1.4020 | C(1) | 110.8000 | Dihedral |
| N(8) | C(7) | 1.2600 | C(3) | 120.0000 | Dihedral |
| C(13) | C(7) | 1.4970 | C(3) | 121.3987 | Pro-R |
| C(9) | C(10) | 1.5230 | C(4) | 109.4700 | Dihedral |
| C(12) | C(11) | 1.5230 | C(2) | 109.4700 | Dihedral |
| C(14) | C(11) | 1.5230 | C(2) | 109.4700 | Pro-S |
| C(16) | C(15) | 1.5230 | C(14) | 109.4700 | Pro-S |
| C(18) | C(11) | 1.5230 | C(2) | 109.4700 | Pro-R |
| C(17) | C(16) | 1.5230 | C(15) | 109.4700 | Dihedral |
| O(19) | C(6) | 1.3550 | C(1) | 120.0000 | Pro-R |
| C(20) | N(8) | 1.4700 | C(7) | 120.5242 | Pro-S |
| O(23) | C(15) | 1.4020 | C(14) | 112.7633 | Pro-S |
| O(24) | C(16) | 1.4020 | C(15) | 109.4793 | Pro-R |
| H(25) | C(5) | 1.1000 | C(4) | 120.0000 | Pro-R |
| H(22) | C(16) | 1.1130 | C(15) | 109.4493 | Pro-S |
| H(26) | C(9) | 1.1130 | N(8) | 108.7711 | Pro-S |
| H(27) | C(9) | 1.1130 | N(8) | 107.9002 | Pro-R |
| H(28) | C(10) | 1.1130 | C(4) | 109.4493 | Pro-R |
| H(29) | C(10) | 1.1130 | C(4) | 109.4793 | Pro-S |
| H(30) | C(12) | 1.1130 | C(11) | 109.6849 | Pro-R |
| H(31) | C(12) | 1.1130 | C(11) | 110.0300 | Pro-S |
| H(32) | C(13) | 1.1130 | C(7) | 109.0570 | Pro-R |
| H(33) | C(13) | 1.1130 | C(7) | 108.5648 | Pro-S |
| H(34) | C(14) | 1.1130 | C(11) | 110.8457 | Pro-S |
| H(35) | C(14) | 1.1130 | C(11) | 112.7563 | Pro-R |
| H(36) | C(17) | 1.1130 | C(16) | 109.4206 | Pro-S |
| H(37) | C(17) | 1.1130 | C(16) | 109.4122 | Pro-R |
| H(38) | C(18) | 1.1130 | C(11) | 115.8069 | Pro-R |
| H(39) | C(18) | 1.1130 | C(11) | 124.6051 | Pro-S |
| H(40) | C(20) | 1.1130 | N(8) | 109.5000 | Dihedral |
| H(41) | C(20) | 1.1130 | N(8) | 109.4418 | Pro-S |
| H(42) | C(20) | 1.1130 | N(8) | 109.4618 | Pro-R |
| H(43) | O(23) | 0.9420 | C(15) | 120.0000 | Dihedral |
| H(44) | O(24) | 0.9420 | C(16) | 120.0000 | Dihedral |

2.11. Структура и превращения лутергина

Лутергин имеет в УФ-спектре максимумы поглощения при 233 и 272 нм. В щелочных растворах максимумы поглощения претерпевают bathochromный сдвиг (на 8 нм), что указывает на наличие в основании фенольной гидроксильной группы. Цветная реакция с хлорным железом подтверждает данные УФ - спектра. В ИК – спектре основания присутствуют полосы поглощения при 1679, 1670, 1617, 1603 и 3540 см⁻¹, свидетельствующие о присутствии ароматического кольца, еноновой группировки и гидроксильной группы. В масс-спектре основания имеет пики основных ионов с m/z 328 (M⁺ 39 %), 313,302, 285 (M⁺41%), 257, 240, 232 (M⁺ 49, 100%), 230, 216, 182 и 180.

ПМР-спектр свидетельствует о наличии в нем N-метильной группы (2,37 м.д.), одной O-метильной группы, расположенной в ароматическом кольце (3,78 м.д.) и у олефиновой двойной связи (3,51 м.д.), протонов одной гидроксильной группы (6,08 м.д.) ароматического и олефинового протонов (однопротонные синглеты при 6,6 и 5,79 м.д.) .

По спектральным данным лутергин резко отличается от ранее известных изохинолиновых оснований и не удалось отнести его к одной из рассмотренных нами групп веществ безвременников [23].

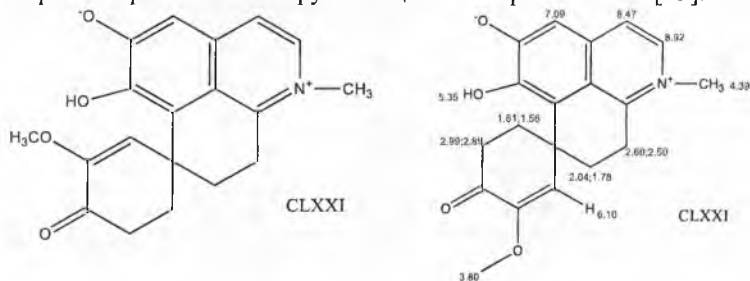


Рис. 14. Значения ПМР-спектра атомов лутергина

Квантово-химические расчеты межатомных расстояний и валентных углов молекулы лутергина приведены в таблице 6.

Таблица 6^{*}

Межатомные расстояния и валентные углы молекулы лутергина

| Атом 1 | Атом 2 | Межатомные расстояния | Атом 3 | Валентный угол | Тип связей |
|--------|--------|-----------------------|--------|----------------|------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| C(4) | C(3) | 1.3370 | | | |
| C(5) | C(4) | 1.3370 | C(3) | 120.0000 | |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|-------|-------|--------|-------|----------|----------|
| C(7) | C(4) | 1.3370 | C(3) | 119.9988 | Pro-R |
| C(11) | C(3) | 1.4970 | C(4) | 121.4000 | Dihedral |
| C(2) | C(3) | 1.3370 | C(4) | 119.9988 | Pro-R |
| C(6) | C(5) | 1.3370 | C(4) | 120.0000 | Dihedral |
| C(10) | C(5) | 1.3370 | C(4) | 119.9988 | Pro-R |
| N(8) | C(7) | 1.3000 | C(4) | 120.0000 | Dihedral |
| C(13) | C(7) | 1.4970 | C(4) | 121.3987 | Pro-R |
| C(1) | C(2) | 1.3370 | C(3) | 120.0000 | Dihedral |
| C(9) | C(10) | 1.3370 | C(5) | 120.0000 | Dihedral |
| C(14) | C(11) | 1.4970 | C(3) | 109.4700 | Dihedral |
| C(12) | C(11) | 1.5230 | C(3) | 109.4700 | Pro-R |
| C(18) | C(11) | 1.5230 | C(3) | 109.4700 | Pro-R |
| C(15) | C(14) | 1.3370 | C(11) | 121.4000 | Dihedral |
| C(16) | C(15) | 1.3510 | C(14) | 117.6000 | Dihedral |
| C(17) | C(18) | 1.5230 | C(11) | 109.4700 | Dihedral |
| O(19) | C(1) | 1.3550 | C(2) | 119.9994 | Pro-S |
| O(20) | C(2) | 1.3550 | C(1) | 120.0000 | Pro-S |
| C(22) | N(8) | 1.5000 | C(7) | 119.8034 | Pro-R |
| O(23) | C(15) | 1.3550 | C(14) | 121.2000 | Pro-R |
| O(21) | C(16) | 1.2080 | C(15) | 122.0261 | Pro-R |
| C(24) | O(23) | 1.4020 | C(15) | 120.0000 | Dihedral |
| H(25) | C(14) | 1.1000 | C(11) | 119.3000 | Pro-S |
| H(26) | C(6) | 1.1000 | C(1) | 120.0000 | Pro-S |
| H(27) | C(9) | 1.1000 | N(8) | 120.8202 | Pro-R |
| H(28) | C(10) | 1.1000 | C(5) | 120.0000 | Pro-R |
| H(29) | C(12) | 1.1130 | C(11) | 110.4409 | Pro-R |
| H(30) | C(12) | 1.1130 | C(11) | 111.8034 | Pro-S |
| H(31) | C(13) | 1.1130 | C(7) | 108.6638 | Pro-R |
| H(32) | C(13) | 1.1130 | C(7) | 107.6515 | Pro-S |
| H(33) | C(17) | 1.1130 | C(16) | 112.7534 | Pro-R |
| H(34) | C(17) | 1.1130 | C(16) | 117.2740 | Pro-S |
| H(35) | C(18) | 1.1130 | C(11) | 109.4493 | Pro-R |
| H(36) | C(18) | 1.1130 | C(11) | 109.4793 | Pro-S |
| H(37) | O(20) | 0.9720 | C(2) | 120.0000 | Dihedral |
| H(38) | C(22) | 1.1130 | N(8) | 109.5000 | Dihedral |
| H(39) | C(22) | 1.1130 | N(8) | 109.4418 | Pro-R |
| H(40) | C(22) | 1.1130 | N(8) | 109.4618 | Pro-S |
| H(41) | C(24) | 1.1130 | O(23) | 109.5000 | Dihedral |
| H(42) | C(24) | 1.1130 | O(23) | 109.4418 | Pro-R |
| H(43) | C(24) | 1.1130 | O(23) | 109.4618 | Pro-S |

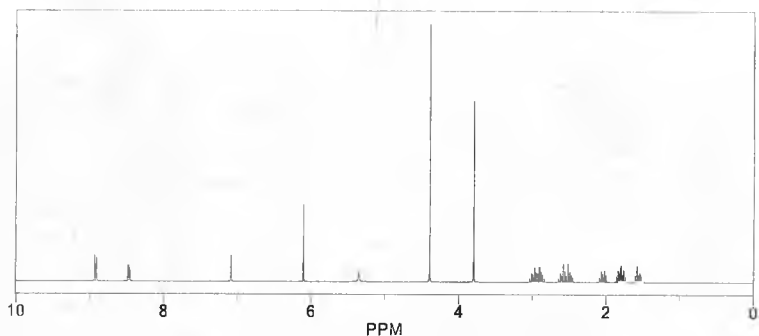


Рис. 15. ПМР-спектр лутергина.

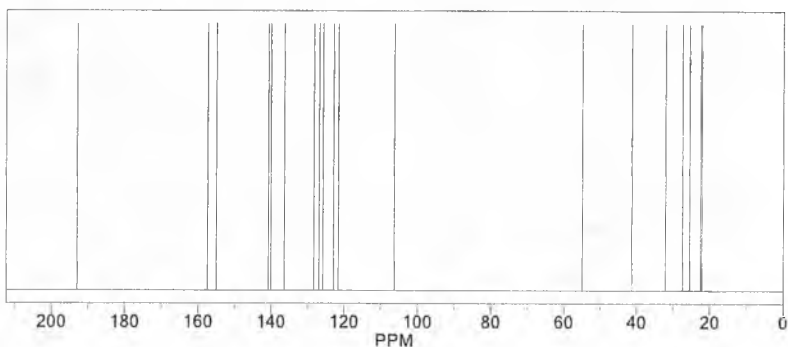


Рис. 16. ^{13}C -спектр лутергина.

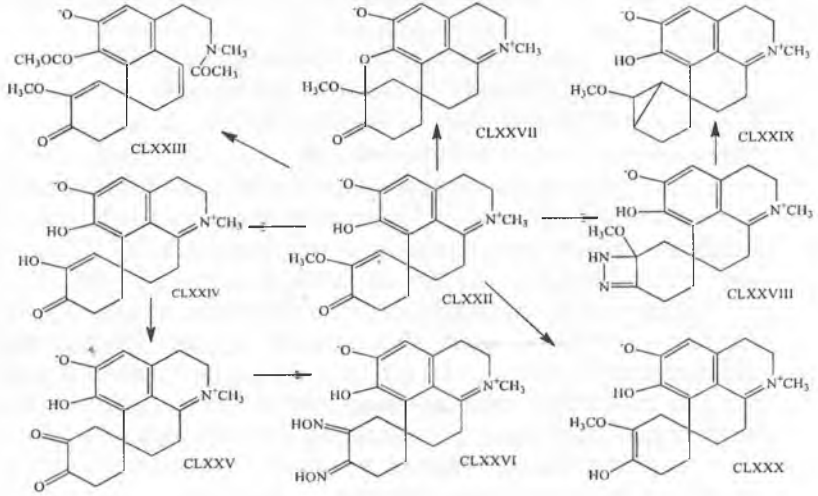
Реакцией ацетализации лутергина получен кеталь CLXXVII.

При действии уксусного ангидрида и уксуснокислого натрия из основания получены O,N-диацетильные производные (CLXXIII), свидетельствующие о присутствии в нем гидроксильной группы и тетрагидроизохинолинового ядра.

Нагревание лутеидина в кислых растворах приводило к образованию α -дикетона (CLXXV), строение которого подтверждено получением диоксима (CLXXVI).

Взаимодействием основания с гидразин гидратом образуется пиразалиновое производное (CLXVIII), претерпевающее каталитическое разложение превращением в соединение, содержащее в своей структуре циклопропановое кольцо (CLXXIX) (схема 13).

СТРОЕНИЕ И ПРЕВРАЩЕНИЯ ЛУТЕРГИНА



2.12. Структура и превращения лутергинина

Лутергинин имеет в УФ-спектре максимумы поглощения при 230 и 272 нм. В щелочных растворах максимумы поглощения претерпевают bathochromный сдвиг (на 8 нм), что указывает на наличие в основании фенольной гидроксильной группы. Цветная реакция с хлорным железом подтверждает данные УФ - спектра. В ИК – спектре основания присутствуют полосы поглощения при 1677, 1667, 1616, 1601 и 3535-3540 см^{-1} , свидетельствующие о присутствии ароматического кольца, еноновой группировки и гидроксильной группы. В масс-спектре основания имеют пики основных ионов с m/z 329 (M^+ 37 %), 314, 304, 286 (M^+ 40%), 258, 242, 233 (M^+ 49, 100%), 231, 217, 182, 180.

ПМР-спектр свидетельствует о наличии в нем N-метильной группы (2,37 м.д.), одной O-метильной группы, расположенной в ароматическом кольце (3,78 м.д.) и у олефиновой двойной связи (3,51 м.д.), протонов двух гидроксильных групп (6,08 м.д.), ароматического и олефинового протонов (однопротонные синглеты при 6,6 и 5,79 м.д.).

По спектральным данным лутергинин резко отличается от ранее известных изохинолиновых оснований и не удалось отнести его к одной из рассмотренных нами групп веществ безвременников [24].

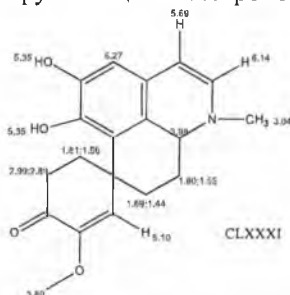


Рис. 17. Значения ПМР-спектра атомов лутергинина.

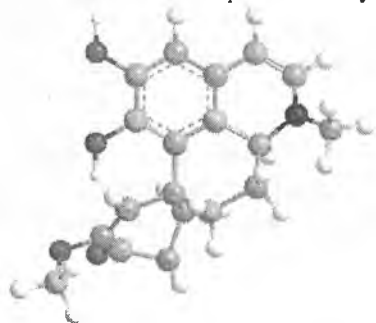


Рис. 18. Пространственное строение лутергинина

Квантово-химические расчеты межатомных расстояний и валентных углей молекулы лутергинина (таблица 7).

Таблица 7

Межатомные расстояния и валентные угли молекулы лутергинина

| Атом 1 | Атом 2 | Межатомные расстояния | Атом 3 | Валентный уголь | Тип связей |
|--------|--------|-----------------------|--------|-----------------|------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| C(4) | C(3) | 1.3370 | | | |
| C(5) | C(4) | 1.3370 | C(3) | 120.0000 | |
| C(7) | C(4) | 1.4970 | C(3) | 121.3987 | Pro-R |
| C(11) | C(3) | 1.4970 | C(4) | 121.4000 | Dihedral |
| C(2) | C(3) | 1.3370 | C(4) | 119.9988 | Pro-R |
| C(6) | C(5) | 1.3370 | C(4) | 120.0000 | Dihedral |
| C(10) | C(5) | 1.3370 | C(4) | 119.9988 | Pro-R |
| C(1) | C(2) | 1.3370 | C(3) | 120.0000 | Dihedral |
| C(14) | C(11) | 1.4970 | C(3) | 109.4700 | Dihedral |
| C(12) | C(11) | 1.5230 | C(3) | 109.4700 | Pro-R |
| C(18) | C(11) | 1.5230 | C(3) | 109.4700 | Pro-R |
| C(9) | C(10) | 1.3370 | C(5) | 120.0000 | Dihedral |
| N(8) | C(7) | 1.4700 | C(4) | 110.3000 | Dihedral |
| C(13) | C(7) | 1.5230 | C(4) | 109.4700 | Pro-S |
| C(15) | C(14) | 1.3370 | C(11) | 121.4000 | Dihedral |
| C(16) | C(15) | 1.3510 | C(14) | 117.6000 | Dihedral |
| C(17) | C(18) | 1.5230 | C(11) | 109.4700 | Dihedral |
| O(19) | C(1) | 1.3550 | C(2) | 119.9994 | Pro-R |
| O(20) | C(2) | 1.3550 | C(1) | 120.0000 | Pro-R |
| O(23) | C(15) | 1.3550 | C(14) | 121.2000 | Pro-S |
| C(22) | N(8) | 1.4700 | C(7) | 123.6970 | Pro-R |
| O(21) | C(16) | 1.2080 | C(15) | 121.7357 | Pro-R |
| C(24) | O(23) | 1.4020 | C(15) | 120.0000 | Dihedral |
| H(25) | C(9) | 1.1000 | N(8) | 119.9624 | Pro-S |
| H(26) | C(14) | 1.1000 | C(11) | 119.3000 | Pro-S |
| H(27) | C(10) | 1.1000 | C(5) | 120.0000 | Pro-R |
| H(28) | C(6) | 1.1000 | C(1) | 120.0000 | Pro-R |
| H(29) | C(7) | 1.1130 | C(4) | 109.3504 | Pro-R |
| H(30) | C(12) | 1.1130 | C(11) | 108.4600 | Pro-R |
| H(31) | C(12) | 1.1130 | C(11) | 107.1797 | Pro-S |
| H(32) | C(13) | 1.1130 | C(7) | 107.0431 | Pro-S |
| H(33) | C(13) | 1.1130 | C(7) | 103.9370 | Pro-R |
| H(34) | C(17) | 1.1130 | C(16) | 112.7315 | Pro-R |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|-------|-------|--------|-------|----------|----------|
| H(35) | C(17) | 1.1130 | C(16) | 117.2219 | Pro-S |
| H(36) | C(18) | 1.1130 | C(11) | 109.4493 | Pro-R |
| H(37) | C(18) | 1.1130 | C(11) | 109.4793 | Pro-S |
| H(38) | O(19) | 0.9720 | C(1) | 120.0000 | Dihedral |
| H(39) | O(20) | 0.9720 | C(2) | 120.0000 | Dihedral |
| H(40) | C(22) | 1.1130 | N(8) | 109.5000 | Dihedral |
| H(41) | C(22) | 1.1130 | N(8) | 109.4418 | Pro-R |
| H(42) | C(22) | 1.1130 | N(8) | 109.4618 | Pro-S |

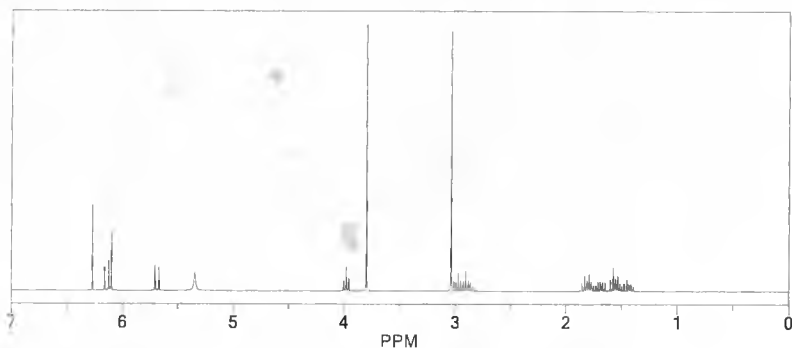


Рис. 19. ^1H -спектр лутергинина.

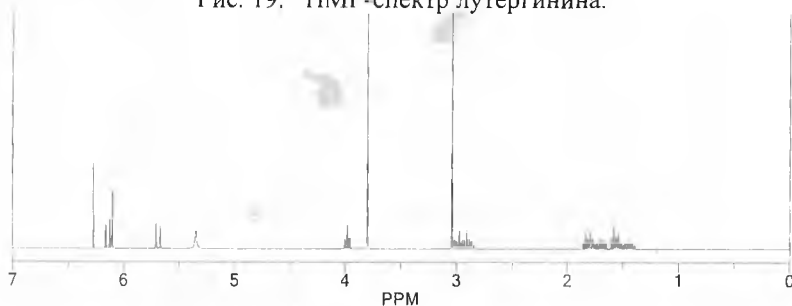


Рис. 20. ^{13}C -спектр лутергинина

При установлении строения лутергинина (CLXXXI) изучали его различные спектральные данные и многочисленные химические превращения. Наиболее важными из них можно считать следующие (схема 14.): при действии уксусного ангидрида и уксуснокислого натрия

из основания получено O,N-диацетильное производное (CLXXXII), свидетельствующее о присутствии в нем гидроксильной группы и тетрагидроизохинолинового ядра. Нагревание лутергина в кислых растворах приводило к образованию α -дикетона (CLXXXIV), строение которого подтверждено получением диоксима (CLXXXV). При реакции ацетализации основания получен кеталь (CLXXXVI). Восстановление лутергина гидразина гидратом (по Кижнеру) образует пиразалиновое производное (CLXXXVII), претерпевающее каталитическое разложение с превращением в соединение, содержащее в своей структуре циклопропановое кольцо (CLXXXVIII). Строение которого подтверждено получением диоксима (CLXXXV).

Схема 14



Глава 3. Спектроскопия алкалоидов и их производных

УФ-, ИК-, ЯМР- и масс-спектроскопии широко использовались, особенно в последние годы, для идентификации и изучения структуры алкалоидов колхицин содержащих растений. Комплексные спектральные исследования многих алкалоидов приводили к установлению их строения или же к получению основной информации об их химической природе.

Ниже рассмотрены данные отдельных видов спектроскопии различных групп алкалоидов безвременников.

УФ-спектры трополоновых алкалоидов и их производных являлись объектами исследования в ряде работ [71, 72]. Колхицин имеет максимумы поглощения при 247 и 350 нм ($\lg \epsilon$ 4,47; 4,20), которые не изменяются в кислых и щелочных растворах. Колхицеину-продукту гидролиза колхицина соответствует в нейтральных и кислых растворах те же максимумы поглощения, но в щелочных растворах они сдвигаются в относительно длинноволновую область, и увеличивается их экстенция. Было показано, что особое, аналитическое значение в спектрах соединений с трополоновым кольцом имеет второй, очень широкий максимум (350 нм), обусловленный присутствием в них трополонового кольца.

В дальнейшем эти данные были подтверждены изучением трополона и его простых производных [73] и использованы при исследовании строения новых алкалоидов, выделенных из безвременников. Другие трополоновые алкалоиды по УФ-спектру близки к колхицину [72, 74].

Соединения n- и изо-ряда (изоколхицин, изокеколцин, дезацетилизоколхицин) незначительно различаются максимумами поглощения; в последней второй максимум несколько сдвинут в коротковолновую область с сохранением той же экстинкции [74].

УФ-спектры тетрагидроизохинолиновых и андроцимбиновых оснований легко различаются от спектров трополоновых алкалоидов и их фотохимических изомеров. Фенилэтилизохинолиновое основание аутомпалин показывает максимумы поглощения при 225 (перегиб) и 285 нм ($\lg \epsilon$ 4,25; 3,61), бисфенилэтилизохинолиновое основание мелантиоидин- при 200 и 283 ($\lg \epsilon$ 4,36; 3,34), обусловленные поглощением ароматического хромофора.

Гомопрорпорфиновые основания с циклогексадиеноновым кольцом, имея совершенно различные строения, проявляют близкие спектры поглощения. Это объясняется сходством их хромофорных систем. Диеноновые соединения имеют в спектре три максимума поглощения – 211-215, 240-244 и 280-287 нм. Полосы при 211-215 (основная) и 280-287 нм (вторичная) соответствуют поглощению ароматического кольца, при 240-244 нм – хромофору диеноновой группировки [25, 26, 75].

Циклогексеноновые гомопрорпорфины, не содержащие метоксильную группу в кольце D (йолантамин), показывают «гексеноновую» полосу при 225 нм (I_{ge} 4,3) и «ароматическую» - при 288 нм (I_{ge} 3,3). Соединения с еновой метоксильной группой (лутейдин) имеют максимумы поглощения при 220-228 и 269-272 нм (I_{ge} 3,89; 4,05), со спиросиклогексаноловым кольцом (кессельрингин) – при 218 и 290 нм (I_{ge} 4,13; 3,48) (рис. 21, 22) [45, 76].

УФ-спектр лутейнина (рис. 23.) резко отличается от спектров других алкалоидов отсутствием ярко выраженных максимумов поглощения, что объясняется его своеобразной структурой без ароматического кольца.

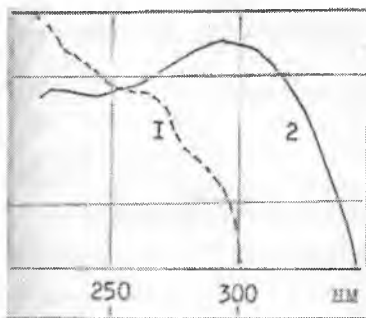
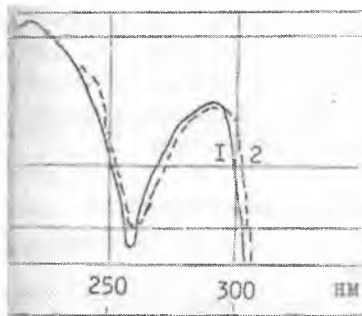


Рис. 21.
УФ-спектры йолантамина (1) и лутейдина (2)

Рис.22.
УФ-спектры кессельрингина (1) и лутейнина (2)



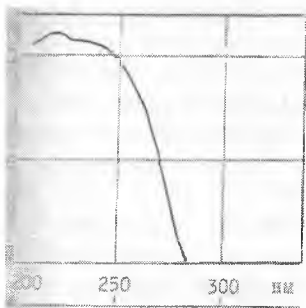


Рис.23. УФ-спектр лутеина

ИК-спектры фенилэтилизохинолиновых, бисфенилэтилизохинолиновых и гомопрорпориновых (мерендерин, рис.25) оснований имеют в области $1600-750\text{ см}^{-1}$ много полос поглощения, которые мало исследованы. Из них достоверно можно отнести лишь полосы $\text{C}=\text{C}$ -связей ароматических колец (160 см^{-1}), метиленовых и метоксильных групп ($1465-1480, 2850-3070\text{ см}^{-1}$). При $3450-3560\text{ см}^{-1}$ проявляются полосы поглощения фенольных гидроксильных групп [77].

Гомоморфинановые и гомопрорпориновые основания, содержащие диеновую группировку (андроцимбин, крейзигинон), кроме полос в области $1600-700\text{ см}^{-1}$, проявляют очень характерные полосы поглощения при $1610-1618, 1630-1647, 1650-1672\text{ см}^{-1}$ [1, 75].

Полосу поглощения в области $1610-1618\text{ см}^{-1}$, имеющую слабую интенсивность, приписывают π -электронной системе ароматического ядра. Полосу средней интенсивности- $1630-1647\text{ см}^{-1}$ относят к двойным связям циклогексадиеновой группы и полосу высокой интенсивности при $1650-1672\text{ см}^{-1}$ – сопряженной диеновой карбонильной группе.

Присутствие метоксильной группы у диеновой группировки смещает эти полосы в сторону длинных волн на $5-10\text{ нм}$.

В гомопрорпориновых основаниях с спироциклогексеноновым кольцом (йолантамин) сопряженная карбонильная группа проявляется при $1670-1690\text{ см}^{-1}$ и олефиновая связь – при 1620 см^{-1} (рис. 26).

Присутствие метоксильной группы в диеновом кольце (лутеидин) увеличивает интенсивность полосы олефиновой связи и сдвигает ее к $1625-1640\text{ см}^{-1}$.

Гомопрорпорфиновые основания с спироциклогексаноловым кольцом как с ацетильной группировкой (кессельрингин), так и без нее (тригамин), имеют много полос поглощения в области 700-1600 см^{-1} . В них легко обнаруживаются полосы поглощения бензольного кольца (1600, 900-80 см^{-1}), метиленовых, метоксильных и гидроксильных групп.

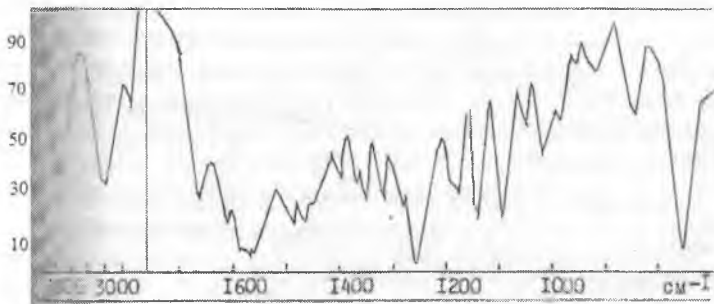


Рис.24. ИК спектр колхицина.

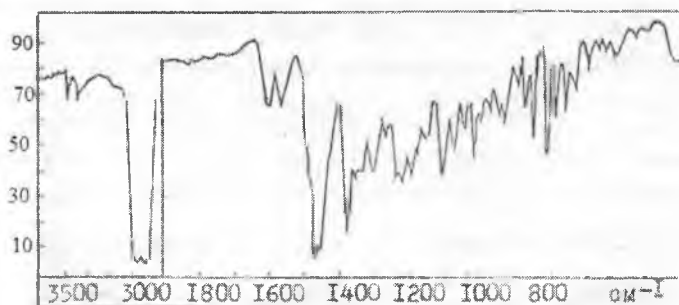


Рис. 25. ИК-спектр мерендерина

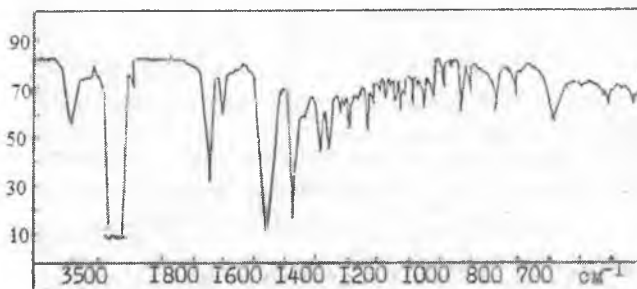


Рис. 26. ИК-спектр йолантамина

Гомопрорпорфиновые основания в зависимости от строения кольца D имеют различной сложности ПМР-спектра. Относительно трудными для первоначальной расшифровки оказались спектры соединений с диеноновым кольцом. При 6,50-6,65 м.д. проявляется сигнал C_3 -протона ароматического кольца, при 3,76-3,83 м.д.-метоксильные группы и при 2,35-2,43 м.д. N-метильная группа. Ввиду асимметричности спироциклодиенонового кольца по отношению к плоскости фенильного радикала, H_α и H_α' , а также H_β и H_β' протоны в них не являются эквивалентными и образуют в спектре два АВ-типа кватер с разными хим. сдвигами (1-окси-2-метоксигомопрорпорфин, XXVII) [78].

По строению, соответственно и по ПМР-спектру, XXVII аналогичен прорпорфиновому основанию глазиовину.

В спектре диеноновых гомопрорпорфинов между H_α и H_α' , H_β и H_β' обнаруживается дальнее спин-спиновое взаимодействие величин, соответственно, 1,5-1,6 и 2,5 гц [61, 78].

При наличии метоксильной группы в диеноновом кольце спектр несколько упрощается. Данные ПМР-спектра одного из таких соединений – крейзигина-были приведены при обсуждении его строения. В диенонах с метоксильной группой в α - или α' -положении к кетогруппе сигнал H_β или H_β' составляет также 10 гц, дальнее взаимодействие между протонами H_β и метиленовой группой при C_{10} не обнаруживается (йолантамин, XXIII) (рис. 27) [61]:

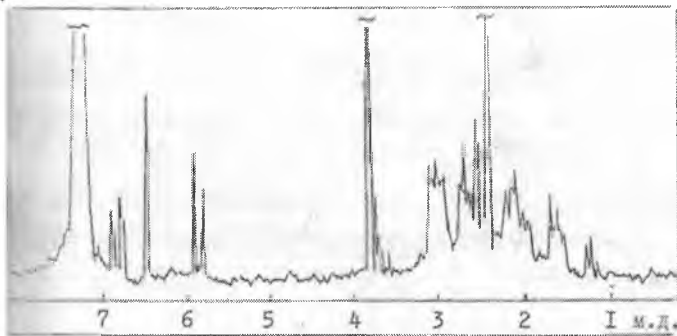


Рис.27. ПМР-спектр йоланамина

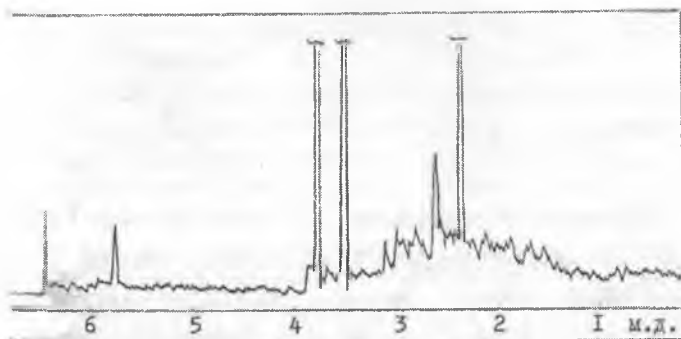


Рис.28. ПМР-спектр лутеидина.

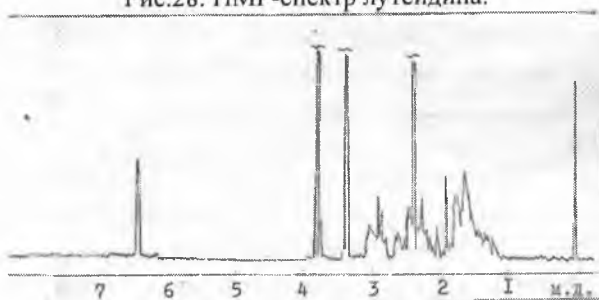


Рис.29. ПМР-спектр регелина.

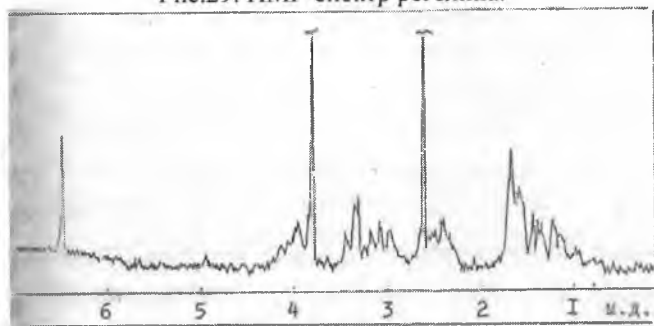
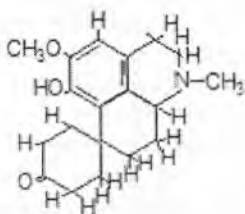


Рис.30. ПМР-спектр тригамина.

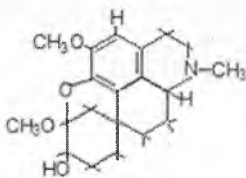


| | |
|---------------------|------------|
| CH ₃ (2) | - 3,73 M.D |
| CH ₃ (3) | - 6,40 " |
| CH ₃ (6) | - 2,35 " |
| CH (12) | - 5,80 " |
| CH (13) | - 6,80 " |

СХС

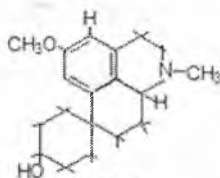
В соединениях, содержащих в спироциклоеноновом кольце метоксильную группу (лутеин, XXII), сигнал олефинового протона проявляется при 5,79 м.д. с константой дальнего спин-спинового взаимодействия 1,0 гц (рис.28) [8].

Гомопрорпорфиновые основания с спироциклогексаноловым кольцом как с ацетальной (или полуацетальной) группировкой (регелин, L), так и без нее (тригамин, XXVI) характеризуются присутствием в слабом поле спектра сигнала лишь одного ароматического протона (однопротонный синглет при 6,50 м.д.). Хим. сдвиги ароматической, метоксильной и N-метильной групп в них существенно не отличаются от хим сдвигов тех же групп в диеноновых и еноновых гомопрорпорфинах.



СХСI

| | |
|------|------------|
| (3) | - 6,42 M.D |
| (2) | - 3,74 M.D |
| (12) | - 3,34 M.D |
| (6) | - 2,36 M.D |
| (II) | - 3,34 M.D |



СХСII

| | |
|------|------------|
| (3) | - 6,48 M.D |
| (2) | - 3,75 M.D |
| (6) | - 2,34 M.D |
| (II) | - 3,95 M.D |

Сигнал метоксильной группы кольца D в них несколько сдвинут в сильное поле, чем в диенонах (рис.29, 30) [15, 48, 52].

ПМР-спектры некоторых других алкалоидов и производных обсуждены при рассмотрении их строения.

¹³С-ПМР-спектры алкалоидов безвременников впервые исследованы нами [79]. Полученные данные были использованы

для подтверждения отдельных фрагментов молекулы алкалоидов или всей их структуры.

Углеродный состав и положение заместителей в алкалоидах исследовались методом импульсной Фурье-спектроскопии при естественном содержании изотопа ^{13}C . Качественный состав углеродов был установлен по числу взаимодействующих с ними протонов при их мощном нерезонансном облучении. Для расшифровки сигналов четвертичных углеродов применялось измерение времени спин-решеточной релаксации T_1 .

Количественный и качественный состав углеродных атомов в гомоморфинах и гомопропорфинах с циклогексадиеноновым кольцом не различается. Поэтому при выборе одного из этих альтернативных структур для коллутина мы изучали его ^{13}C -ПМР-спектр сравнительно со спектрами колхицина и лутеидина. Было установлено, что построению бензольного кольца коллутин более близок к колхицину, чем лутеидину. В спектре коллутина в области 147-150 м.д. проявляются сигналы трех углеродных атомов бензольного кольца. Углероды аналогичного фрагмента в колхицине резонируют при 151-153 м.д. В спектре лутеидина подобная группировка сигналов отсутствует, что показывает иной характер сочленения ароматического кольца с остальной частью молекулы, чем в коллутине.

Сходство ароматической части молекулы в коллутине и колхицине показывают также сигналы четвертичных углеродных атомов. Они резонируют в спектре первого при 134,0 и 136,8 м.д., второго при 133,0 и 138,1 м.д. В спектре лутеидина подобная пара сигналов отсутствует.

Резонансные сигналы углеродных атомов метиленовой, метиновой групп и циклогексадиеноновой части молекулы основания согласуются с предложенной для него структурой.

Гомопропорфиновый алкалоид йолангамин в ^{13}C -ЯМР-спектре имеет сигналы 19 углеродных атомов. В сильном поле спектра проявляются сигналы 9 атомов углерода, находящихся в метиленовых группах, резонируют при 24,4; 28,2; 29,7x2; и 54,6 м.д.

При 39,3 м.д. располагается сигнал четвертичного углерода, который может быть отнесен к спироцентру молекулы основания.

В слабопольной части спектра проявляются сигналы 9-углеродных атомов. Самый низкопольный из них – 196,3 м.д. соответствует карбонильному углероду. Три сигнала – при 109,9; 125,4 и 161, 5 м.д. относятся к углеродам типа $\text{C}=\text{N}$. При 145,7 и

148,1 м.д. проявляются сигналы углеродов бензольного кольца, связанных с кислородом, при 124,6; 126,6 и 126,8 м.д. – четвертичных углеродов (C₁₅, C₁₆, C₁₇) этого же цикла.

Другое гомопропорфиновое основание с еноновой группировкой – лутеидин по резонансным сигналам углеродных атомов близок к йолантамину. В спектре первого из них сигнал C₁₂-атома несколько сдвинут в слабое поле, чем в йолантамине (соотв. 129,2 и 125,4 м.д.). Сигнал C₁₃-атома, связанного с О-метильной группой, проявляется при 148,2 м.д. (в йолантамине 161,5 м.д.) [8].

Гомопропорфиновые основания с ацетальной (и полуацетальной) группировкой, хим. сдвиги углеродных атомов их основного скелета несколько отличаются от неацетализированных соединений. В ¹³C-ЯМР-спектре регелина проявляются сигналы 20 углеродных атомов. Из них 13 расположены в сильнополюсной части и относятся к углеродам при насыщенных связях. Сигналы метиленовых углеродов резонируют при 26,4; 27,0; 28,8; 33,0; 34,2x2 и 53,6 м.д., метиновых – при 60,0 и 70,5 м.д. углеродные атомы О-метильных групп имеют хим. сдвиги 48,9 и 56,0 м.д., N-метильной – 43,6 м.д.

При 34,6 м.д. резонирует четвертичный углерод спироцентра молекулы.

В слабополюсной части спектра проявляются сигналы семи углеродных атомов. Сигнал при 101,9 м.д. принадлежит углероду, связанному с двумя атомами кислорода, что подтверждает наличие в основании ацетальной группировки. Остальные шесть сигналов соответствуют углеродным атомам ароматического цикла; при 110,2 м.д. резонирует углерод =CH-типа, при 142,1 и 145,0 м.д. – углероды, связанные с кислородом. Три сигнала – 123,8; 124,6 и 126,4 м.д. относятся к C₁₄-, C₁₅ и C₁₆- атомам основания [52, 80].

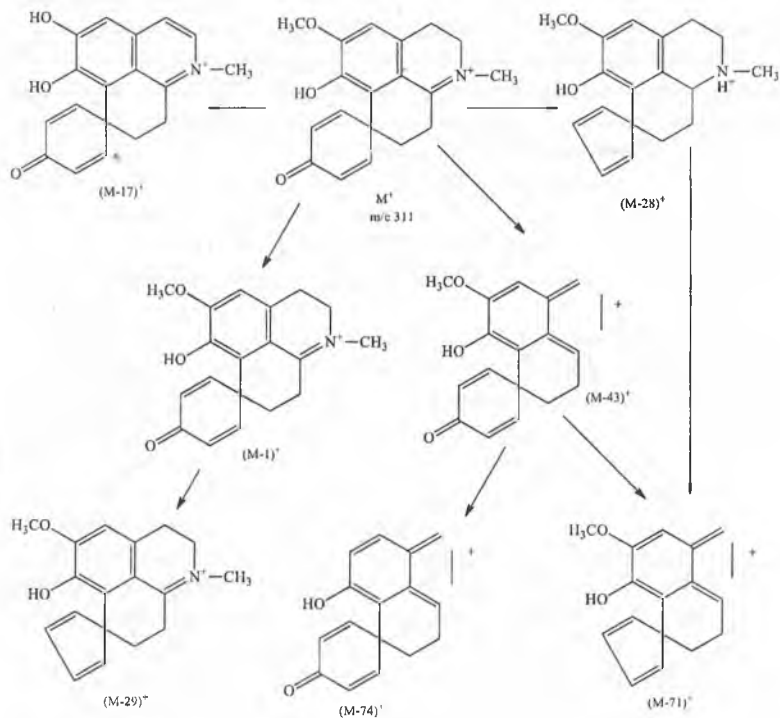
В 1980 г. Хуфффорд и др. [81] опубликовали данные по ¹³C-ЯМР-спектрам колхицина, колхамина и некоторых их производных. Приведенные ими значения хим. сдвигов углеродных атомов для этих двух алкалоидов коррелируются с полученными нами.

Масс-спектры гомопропорфиновых алкалоидов обсуждены в ряде работ [30, 34, 37, 66, 82]. По фрагментации они близки к пропорфиновым соединениям с аналогичным строением [83]. В спектрах алкалоидов со спироциклодиеноновым кольцом наиболее интенсивен пик молекулярного иона. Интенсивны также пики

ионов $(M-1)^+$, $(M-17)^+$, $(M-43)^+$, $(M-71)^+$ и $(M-74)^+$. Фрагментация одного из диенонового соединения – 1-окси-2-метоксигомопропорфина, изученная Каметани и сотр. [78], приведена в схеме 15.

Схема 15

МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИЙ РАСПАД 1-ОКСИ-2-МЕТОКСИГОМОПРОПОРФИНА

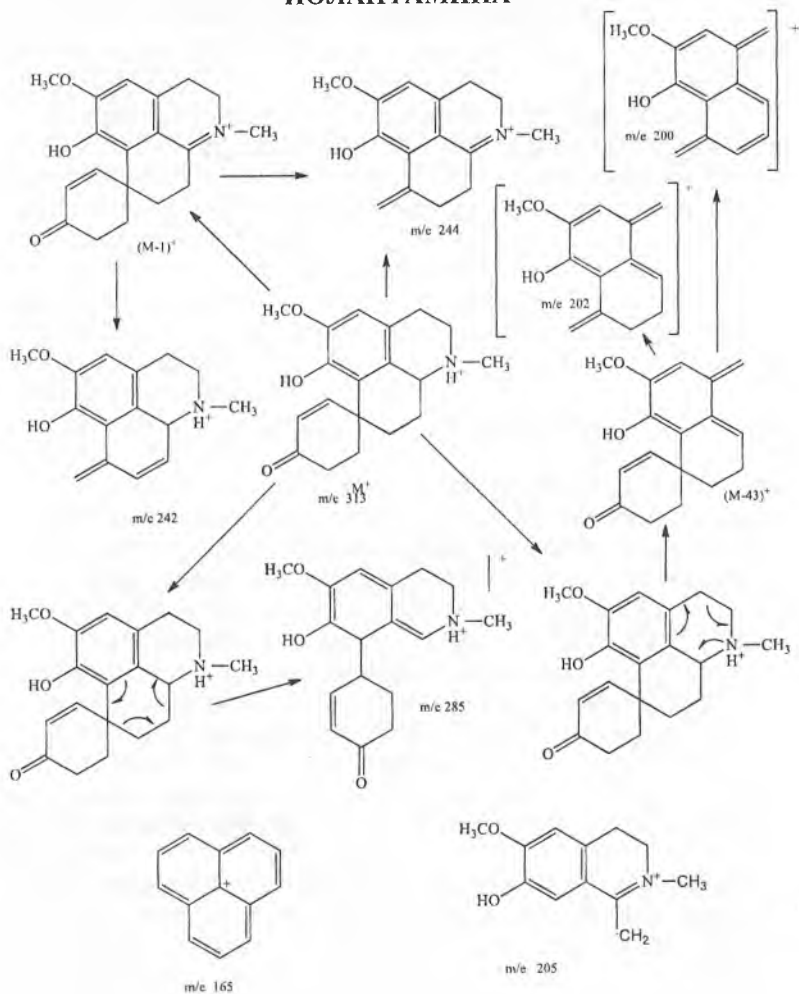


Ион $(M-1)^+$ образуется в результате отрыва водорода при углероде, смежно с атомом азота. При этом положительный заряд на азоте стабилизируется сопряжением с ароматическим кольцом. Выброс моноокси углерода из молекулярного иона (M^+) и иона $(M-1)^+$ приводит к ионам $(M-28)^+$ и $(M-29)^+$. Второй путь стабилизации ведет к характерной для гомопропорфинов фрагментации - ретродиеновому распаду кольца В. При этом выбросе фрагмента $CH_2=N-CH_3$ из молекулярного иона образуется

ион $(M-43)^+$. Элиминация метоксильного радикала и монооксида углерода из иона $(M-43)^+$ дает ионы $(M-74)^+$ и $(M-71)^+$. Последний образуется также из иона $(M-28)^+$ по ретрореакции Дильса-Алдера.

Схема 16

**МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКАЯ ФРАГМЕНТАЦИЯ
ЙОЛАНТАМИНА**



При наличии метоксильной группы в γ -положении к карбонильной характер фрагментации диенона существенно не изменяется [30].

Масс-спектрометрическая фрагментация гомопрорпорфинов с еноновой группировкой в кольце D и спироциклогексаноловым кольцом значительно отличается от фрагментации диеноновых оснований. Их масс-спектры обсуждены, главным образом, в работах [37, 82, 84].

В масс-спектрах соединений с еноновой группировкой в кольце D и со спироциклогексаноловым кольцом имеется максимальный пик иона $(M-1)^+$. Интенсивность молекулярного иона равна, примерно, половине от максимального $(M-1)^+$. Менее интенсивны пики ионов с m/e 313 (M^+ , 66%), 285 (39%), 270(32), 256(10), 244(26), 242(190, 228(10), 205(2), 200(8) и ряд других.

В схеме 16 приведена фрагментация енонового основания йолантамина. Как видно из схемы, фрагментация основания под электронным ударом происходит в трех направлениях с распадом колец B, C и D [37, 82].

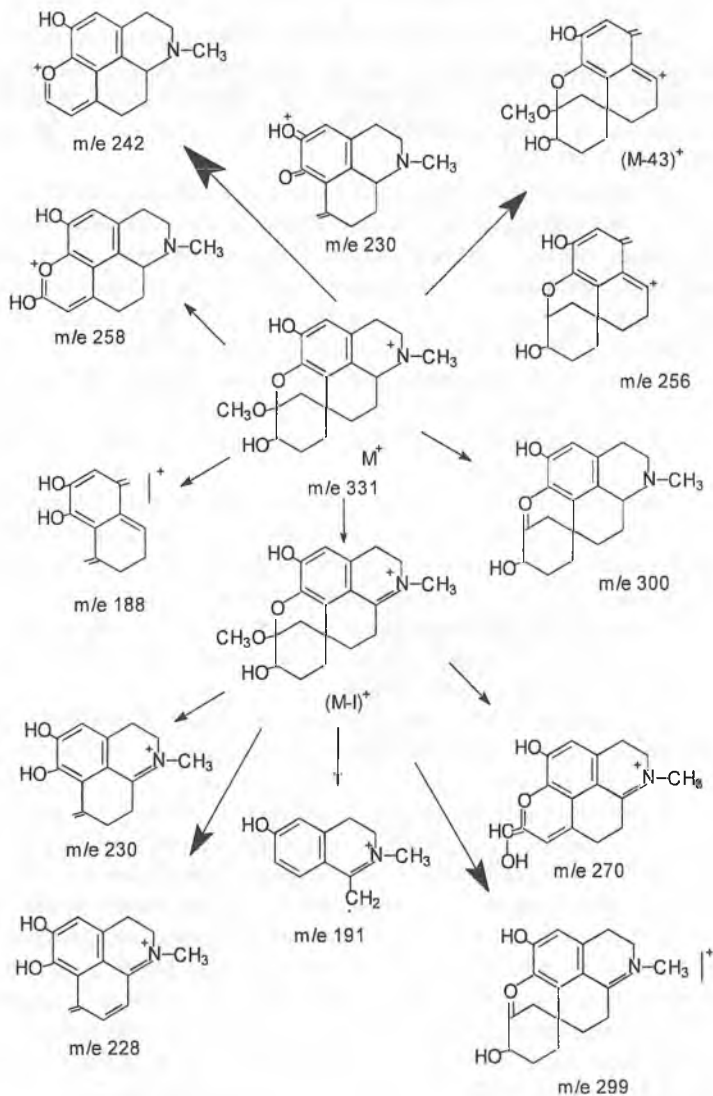
При ретродиеновом распаде молекулярного иона по кольцу и с отщеплением осколки $CH_2=N-CH_3$ образуется ион $(M-43)^+$, характерный для многих тетрагидроизохинолиновых алкалоидов. Распад по кольцу C с элиминацией этилена приводит к иону $(M-43)^+$. третий путь фрагментации – по спироцентру образует ион с m/e 244. Аналогичные ионы характерны для всех про- и гомопрорпорфиновых оснований.

Подобным образом протекает фрагментация крокифлоринона – метилового эфира йолантамина. В его спектре основные пики сдвинуты на 14 а.е.м. в сторону больших масс.

Масс-спектрометрический распад другого енонового гомопрорпорфина – бульбокодина приведен в работах [9, 66]. Масс – спектры бульбокодина и йолантамина различаются, главным образом, интенсивностью одного из основных пиков ионов – m/e 244. Это различие можно объяснить неодинаковой конфигурацией в их кольце D, ввиду чего при электронном ударе реакционные центры в молекуле могут оказаться в разных плоскостях относительно ароматического кольца A. Можно предположить, что нахождение этих центров по одну сторону с плоскостью кольца (бульбокодин) способствует легкости распада кольца D.

Схема 17

**МАСС- СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКАЯ ФРАГМЕНТАЦИЯ
КЕССЕЛЬРИНГИНА**



Присутствие метоксильной группы в еноновой группировке сильно изменяет масс-спектр гомопрорпорфиновых оснований. Основной распад в лутеидине происходит по спироцентру с образованием иона с m/e 244. в его спектре интенсивны также пики ионов с m/e $(M-1)^+$ (22%), $(M-15)^+$ (38), $(M-43)^+$ (80), $(M-98)^+$ (25), m/e 238 (8) [8].

В масс-спектре продукта гидролиза лутеидина – лутеиноне наиболее интенсивен пик иона с m/e 328 $(M-1)^+$, интенсивны пики ионов с m/e 329 $(M^+$, 50%), 286 $(M-43)^+$ (45%), 244 (12), 242 (9).

В спектре О-метиллутеинона максимален пик иона с m/e 300 $(M-43)^+$, интенсивны пики ионов с m/e 343 $(M^+$, 33%), 342 $(M-1)^+$ (67%), 270(10), 256(17), 254(15), 244(27), 247(16), 229(42), 228(32), 226, 214(22), 202(11). Указанное сильное различие в масс-спектрометрическом распаде лутеидина и его производных пока не нашло удовлетворительного объяснения.

В масс-спектрах гомопрорпорфиновых оснований с ацетальной или полуацетальной группировкой, наряду с вышеуказанными типами ионов, проявляются также другие, свойственные только им, ионы, обусловленные наличием в них эфирной связи. В схеме 17 приведена масс-спектрометрическая фрагментация ацетального основания кессельрингина, который образует основные ионы с m/e 331 $(M^+$, 42%), 330 $(M-1)^+$ (100%), 302(9), 298(8), 288(82), 270(8), 256(24), 242(10), 238(13), 230(15), 228(13), 202(9) [48, 49, 82]

Пики ионов с m/e 230 и 228 имеются также в масс-спектрах лутеина и кессельридина [55, 84]. В спектрах тригамина, регелина, регеламина и лутеидина пики соответствующих ионов сдвинуты в сторону больших масс на 14 а.е., что объясняется присутствием в их ароматическом кольце метоксильной группы вместо гидроксильной (кессельрингин, кессельридин, лутеин). Следовательно, один из фенольных гидроксильных в ионах с m/e 230, 228, 191, 181 образуются в условиях масс-спектрометрирования за счет раскрытия эфирного мостика. Возникновение ионов с m/e 242, 258, 270 и ряда других объясняется наличием эфирной связи в молекуле основания.

Вышеприведенные ионы подтверждены масс-спектром высокого разрешения и хорошо согласуются с предложенными для гомопрорпорфиновых оснований строениями.

Глава 4. Динамика содержания и биогенез алкалоидов безвременников

4.1. Динамика количественного и качественного содержания алкалоидов в растениях

Первые исследователи безвременника осеннего (*Cholchicum autumnale*) Лельтье и Кавенту [85] выделили колхицин из его клубнелуковиц. Однако в дальнейшем другие авторы почти исключительно занимались выделением этого алкалоида из семян. Это объясняется тем, что семена безвременника содержат значительно больше алкалоидов, чем другие органы. Впоследствии содержанию колхицина в различных органах безвременника осеннего был посвящен целый ряд исследований [86, 87]. Было подтверждено, что наибольшее количество этого алкалоида содержится в семенах (0,60-1,23%), меньшее – в листьях и околоплодниках (до 0,2), а также в клубнелуковицах (0,08-0,2%).

Шантави и Рейхштейн [86, 88], прослеживая качественное и количественное распределение алкалоидов в различных частях безвременника осеннего в течение всего вегетационного периода, пришли к заключению, что алкалоиды, образовавшись в молодых клубнелуковицах в менее метилированном состоянии, постепенно транспортируются в другие части растения. В дальнейшем происходит метилирование их в старых клубнелуковицах с постепенным переходом в развивающиеся семена, где и накапливаются в наибольшем количестве. Этим и объясняется превосходящее соотношение колхицина в семенах, фенольных алкалоидов – в листьях и цветах (рис. 31).

Молодые клубнелуковицы безвременника осеннего и безвременника великолепного содержат в основном колхицин. По мере развития растения в клубнелуковицах появляется колхамин, количество которого постоянно увеличивается, т.е. идет постепенное метилирование при азоте [86, 89].

Безвременники и ботанические близкие растения содержат больше алкалоидов в семенах (в основном колхицин). Однако алкалоиды распределены в различных их видах неодинаково; в одних из них они накапливаются, главным образом, в семенах (безвременник осенний), в других – в клубнелуковицах (безвременник великолепный), в третьих – в семенах, листьях и стеблях (безвременник Кессельринга, безвременник желтый).

В этом отношении исследованные нами растения являются наиболее удобными для заготовки алкалоидоносного сырья; основное содержание алкалоидов в них находится в надземных частях.

Безвременники различаются также динамикой качественного и количественного содержания алкалоидов в их отдельных органах. Так, например, в отличие от безвременника осеннего в клубнелуковицах и семенах безвременника Кессельринга доминируют колхицин и 3-деметилколхицин, в оболочках клубнелуковиц – колхицин и кессельрингин, в листьях и стеблях – кессельрингин (рис. 32).

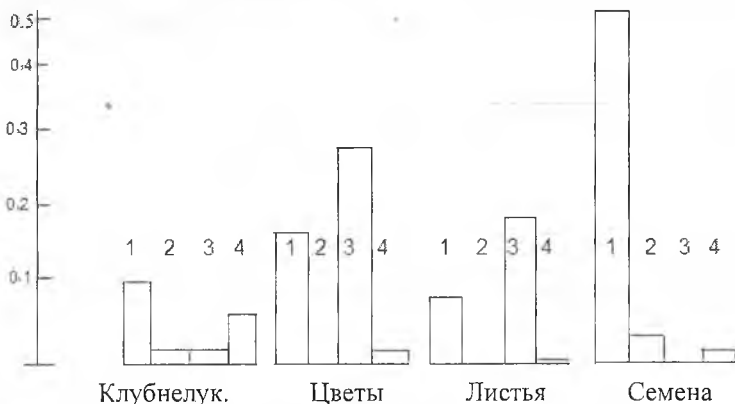


Рис.31. Количественное распределение алкалоидов в безвременнике кессельринга: 1. колхицин, 2. 3-деметилколхицин, 3. 2-деметилколхицин, 4. колхамин

Для изучения качественного состава фракций алкалоидов растений были использованы специфические цветные реакции [90], бумажная и тонкослойная хроматографии [91, 92].

Шантави и сотр. посвятили хроматографическому анализу алкалоидов колхицин содержащих видов растений несколько специальных работ [93, 94]. Не имея тех марок хроматографической бумаги и силикагеля, которые применяли эти авторы, мы разработали методику анализа фракций алкалоидов на других адсорбентах и системах растворителей. Основные из них приведены в экспериментальной части диссертации. Данная

методика анализа позволяет легко различить трополоновые алкалоиды, их фотохимические изомеры и тетрагидроизохинолиновые основания, облегчает дальнейшую их идентификацию и выбор способа разделения.

Обобщенные результаты изучения качественного состава фракции алкалоидов приведены в табл. 8. Из них следует, что фракция алкалоидов нейтрального (нефенольного) характера во всех нами исследованных видах растений состоит в основном из трополоновых алкалоидов (колхицин и др.) и небольшого количества фотохимических изомеров (β -люмиколхицин). В семенах мерендеры йоланты (β -люмиколхицин) является главным алкалоидом.

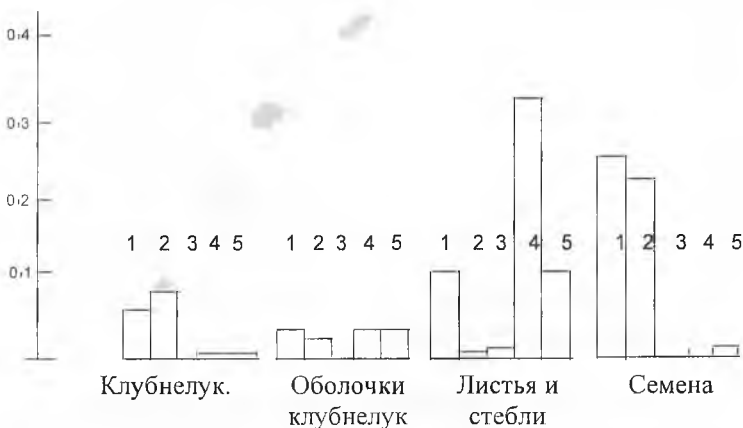


Рис. 32. Количественное распределение алкалоидов в безвременнике кессельринга: 1. колхицин, 2. 3-деметилколхицин, 3. 2-деметил- β -люмиколхицин, 4. кессельрингин, 5. прочие алкалоиды

Фракция алкалоидов фенольного характера из листьев и стеблей безвременника Кессельринга состоит, в основном, из 2-деметил- β -люмиколхицина, в клубнелуковицах и семенах преобладает 3-деметилколхицин. Последний доминирует также в листьях и стеблях безвременника желтого, мерендеры крупной и мерендеры радде. Клубнелуковицы и семена этих растений также содержат, в основном, 3-деметилколхицин.

Фракция кислых веществ во всех растениях состоит исключительно из трополоновых соединений (колхицин, 2-деметилколхицин).

Фракции сильных оснований состоят в одних растениях (мерендера крупная, безвременник великолепный) из трополоновых соединений, в других (мерендера йоланта) – из смеси трополоновых и гомопрорпорфиновых алкалоидов, в третьих (безвременник Кессельринга) – из гомопрорпорфиновых соединений. В мерендере радде фракцию сильных оснований составляют гомопрорпорфиновые соединения, в безвременнике шовица - гомопрорпорфиновые и андрозимбиновые соединения и в мерендере трехстолбиковой – гомопрорпорфиновые и гомопрорпорфиновые соединения.

Таблица 8
Состав фракций алкалоидов главных частей растений

| Растение | Часть растения | Фракция алкалоидов | Группы алкалоидов | | | | | | Неустан. группы |
|---|--------------------------|--------------------|-------------------|------------------|----------------|--------------------|--------------|----------|-----------------|
| | | | Трополоновые | Фотохим. изомеры | Гомопрорпорфин | Гомопрорпорфиновые | Андрозимбин. | Неустан. | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | |
| Colchicum kesselringii | Листья и стебли [10, 90] | Нейтр. | + | + | - | - | - | + | |
| | | Фенольн. | + | + | - | - | - | - | |
| | | Кислая | + | - | - | - | - | - | |
| | | Основн. | - | - | + | - | - | + | |
| | Клубне-луковицы [95] | Нейтр. | + | - | - | - | - | - | |
| | | Основн. | - | - | + | - | - | - | |
| Семена [96] | Все фракции | + | + | - | - | - | - | | |
| Colchicum luteum Сурхандарьинская обл. [92, 97] | Листья и стебли | Нейтр. | + | + | - | - | - | - | |
| | | Основн. | + | - | + | - | - | - | |
| | Клубне-луковицы | Все фракции | + | - | + | - | - | - | |
| | | Семена | Все фракции | + | - | + | - | - | + |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|--|-------------------------------|----------------|---|---|---|---|---|---|
| Горы. Байсун [98] Паркентский район [7] | Листья и стебли | Нейтр. | + | + | + | - | - | - |
| | | Основн. | - | - | + | - | - | - |
| Colchicum szovitsii [99, 100] | Целое растение | Нейтр. | + | + | - | - | - | + |
| | | Основн. | - | - | - | + | + | + |
| Colchicum speciosum [101] | Клубне- луковицы | Все фракции | + | + | - | - | - | + |
| Merendera robusta [102, 103] | Листья, стебли и семена | Все фракции | + | + | - | - | - | + |
| Merendera robusta | Клубне- луковицы | Все фракции | + | | | | | |
| Merendera jolantae [104] | Листья и стебли | Все фракции | + | + | + | - | - | + |
| | Клубне- луковицы | Все фракции | + | - | - | - | - | - |
| | Семена | Все фракции | + | + | - | - | - | + |
| Merendera raddeana [105, 106] | Листья и стебли | Нейтр. | + | + | - | - | - | - |
| | | Основн. | - | - | - | + | - | + |
| | Клубне- луковицы | Нейтр. | + | + | - | - | - | - |
| | | Основн. | - | - | - | + | - | + |
| | | Нейтр. | + | + | - | - | - | - |
| Семена | Основн. | - | - | - | + | - | + | |
| | Нейтр. | + | + | - | - | - | - | |
| Merendera tirigina [15] | Целое растение | Нейтр. | + | + | - | - | - | - |
| | | Основн. | - | - | + | + | - | + |

Безвременник желтый, заготовленный в трех, отдаленных друг от друга районах, имеет во фракциях оснований несколько различный состав соединений [107].

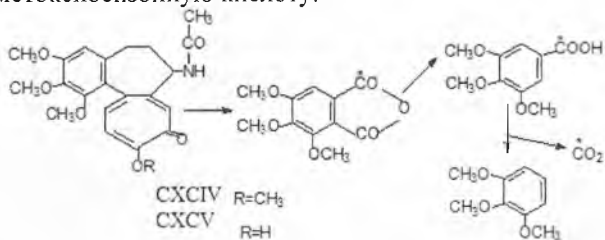
Таким образом, исследованные нами растения довольно значительно различаются динамикой как количественно, так и качественного состава алкалоидов. Это, несомненно, находится в тесной взаимосвязи с биогенезом алкалоидов в этих растениях.

4.2. Биогенез алкалоидов безвременников

Биогенез алкалоидов безвременников в последние годы привлек большое внимание исследователей. В связи с открытием в колхицин содержащих видах растений андроцимбиновых и других новых групп тетрагидроизохинолиновых оснований, с одной стороны, и внутримолекулярной фенольной окислительной циклизации – одного из важнейших промежуточных процессов биосинтеза алкалоидов, с другой, позволили разработать более обоснованную схему биогенеза алкалоидов безвременников.

Первые гипотезы о биогенезе колхицина высказывались еще в 1950 г. Предшественниками этого алкалоида предполагались довольно разнообразные соединения: фенолокислоты, трополонь, 3, 4, 5-триоксифенилпировиноградная кислота, фенилаланин и некоторые другие вещества [108, 109].

Биосинтез колхицина с применением метода меченых изотопов впервые осуществили в 1960 г. Лит и Немест [108]. Подкармливая безвременник великолепный 3- C^{14} -фенилаланином они выделили радиоактивный колхицин. Окислительным расщеплением продукта гидролиза последнего (колхицина, CLXXVII) был получен 3,4,5-триметоксифталевый ангидрид, превращенный в триметоксибензойную кислоту.



Нагревание этой кислоты с хромитом меди в хинолине привело к отщеплению карбоксильной группы в виде радиоактивного углекислого газа. Эти превращения показали, что радиоактивность сосредоточена в C_5 -положении молекулы колхицина.

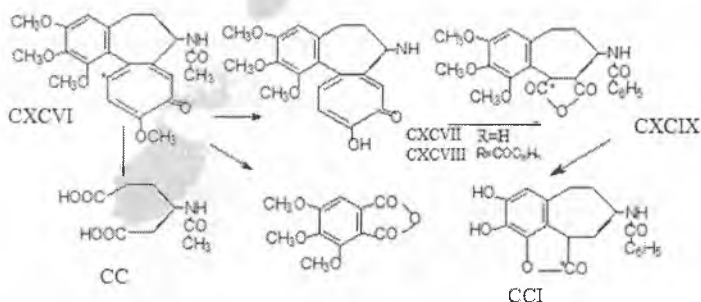
Таким образом, было подтверждено, что фенилаланин является одним из предшественников в биосинтезе колхицина. Это же было подтверждено подкармливанием безвременника 2- C^{14} -, а также 1- C^{14} -фенилаланином, с выделением колхицина, меченного, соответственно, в C_6 -или C_7 -положении [110]. Кроме того, при введении в растение коричной кислоты, вместо фенилаланина,

меченной одинаковым углеродом (2-или 3- C^{14}), результаты оказались аналогичными [111]. Исходя из этого, было высказано мнение, что биосинтез колхицина из фенилаланина (СХСIV) идет через коричневую кислоту (СХСV):

На основании полученных данных сделано заключение, что кольцо А и С5-, С6- и С7-атомы кольца В трополоновых алкалоидов образуются из фенилаланина.

Лит, Баттерсби [108, 111] с введением в безвременник 1- C^{14} -ацетата натрия выделили колхицин с радиоактивностью в N-ацетильной группе. При подкармливании растения радиоактивность сосредоточивалась в O-метильных группах и N-метильной группе колхамина. Такие же результаты были получены в дальнейшем при введении в растение C^{14} -метанола [111].

.Схема 18 РЕАКЦИИ РАСПАДА КОЛХИЦИНА С МЕЧЕННЫМ C_{12} -АТОМОМ

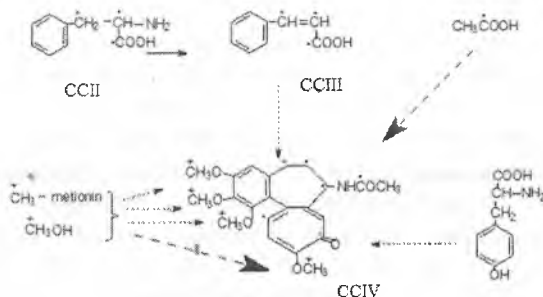


Образование трополонового кольца колхицина из аминокислот изучали также Баттерсби и сотр. При введении в безвременник осенний 1- C^{14} -тирозина включение меченного углерода в молекулу колхицина не наблюдалось [110]. Кормление 2- C^{14} -тиозином дало 50% радиоактивности в N-ацетильной группе алкалоида [111]. Введение же в растение 3- C^{14} -тирозина приводило к интенсивному включению радиоактивности в его молекулу [112, 113]. Местоположение радиоактивности углерода в молекуле определено следующими превращениями: при окислении колхицина были получены нерадиоактивные 2,3,4-триметоксифталевый ангидрид и N-ацетил-глутаровая кислота. (схема 18) Это указывало на отсутствие радиоактивного углерода в кольцах А и В. Из этого сделано заключение о его нахождении в трополоновом кольце. Для

определения его месторасположения алкалоид гидролизовали в дезацетилколхицине. Окисляя N-бензоильное производное последнего, получили ангидрид Виндауса, в котором сосредоточена вся радиоактивность. При нагревании этого ангидрида получили лактон СС, который также сохраняет радиоактивность

Схема 19

ПРЕДШЕСТВЕННИКИ БИОСИНТЕЗА КОЛХИЦИНА



Следовательно, 3-С¹⁴-атом тирозина включается в С¹²-положение колхицина. Исходя из этого, авторы сделали заключение об образовании трополонового кольца колхицина из ароматического цикла тирозина, расширением его за счет введения С-атома боковой цепи – С₃-метиленовой группы.

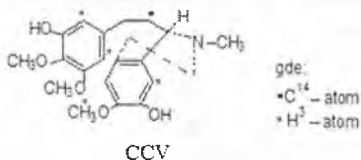
Лит [114], подкармливая безвременник 4-С¹⁴-тирозином, получил колхицин с меткой в С₉-положении.

На основании вышеуказанных данных можно представить обобщенную схему биосинтеза колхицина из различных его предшественников в следующем виде. (Схема 19.)

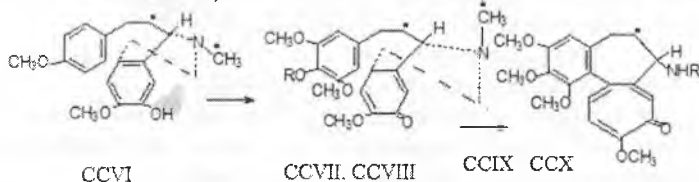
Баттерсби и сотр. [115], исходя из факта совместного нахождения колхицина и диенового основания андроцимбина в *Androsymbium molanthioides*, предположили, что первый из них может являться модифицированным 1-фенилэтилизохинолиновым соединением, взаимосвязанным биогенетически со вторым, подтверждением этого служили следующие исследования авторов: действием диазометана на андроцимбин (ССIV) в Н₂³О они получили его О-метилэфир (ССVII), введение которого в растение дало радиоактивный колхицин. Глубоким окислением последнего авторы получили радиоактивный 3,4,5-триметоксифталевый ангидрид.

Из вышеизложенного следовало, что О-метиландроцимбин является предшественником колхицина.

Введение H^3 -О-метиландроцимбина в безвременник великолепный приводило также к включению атома трития в молекулу колхамина. Кроме того, подкармливанием безвременника осеннего синтетическим 1-метилэтилизохинолином с метками в определенных положениях (ССVIII), был выделен колхицин, в котором сохранились все метки, за исключением соседней с О-метильной группой кольца А (помеченный через *).



Вышеуказанные авторы [115, 116], кроме того, введением в безвременник 1-фенилэтилизохинолинового основания CCV, меченого в С8-положении и N-метильной группе, выделили радиоактивный андроцимбин (CVI, R=H) с соответствующими метками. При подкармливании растения метиловым эфиром CCVI (CCVII, R=CH₃), меченным тритием в О-метильной группе при С₂-, были выделены трополоновые алкалоиды колхицин и колхамин имеющие метки С₆-положении и О-метильной группе при С₂. в отличие от колхицина, колхамин оказался еще N-метилмеченным.



Из полученных данных было сделано также заключение, что колхамин является ближайшим предшественником колхицина. Подтверждением этого, по мнению авторов, является то, что при переходе от N-метилмеченого андроцимбина к колхамину метка N-метильной группы сохраняется, тогда как при образовании колхицина она исчезает.

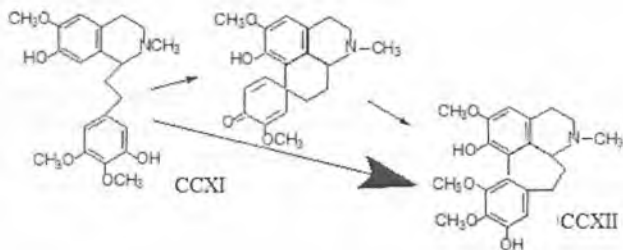
Исходя из этого, авторы предложили модифицированную схему биогенеза колхицина из фенилэтилизохинолинового основания CCX [116, 117].

Обзорные данные по биогенезу трополоновых алкалоидов приведены в трудах ряда авторов [116, 118].

Вышеуказанные работы и литературные сведения по апорфинам позволили Баттерсби и сотр. предложить схему биосинтеза также для гомопрорапорфиновых оснований. Последние образуются, по их мнению, либо непосредственно из фенилэтилизохинолинов фенольной окислительной конденсацией, либо через гомопрорапорфиновые диеноны, диенон-фенольной перегруппировкой. Первый путь авторы считают более предпочтительным [113].

При введении в проростки *Kreysigia multiflora* синтетических 3-С-¹⁴-фенилэтилизохинолиновых дифенилов типа аутумналина [119] наблюдается включение их в молекулу гомопрорапорфиновых оснований. Наилучшее включение положения меченного углерода в выделенном гомоапорфине (ССХI), последний метилировали и превратили вначале в десоснование (ССLII), затем в диол (ССLIII). Окислением включение ССLIII периодатом, выделили радиоактивный формальдегид.

Ввиду того, что при фенольной окислительной конденсации фенилэтилизохинолиновых соединений были выделены гомоморфинандиеноновые, гомопрорапорфиновые и гомоапорфиновые основания, высказано мнение [119], что последние в растениях могут образоваться через гомопрорапорфиновые соединения или же непосредственно из аутумналина (ССХI).



Биосинтез изохинолиновых оснований безвременников методом меченных изотоп исследован недостаточно.

К вопросу образования изохинолиновых алкалоидов из аминокислот посвящены многочисленные исследования и предложены гипотетические схемы биосинтеза различных групп соединений [109]. Однако недостаточно изученными остается целый ряд промежуточных процессов и веществ, возникающих при их биосинтезе. Лишь в последние годы был расшифрован и

осуществлен один из важнейших промежуточных процессов биосинтеза алкалоидов – внутримолекулярная фенольная окислительная циклизация [120]. Изучение биосинтеза апорфиновых, морфиновых и проапорфиновых алкалоидов – близких аналогов изохинолиновых алкалоидов безвременника показало, что они образуются из замещенных в ароматических кольцах бензилизохинолинов первоначальной фенольной окислительной конденсацией [3, 29].

Каметани, Баттерсби и сотр. фенольной окислительной конденсацией различных фенилэтилизохинолиновых соединений получили целый ряд гомологов вышеуказанных алкалоидов – андроцимбиновые, гомопрорапорфиновые и гомоапорфиновые основания.

По некоторым данным, биосинтез одних и тех же алкалоидов в различных семействах, родах или даже видах растений из одинаковых предшественников может происходить несколько различными путями [121]. Возможно, это является одной из причин разнообразия качественного состава суммы алкалоидов в растениях.

Совершенно не был изучен в колхицинсодержащих видах растений аминокислотный состав и зависимость между содержанием аминокислот и алкалоидов.

Объектом для исследования биогенеза алкалоидов мы выбрали мерендеру радде. Это растение содержит в качестве главных алкалоидов колхицин и мерендерин, что позволяет одновременно изучить биогенез как трополоновых, так и изохинолиновых алкалоидов. Для выяснения периода наиболее интенсивного образования алкалоидов и части растения, где сконцентрирован их биосинтез, была изучена динамика качественного и количественного содержания аминокислот и алкалоидов [122]. Полученные результаты показали, что в продолжении вегетационного периода содержание фенилаланина и тирозина в листьях и стеблях значительно увеличивается, а в других частях растения уменьшается. В цветках и клубнелуковицах в начале фазы цветения содержится больше количество этих аминокислот, чем в дальнейшие периоды. Одной из причин такого распределения аминокислот, возможно, является усиленное превращение их в алкалоиды и транспортировка в надземные части растения. Постепенное же увеличение количеств фенилаланина и тирозина в стеблях с листьями можно объяснить относительно замедленным

процессом образования алкалоидов в этих частях растения. С полученными результатами согласуется динамика содержания алкалоидов в растении: в частности, в период отцветания количество алкалоидов в стеблях и листьях наибольшее (0,52%), которое к периоду созревания семян значительно уменьшается (0,33%).

Глава 5. Физиологические свойства, практическое применение и производство алкалоидов

Колхицин один из немногих алкалоидов, которому посвящены широкие биологические и фармакологические исследования. Опубликован ряд обзорных работ [74, 123, 124] по его фармакологии, применению в биологии, медицине, сельском хозяйстве и химии. В этой области накоплен обширный литературный материал.

В нашей работе затрагиваются лишь наиболее важные из этих сведений.

Безвременники и ботанически близки виды лилейных известны сильной ядовитостью. Являясь сорными растениями пастбищ, они нередко, особенно ранней весной, вызывают отравление скота [74, 125, 126, 127]. Известны также случаи отравления ими человека [127].

Главным симптомом отравления колхицином является рвота с поносом. Большие дозы вызывают нарастающий паралич центральной нервной системы и дыхания. Он медленно действует также через кожу. Токсичность алкалоида при попадании в организм обнаруживается с течением времени. Поэтому предполагают, что ядовитым действием обладают продукты его окисления в организме [128].

При введении колхицина внутрь основное его количество накапливается в печени [129] и селезенке. Селезенка здоровой мыши накапливает 40-70 % из введенного количества радиоактивного колхицина. Эта накапливающая способность селезенки почти отсутствует, если организм поражен опухолью. В подобном случае аккумуляционная способность переходит к раковым клеткам и кишечнику. Таким образом, вещества, содержащиеся в раковой клетке, оказывают влияние на распределение колхицина в организме.

Несмотря на токсические свойства, безвременники относятся к числу древнейших лекарственных растений. В частности, безвременник желтый, произрастающий на склонах Гималаев (Индия), как хорошее средство против подагры экспортировался в страны Ближнего Востока и Западной Европы [130]. Это растение в Индии заготавливается и по сей день [131].

Галеновые препараты из безвременника желтого и безвременника осеннего, впоследствии колхицин и его салицилат

находили применение при остром приступе подагры и суставном ревматизме как болеутоляющие средства [74, 132, 133]. Кроме того, колхицином пользовались при лечении расстройств кишечника, сердечных и легочных заболеваний [134, 135]. Имеются указания, что луковицы безвременников в Средней Азии табибы (народные лекари) употребляли при ломоте тела [136].

Кроме того, говоря о применении безвременников нельзя не упомянуть о культивировании их как декоративных растений [125, 134, 137].

Однако наибольший интерес исследователей привлекли антимитотические свойства колхицина, его аналогов и производных.

5.1. Антимитотические свойства трополиновых алкалоидов и их применение как полиплоидизирующих и противоопухолевых средств

Открытие способности колхицина оказывать сильное влияние на деление клеток, причем как у животных, так и растений [138, 139], положило начало сознательному использованию явления полиплоидии в селекции растений и созданию химиотерапевтических веществ для лечения злокачественных опухолей.

Колхицин является митозным ядом, т.е. антимитотическим средством. Он способен тормозить скорость клеточного деления клетки.

Митоз – наиболее распространенный способ репродукции клетки, обеспечивающий образование генетически равноценных дочерних клеток и позволяющий сохранить преемственность хромосом в ряду клеточных поколений [140, 141].

Нарушение нормального течения митоза является одной из причин патогенеза ряда заболеваний (хромосомные болезни, злокачественные опухоли, лучевая болезнь и др.).

Колхициновый митоз – одна из форм патологии деления клеток. Для этого алкалоида характерно в ничтожных концентрациях блокировать митотический процесс в прометафазе без существенного влияния на клетку, находящейся в интеркиneze (статокинетический эффект). При этом поражаются различные компоненты митотического аппарата – центриоли, веретена деления, кинетохоры хромосом.

Вследствие нарушения расхождения центриолей они остаются в центре материнской звезды и не поляризуют веретена деления. Происходит также дезорганизация микротрубочек митотического аппарата. По общепризнанному взгляду [140, 142], в основе механизма торможения митоза колхицином лежит его взаимодействие с белком микротрубочек. Очевидно, колхицин действует на том этапе, когда хромосомы материнской клетки разделились на две группы, но еще остались соединенными веретеном. Колхицин атакует веретено и препятствует образованию двух дочерних клеток. Однако на этом этапе клетки не погибают, вновь разделяются и образуется четыре группы хромосом. Если колхицин продолжает присутствовать, то клеточное деление снова протвращается, последующие же деления хромосом заполняют клетку и ведут к ее гибели.

Установлено, что во многих случаях после статокINETического эффекта идет восстановление нормального течения митоза по окончании действия колхицина через 8-10 часов, колхамина – через 1,5 – 2 часа [140].

Антимитотические свойства колхицина в растениях приводит к полиплоидии (колхиплоидия). Используя мутагенные свойства этого соединения, селекционеры создали ряд хозяйственно-ценных форм таких важных продуктов, как: свекла, хлопок, лен, табак и т.д. [74, 128, 143]. Колхиплоидия изучена также во многих других культурах. Выведенные сорта растений характеризуются различными полезными свойствами: повышенным весом зеленой массы и зерен, устойчивостью к различным заболеваниям, неполегаемостью солонимы, морозостойкостью, скороспелостью, большей сахаристостью и т.д.

В институте селекции и семеноводства хлопчатника МСХ бывшего СССР проводятся работы по преодолению нескрещиваемости культивируемого хлопчатника с естественными тетраплоидными видами [144]. Создание на их основе скороспелых и болезнеустойчивых сортов хлопчатника имело бы большое практическое значение. Как известно, преодоление нескрещиваемости разнохромосомных видов является важной проблемой биологической науки и сельскохозяйственной практики.

Способность вещества задерживать развитие и размножение клеток различных тканей организма известна в химиотерапии под названием цитостатического действия, а сами вещества называются цитостатиками. Колхицин и его трополоновые спутники оказывают

выраженный цитостатический эффект особенно в отношении клеток злокачественно перерожденных тканей, отличающихся от клеток здоровых тканей большей скоростью размножения. Поэтому, колхицин и некоторые его производные использовались как эффективные цитостатики для химиотерапии злокачественных опухолей (рак, саркома и др.) и болезни крови (лейкемия) [74]. Однако этот алкалоид имеет сильную токсичность, и при лечении им злокачественных опухолей страдают также нормальные клетки. Это явилось препятствием к его эффективному применению в медицине. В то же время известны благоприятные случаи лечения карциномой внутреннего рака в сочетании с рентгенотерапией, колхолизином и некоторыми синергистами [145, 146]. В рентгенотерапии опухолей он играет роль радиосенсибилизирующего вещества.

С целью получения менее токсичных соединений, сохраняющих антимицотическую активность, были синтезированы и изучены многочисленные производные колхицина [74, 124, 147]. Испытанию подверглись также многие растительные алкалоиды и было выявлено значительно менее токсичное основание колхамин, введенный впоследствии в медицинскую практику [145]. Колхамин в таблетках находит применение при химиотерапии рака желудка и пищевода в случаях, не подлежащих оперативному вмешательству.

Колхаминовая мазь используется для лечения рака кожи. Достоинствами ее являются доступность в районах, где невозможна лучевая терапия, простота применения, хороший косметический эффект и др [148].

Колхамин в виде таблеток или растворов для инъекции эффективен при химиотерапии хронической миелоидной лейкемии, что установлено исследованиями ряда зарубежных авторов [74, 124, 146].

Широкое применение он находит также в цитологии [149] и известен как радиопротектор. Многие производные колхицина и колхамина проявляют радиосенсибилизирующие свойства.

5.2. Зависимость цитостатической активности трополоновых алкалоидов от их строения

Трополоновые алкалоиды относятся к числу тех немногих растительных веществ, в которых подробно изучена взаимосвязь химического строения и физиологической активности. Результаты

исследований многочисленных авторов, посвященных этому практически важному вопросу, обобщены в работах [74, 124, 146, 147]. Ниже рассматриваются вкратце основные выводы из этих работ (в которых данные активности и токсичности приведены относительно колхицина).

Ароматическое кольцо

1. Замена метоксильной группы на гидроксильную уменьшает токсичности больше, чем цитостатического действия (2- и 3-деметилколхицины).
2. О-ацетильная и О-этильная группы в ароматическом кольце вместо метоксильной, не оказывают заметного влияния на активность и токсичность (ацетил-2- и 3-деметилколхицины, этил- и пропил-2-деметилколхицины).
3. При замене метоксильной группы на О-глюкозильную сильно уменьшается токсичность, а противомитозная активность практически исчезает (колхикозид, тиоколхикозид).
4. Производные колхицина, содержащие заместитель при С₄-положении сохраняют, в основном, противомитозную активность, но токсичность их сильно занижена. Эти соединения можно разделить на две группы:
 - а) Производные с близкой к колхицину противомитозной активностью (4-метилколхицин, 4-цианоколхицин, 4-аллил-2-деметилколхицин).
 - б) Производные колхицина с меньшей противомитозной активностью-соединения, содержащие при С₄-заместителе атом хлора и кислорода (4-оксиметилколхицин, 4-формилколхицин, оксим 4-формилколхицина).

Циклогептадиеновое кольцо

1. Введение N-метильной группы практически не изменяет противомитозную активность и токсичность колхицина (N-ацетилколхамин).
2. N-ацетилированные аналоги колхицина по противомитозной активности и токсичности близки к этому алкалоиду (N-формил-, N-пропионил-, N-бутирил-, N-капронил- и N-бензоилдезацетилколхицины).
3. Введение галогенов в N-ацетильную группу колхицина резко увеличивает его противомитозную активность (N-галоидацетилдезацетилколхицины).
4. Замена N-ацетильной группы алкильной уменьшает токсичность больше, чем антимиотическое действие

(дезацетил- N-метилколхицин). Колхамин в 7-8 раз менее токсичен, чем колхицин. Аналогичны результаты в N-метилколхамине.

5. При дезацетилировании колхицина токсичность уменьшается больше, чем антимиотическая активность (дезацетилколхицин).
6. Удаление ацетамидной группы колхицина увеличивает его противомитозную активность.
7. Правовращающий изомер колхицина тормозит митоз в 100 раз слабее, чем левовращающий.

Трополоновое кольцо

1. Гидролиз метоксильной группы трополонового кольца колхицина сильно понижает как токсичность, так и антимиотические свойства. Колхицеин по противомитозной активности слабее в 450 раз, чем колхицин, дезацетилколхицеин же практически не активен.

Дезацетимидоколхицеин в 1000 раз менее активен, чем дезацетамидоколхицин. Сильное понижение активности в них объясняется главным образом переходом части вещества в соединение изоряда.

2. Замена метоксильной группы на амино- алкиламиногруппы уменьшает токсичность больше, чем антимиотическую активность (амино-, метиламино-, этиламино-, диметиламино-, 2- и 3-деметиламиноколхициды).

Однако менее активны аминоколхициды, замещенные большими радикалами и некоторыми другими группами: N-пропиламино-, N-метилпропиламино-, N, N-диэтиламино-, N-бутиламино-, бис-(β-окси-этил) аминоколхициды. Кроме того, значительно понижена активность относительно колхицина и колхицеинамида у C₇-дезацетилированных аминоколхицидов (дезацетилколхицеинамида, колхамеинамид и др.).

3. При замене метоксильной группы на тиометильную антимиотическая активность сохраняется при существенном уменьшении токсичности (тиоколхицин, 2-деметилтиоколхицин, дезацетилтиоколхицин, N-галоидацетилдезацетилтиоколхицины, 4-метил- и 4-цианотиоколхицины и др.).

Увеличение основности тиопроизводного также положительно влияет на химиотерапевтические свойства соединения (дезацетилтиоколхицин). Замена N-ацетильной группы некоторыми другим ацилами

($\text{COC}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_3, \text{CSNHC}_3\text{H}_5, \text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$) приводит к веществам, не уступающим по активности дезацетилтикоколхицину.

4. При удалении метоксильной группы трополонового кольца противомитозная активность сохраняется и значительно уменьшается токсичность (колхицид).
5. Любая трансформация трополонового кольца колхицина приводит к резкому уменьшению или даже к полной потере как токсичности, так и противомитозной активности. Исколхицин в 90 раз менее активен, чем колхицин, дезацетилизолхицин слабее в 4000 раз своего n-изомера.

Колхинол и его производные также значительно менее активны, чем колхицин. Люмипроизводные, аллоколхицин и продукты гидрирования трополоновых алкалоидов практически противомитозной активностью не обладают.

Фармакологические свойства кессельрингина и лутеидина

Гомоморфиновые, гомоапорфиновые и гомопроапорфиновые соединения лилейных, вероятно, по физиологическому действию близки к алкалоидам группы морфина, апорфина и проапорфина. Как известно, морфиновые и апорфиновые алкалоиды изучены фармакологически достаточно подробно и широко применяются в медицине. Проапорфиновые основания практически не исследованы. Установлено, что N-метилкротспарин обладает гипотензивной активностью, глазиовин - психофармакологическими свойствами [150]. Кротонозин, пронуциферин и их йодметилаты ингибируют холинэстеразу, блокируют нервомускульную активность проявляя местное анестезирующее действие. Производные I-фенилэтилтетрагидроизохинолина являются слабыми анальгетиками [147].

В лаборатории фармакологии и химиотерапии Института биоорганической химии АН Узбекистана и на кафедре фармакологии с токсикологией Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института были исследованы фармакологические свойства кессельрингина и лутеидина — главных алкалоидов безвременника Кессельринга и безвременника желтого, соответственно.

Установлено, что кессельрингин является малотоксичным соединением (LD_{50} 380). Основание усиливает и удлиняет действие снотворных и наркотических средств, вызывает понижение болевой чувствительности, обнаруживая анальгезирующее действие. Кроме

того, он угнетает центральную нервную систему, обладает гипотермическим и слабым гипотензивным действиями [152].

Таким образом, кессельрингин обладает широким спектром фармакологической активности, главными из которых являются транквилизирующие свойства. Поэтому он рекомендован для клинических испытаний в качестве транквилизатора и средства нейролептаналгезии.

Лутеидин также является малотоксичным соединением (LD_{50} 380), обладающим широким спектром фармакологической активности. Испытаниями установлено, что он заметно удлиняет снотворный эффект барбитала и хлоралгидрата, обладает седативным действием.

Лутеидин показывает сильно выраженный гипотензивный эффект. При внутреннем введении его в дозе 1 мг/кг кровяное давление снижалось на 63 %. Минимальной эффективной дозой его, снижающей артериальное давление на 30 % от исходного уровня, является 0,2 мг/кг.

По гипотензивному эффекту и продолжительности действия лутеидин превосходит такие гипотензивные средства, как октадин, депрессин, резерпин. Продолжительность гипотензивного действия его в два раза больше, чем у депрессина и резерпина. По силе и продолжительности действия при внутривенном введении он превосходит папаверин и сульфат магния. Кроме того, это основание в дозе 5-10 мг/кг предупреждает кальциевую аритмию сердца.

Исходя из вышеуказанных данных, сделано заключение, что лутеидин обладает рядом преимуществ перед известными гипотензивными средствами и рекомендован для клинических испытаний как эффективный препарат при гипертонических кризисах и в качестве транквилизатора и средства при нейролептанальгезии.

Нами разработан эффективный способ выделения лутеидина из безвременника желтого, непосредственной кристаллизацией его из фракций оснований, при котором не требуется разделение веществ на хроматографической колонке.

Ввиду значительной потребности в колхицине, вызванной широкими исследованиями с применением этого соединения в научных лабораториях, клиниках, биологии и сельскохозяйственной практике, в некоторых странах было организовано его производство. Наибольшим успехом пользовался

колхицин, производимый в Англии из семян безвременника осеннего по способу Хемнитууса [153]. Однако осажженный из смеси спирта и эфира (1:10) колхицин содержал до 5% примеси. Впоследствии для его очистки было введено хроматографирование на окиси алюминия [154].

В колхicine, который производится в США, обнаружены примеси 3-деметилколхицина, N-формилдезацетилколхицина, колхицилина и колхифолина [155].

В бывшего СССР проблему создания производства колхицина на базе отечественного сырья впервые исследовали Глотов [156] и Таран [157]. Вблизи Адлера был построен небольшой завод по его производству на базе местного сырья, который вскоре был закрыт. В дальнейшем колхицин получали небольшими количествами на Бакинском химико-фармацевтическом и впоследствии – на Батумском кофеиновом заводах [130].

После открытия колхамина и внедрения в медицину было организовано его производство в Чехословакии (фирма «Циба») и бывшего СССР. На Батумском кофеиновом (ныне химико-фармацевтическом) заводе для его получения используют способ, предложенный В.В.Киселевым [158]. При этом колхицин, колхамин и минорные алкалоды клубнелуковиц безвременника великолепного разделяются по основности поэтапной экстракцией хлороформом при соответствующих значениях рН водного раствора.

В связи с сырьевой проблемой для производства колхамина рядом авторов [74, 159] было исследовано содержание алкалоидов в безвременнике великолепном в зависимости от места произрастания, онтогенеза, возрастного состава и периода вегетации, а также условий культивирования.

Производство колхамина на Батумском химфармзаводе было налажено с 1957 года из клубнелуковиц безвременника великолепного (*Colchicum speciosum* Stev.). Однако колхицин на этом заводе систематически начали получать, в ограниченных количествах, лишь с 1982 г.

Производство колхицина было основано на использовании натрий-ацетатного буферного раствора для его извлечения из дихлорэтановых остатков колхаминового производства [160]. По «Временной технологической инструкции» завода предписывалась обработка по 10 л отходов с получением 150-250 г колхицина в зависимости от содержания его в исходном дихлорэтановом

растворе. Перекристаллизация 200 г сырного колхицина должна давать 170-185 г готового продукта. Однако, ввиду большой трудности осуществления этой технологической инструкции, колхицин выделяли в ЦЗЛ, исходя из 200 мл дихлорэтанового остатка.

Однако по этому способу, в котором буферным раствором обратывается густой смолистый дихлорэтановый остаток, достаточно полного извлечения колхицина не удается достичь. Кроме того, этот процесс и очистка далее хлороформного экстракта алкалоидов сопровождаются с образованием стойких эмульсий, что осложняет работу, приводит к дополнительным потерям целового продукта и рабочего времени. Поэтому в отходах этого производства оставалось много колхицина.

Используя свой опыт в области торополоновых алкалоидов, мы разработали новый способ получения колхицина, позволяющий увеличивать выход его и интенсифицировать производство. Сущность его заключается в том, что смолистая жидкость, получаемая доупариванием сгущенного дихлорэтанового остатка колхаминового производства, разбавляют таким неполярным органическим растворителем (ксилол), в котором колхициновые алкалоиды растворимы умеренно и могут быть легко извлечены разбавленной (7-10% ной) уксусной кислотой. Далее уксуснокислый экстракт алкалоидов подкисляют серной кислотой до pH 1 и экстрагируют хлороформом. Хлороформный экстракт алкалоидов последовательно промывают для удаления фенольных и основных соединений разбавленными раствором щелочи, серной кислоты, водой и сушат. Высушенный экстракт для осветления фильтруют через слой окиси алюминия, растворитель отгоняют и колхицин кристаллизуют из этилацетата.

Новый способ позволяет увеличить выход колхицина в два раза и уменьшать затраты рабочего времени на 40 %.

Новый способ получения колхицина внедрен с апреля 1989 г. в Батумско химфармзавод и защищен авторским свидетельством [161].

ВЫВОДЫ

1. Исследованы алкалоиды 2 видов растений родов *Colchicum* L. и *Colchicum Kesselringii* (семейства *liliaceae*). Установлено, что количественное содержание и качественный состав алкалоидов различны в зависимости от вида, органа и места произрастания продуцента.

Выявлено, что таксономическим признаком этих родов растений являются алкалоиды с трополоновым кольцом нейтрального характера.

2. Гомопроапорфиновые алкалоиды представляют основное количество новых соединений *Colchicum Kesselringii*, *C. luteum* и *Merendera jolantae*. Четыре из них: йолантамин, крокифлоринон, лутеидин и йолантин-содержат в своей структуре спироциклогексеновое кольцо. Изучен ряд их химических превращений, в том числе подтверждающие присутствие γ, β - ненасыщенной карбонильной группы и N-метилтетрагидроизохинолинового ядра.

Установлено, что лутеидин, содержащий при еноновой группировке метоксильную группу, обладает повышенной реакционной способностью по сравнению с другими алкалоидами этого ряда и образует специфические производные, не характерные для них.

3. Большинство гоипроапорфиновых алкалоидов растений содержат спироциклогексаноловое кольцо и циклическую полуацетальную (регеламин, кессельридин) или ацетальную (кессельрингин, регелин, лутеин, лутеинин) группировку.

Присутствие в этих соединениях эфирного мостика подтверждено раскрытием его и получением ряда производных из образовавшихся соединений.

4. Выявлены конфигурации для большинства новых оснований. В гомопроапорфиновых соединениях, имеющих несколько асимметрических центров, определены также конфигурации заместителей.
5. Необходимо углубленно исследовать химическую природу алкалоидов и низкомолекулярных, метаболитов растений *Colchicum Kesselringii* и *Colchicum luteum* Baker, вызывающего отравления человека и животных.
6. Разработана методика – схема выделения и разделения суммы экстрактивных веществ – алкалоидов *Colchicum Kesselringii* и *Colchicum luteum* Baker из различных частей растений.

7. Использование современных методов разделения природных веществ выделили шесть новых соединений, названные: 12-деметилрегеколин, 12-деметилрегелинон, регеколхин, 12-деметиллутеин, лутергин и лутергинин.
8. Анализ спектральных данных выделенных алкалоидов и их производных, а также химических превращений показал, что лутергин и лутергинин являются новыми, в основе которых лежит один и тот же скелет, состоящий из 23 углеродных атомов, являющийся лутеидином.
9. На основании данных ИК-, ЯМР ^1H и ^{13}C спектров с использованием экспериментов DEPT, 2D ЯМР ^1H - ^1H корреляций химических сдвигов (^1H - ^1H COSY или HMQC), 2D ЯМР корреляций ^1H - ^{13}C дальних взаимодействий (HMBC) как самого лутергина и лутергинина, так и продуктов их химических превращений для последнего установлено строение и конфигурация.
10. Установлено, что лутергинин содержит в структуре две фенольную гидроксильные группы, одну метоксильную группу, также лактонную функцию. Структура лутергина также доказана на основании ИК-, масс-, ЯМР-спектров с использованием вышеуказанных экспериментов, как в случае лутергина.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Stuart K.L., Cava M.P. The proaporphine alkaloids. – Chem.rev., 1968, V.68, № 3, p.321-339/
2. Bernauer K. Hofheinz W. Proaporphin-Alkaloide. – Fortschritte chem.organ. Naturstoffe. – Wien-N.Y., 1968, №26, p.245-283.
3. Santavy F. Papaveraceae alkaloids. In Manske R.H.F., Holmes H.L. The Alkaloids. Chemistry and Physiology. V.12. N.-Y.: Acad Press, 1970. – 454 p.
4. Shamma M. The Isoquinoline alkaloids. Chemistry and Pharmacology. N.-Y. – London: Academic Press, 1972. –V.I, p. 469-482; 1978, V.II, p. 371-380.
5. Santavy F., Kincl F.a., Shinde A.R. Isolierung der Substazen aus verschiedenen Teilen der indeschen *Gloriosa superba* L.-Archiv Pharmazie, B.290, №8/9, S.376-385.
6. Юсупов М.К., Садыков А.С. О кессельрингине – новом алкалоиде из *Colchicum Kesselringii* Rgl. – Узб. хим. ж., 1961, № 5, с. 49-53.
7. Юсупов М.К. Садыкова А.С. Исследование алкалоидов *Colchicum luteum* Bak. - Научн. Тр.Ташкентск.гос.ун – та им. В.И. Ленина. Естеств. Науки, 1962, вып. 203, с. 3-14.
8. Мухамедьярова Н.Л., Юсупов М.К. и др. Строение лутеидина // Химия природ. соедин. 1976, №3, с354-359.
9. Reichstein T., Snatzke G., Santavy F. Beitrag zur Konstitution des Alkaloids Bulbocodin und des Alkaloid OGG-3// *Planta Med.* 1968. Bd.16 №3. s.357-360.
10. Юсупов М.К., Садыков А.С. Новые алкалоды из *Colchicum Kesselringii*// Ж. Общей химии. 1964, Т.34, №5, с.1672
11. Садыков А.С., Юсупов М.К. Некоторые итоги исследования колхициновых алкалоидов в СССР. //Acta Univ. Palack. Olomucensis, 1975 Т.73, с. 13-26.
12. Зупарова К.М., Чоммадов Б., Юсупов М.К. Садыков А.С. Алкалоиды *Merendera jolantae*.- Химия природ. Соедин., 1972, № 4 с. 487-493.
13. Battersby A.R., Mc Donald D., Munro M.H.G., Ramage R. Homoaporphine systems and related dienones: isolation, structure and synthesis. // Chem. Commun. 1967. №18. p. 934-935.

14. Турдикулов Х., Юсупов М.К., Асланов Х.А., Садыков А.С. Строение крокифлоринона.- Химия природ. соедин., 1974, № 6, с. 810-811.
15. Юсупов М.К., Трозян А.А., Асланов Х.А. Алкалоиды *Merendera trigina*. Строение тригамина. Химия природ. соедин. 1975. №6, с. 808-809.
16. Абдуллаева Д.А., Юсупов М.К., Касимов А.К. Нгуен ван Дау, Асланов Х.А. Строение йолантимина.- Химия природ. соедин., 1976, № 1 с. 121.
17. Турдикулов Х., Нгуен ван Дау, Юсупов М.К. Йолантин-четвертичное основание из *Merendera jolantae*.- Химия природ. соедин., 1976, № 4 с. 555.
18. Аликулов Р.В., Алимназаров Б.Х., Нуралиев Г.Т., Гелдиев Ю.А. Строение нового гомопрорфинового алкалоида регеколхина // *Universum: Химия и биология электрон. научн. журн.* 2019. № 2(56)
19. Юсупов М.К., Аликулов Р.В. О реакции раскрытия тетрагидроизохинолинового ядра гомопрорфиновых оснований. Строение крокиамина // Сб.научн.тр. Ташкент: «Университет», 1992. С. 45-48.
20. Аликулов Р.В., Алимназаров Б.Х., Гелдиев Ю.А., Рузиева Б.Ю. Строение нового гомопрорфинового алкалоида 12-деметилпитеина // *Universum: Химия и биология электрон. научн. журн.* 2018. № 3(45)
21. Аликулов Р.В. Тураев Х.Х., Атамуродова Д.М., Алимназаров Б.Х., Дурмонова С.С. Строение 12-деметилрегеколина // *Universum: Химия и биология : электрон. научн. журн.* 2019. № 6(60).
22. Аликулов Р.В., Тураев Х.Х., Суёнов Ж.Р., Гелдиев Ю.А. Строение 12-деметилрегелинона. // *СамДУ илмий ахборотнома* 2018. №5 (111). с.101-108.
23. Аликулов Р.В. [и др.]. Строение лутергина. *Universum: Химия и биология: электрон. научн. журн.* 2019. № 6(60).
24. Alikulov R.V., Alimnazarov B.Kh., Geldiev Yu.A., Suyunov Zh.R. & Shukurov D.Kh. V. Structures luterginina. – *IJERST V.8(6), June, 2019. P. 273-276.*
25. Stuart K.L. Morphinandienone Alkaloids.- *Chem. Rev.*, 1971, V. 71, № 1, p. 47-72.
26. Stuart K.L., Cava M.P. The Proorphine alkaloids.- *Chem. Rev.*, 1968, V. 68, № 3, p. 321-339.

27. Battersby A.R., Bradbury R.B., Herbert R.B., Munro M.H., Ramage R. Structure and synthesis of homoaporphines: a new group of 1-phenethylisoquinoline alkaloids // Chem. Commun. 1967. № 9. P. 450-451.
28. Kametani T., Yagi N., Fukumoto K., Satoh F. The acid catalyzed rearrangement of homoproaporphine under two different conditions // Chem. Pharm. Bull. 1968. Vol. 16, № 11. P. 2297-2298.
29. Kametani T., Fukumoto K., Yagi H., Satoh F. Synthesis of Homoproaporphine – type Compounds by Phenolic Oxidative Coumpling.- Chem. Commo., 1967, № 17, p. 878-879.
30. Kametani T., Satoh F. Yagi H., Fukumoto K. The Syntheses of Homoproaporphines by Phenolic Oxidative Coumpling. II. Separation of Two Isomeric Dienones of Homoproaporphines .- J.Org. Chem., 1968, V. 33, № 8, p. 690-694.
31. Kametani T., Satoh F. Yagi H., Rearrangement and Novel Enol ather Addition in Homoproaporphines.- J.Chem. Soc.,C, 1968 № 8, p. 1003-1005.
32. Kametani T., Yagi H., Fukumoto K., Satoh F. The Acid Catalyzed Rearrangement of Homoproaporphine under Two Different Conditions.- Chem Pharm. Bull., 1968, V. 16, № 11, p. 2297-2298.
33. Kametani T., Satoh F. Yagi H., Fukumoto K. Novel Rearrangement of Homoproaporphine and the Konfiguration of two isomeric Homoproaporphines .- Chem.Commun., 1967, № 12, p. 1103-1106.
34. Kametani T., Satoh F., Yagi N., Fukumoto K. The synthesis of homoproaporphine – type compounds by phenolic oxidative coupling. // J. Chem. Soc. 1968, № 3. P. 271-275.
35. Harmon R.E., Synthesis and photlysis of kresziginone. J.Heter.Chem. 1970, V.7, №5, p.1077.
36. Юсупов М.К., Абдуллаева Д.А., Камаев Ф.Г., Садыков А.С. О положении заместителей в спироциклогексановом кольце регеламина // Докл. АН УзССР. 1976. № 2. С. 51-55
37. Тимбеков Э.Х., Касимов А.К., Абдуллаева Д.А., Юсупов М.К., Асланов Х.А. Продукты восстановления регеламина, йолантамина и изучение их масс-спектров высокого разрешения // Химия природ. соедин. 1976. № 3. С.328-334.
38. Curran W.V. Investigations toward the total syntheses of proaporphines and homoproaporphine alkaloids.- Chem. Commun., 1971, № 10, p.478-479.

39. Kametani T., Ihara M. Racemisation and epimerization in isoquinoline and indole alkaloids // *Heterocycles*. 1976. Vol. 5, Spec. Issue. P. 649-668.
40. Kametani T., Satoh F. Dienone Synthesis by Phenolic Oxidation of Dihydroxy -1-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline and Sodium borohydride Reduction.- *Chem.Pharm. Bull.*, 1969, V. 17, № 4, p. 814-818
41. Kametani T. Fukumoto K., Satoh F., Kigasawa K., Sugi H. Studies on the Synthesis of Heterocyclic Compounds. DCXLIV. Catalytic reduction of Homoproaporphine related compounds.- *J. Heter. Chem.*, 1976, V.13, № 1, p.29-31
42. Kametani T. Fukumoto K., Satoh F., Kigasawa K., Sugi H. Synthesis of homoproaporphine related compounds.- *Heterocycles*, 1975, V. 3, № 1, p. 921-926.
43. Kametani T. Satoh F., Fukumoto K., Sugi H., Kigasawa K. Studies on the Synthesis of Heterocyclic Compounds. DLXVIII. Catalytic hydrogenation of (\pm) - Kreysiginone. - *Chem. Pharm. Bull.*, 1974, V. 22, № 8, p. 1835-1838.
44. Орехов А.П. Химия алкалоидов.- М.: Изд-во АН СССР, 1955.- 859с.
45. Юсупов М.К. Новые алкалоиды безвременников Средней Азии. – В сб. Химия растительных веществ. Т.IV., Т: Изд-во «Фан», 1972. с.19-30.
46. Юсупов М.К., Мухамадьярова Н.Л., Турдикулов Х., Абдуллаева Д.А., Асланов Х.А., Садыков А.С. Гомопропорфиновые основания безвременников Средней Азии. –III Советско – индийский симпозиум по химии природных соединений. Тезисы докладов. Ташкент. 1973, с. 181-182.
47. Abdullaeva D.A., Muhamedyarova N.L., Emalyanova L.S., Yusupov M.K., Aslanov H.A., Sadykov A.S. Homoproaporphine alkaloids of Central Asian species of Colchicum: Chemistry and Pharmacology. 4th Indo-Soviet Symposium on the Chemistry of Natural Products Including Pharmacology. Abstr. Lucknow (India). 1976, p. 10.
48. Юсупов М.К., Садыков А.С. Строение кессельрингина.- *Химия природ. соедин.*, 1976, № 3, с. 350-354.
49. Yusupov M.K., Mukhamedyarova N.L., Sadykov A.S., Dolejs L., Sedmera P., Santavy F. Constitution of the alkaloid kesselringine.- *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 1977, V. 42, № 5, p. 1581-1587.
50. Blade- Font A. New chemistry of colchicine and related compounds. IV. Selective demethylations of colchicine with Lewis acids and the

- structure of Zeisel's dimethylcolchicinic acid. – *Affinidad*, 1979, V. 36, № 362, p. 329-331.
51. Бхакка Н., Уильямс Д. Применение ЯМР в органической химии. Пер. с англ.-М.: “Мир”б 1966.-243 с.
 52. Абдуллаева Д.А., Юсупов М.К., Асланов Х.А. Строение регелина // *Химия природ. соединений*. 1976. № 6. С. 783-787
 53. Юсупов М.К., Усманов А.И., Мухамедьярова Н.Л., Абдуллаева Д.А., Садыков А.С. Строение и конфигурация коллутина, регеланина и регелинона.- V Советско-индийский симпозиум по химии природных соединений. Тезисы докладов. Ереван: 1978, с.92.
 54. Юсупов М.К., Абдуллаева Д.А., Асланов Х.А., Садыков А.С. Строение регеламина // *Химия природ. соединений*. 1975. № 3. С. 383-387.
 55. Мухаммедьярова Н.Л., Юсупов М.К., Левкович М.Г., Асланов Х.А. Строение лутеина // *Химия природ. соединений*. 1976. № 6. С. 801-804
 56. Серрей А. Справочник по органическим реакциям. Пер.с англ.- М.: ГНТИ хим. лит.-ры, , 1962.-299 с.
 57. Словарь органических соединений, т. I-III. Под ред. Хейлброн И. и Бэнбери Г.М. Пер.с англ.- М.: Инлит., 1949.
 58. Губен-Вейль. Методы органической химии. Пер.с англ.- М.: “Химия”, 1963.-1032 с.
 59. Леви Г., Нельсон Г. Руководство по ядерному магнитному резонансу углерода – 13. Пер.сангл.- М.: “Мир”, 1975.-292 с.
 60. Breitmaier E., Voelter W. ¹³C-NMR Spectroscopy. Monogramhs in Modern Chemistry, B.5.-Weinheim-N.-Y.: Verlag Chemie, 1978 312 s.
 61. Kametani T., Satoh F., Yagi H., Fukumoto K. Configuration and Rearrangements of Homoproaporphines.- *J. Chem. Soc., C*, 1970, № 2, p. 382-385.
 62. Потапов В.М. Стереохимия.- М.: “Химия”, 1976.-695 с.
 63. Юсупов М.К., Мухамедьярова Н.Л., Асланов Х.А. Строение лутеина.- *Химия природ. соединений*, 1976, № 3, с. 359-363.
 64. Nara H., Hoshino O., Umezawa B., Litaka Y. Stereospecific cyclization of p-quinol acetats to homoproaporphines.- *Heterocycles*, 1977, V. 7, № 1, p. 307-314.
 65. Nara H., Hoshino O., Umezawa B. 6-Acetoxy -5-methoxy-1-methyl-1,2,3,9a-tetrahydrocyclohexa / ij/ -isoquinoline-7-spiro-4(2-methoxy-

- 2',5'-cyclohexadien-1'-one) Mathiodide (Acatyl Dienone II Methiodide). – *Acta Cryst.*, 1978, V. 34, № 12, p. 3825-3827.
66. Santavy F., Sedmera P., Snatzke G., Reichstein T. Inhaltstoffe der Liliaceae-Wurmbaeoideae. LXXXV. Alkaloide von *Bulbocodium vermun* L. *Helv. Chim. Acta*, 1971, B. 54, №4, S. 1084-1095.
67. Moza B.K., Potesilova H., Santavy F. Substanzen der Pflanzen der Unterfamilie Wurmbaeoideae und ihre Derivate. LIII. Isolierung der Alkaloide vom Colchicintypus aus einigen Arten der Unterfamilie Wurmrbaeoideae. – *Planta med.*, 1962, B.10, № 2, S. 152-159.
68. Flentje H., Dopke W., Jeffs P.W. Amuronin und Amurolin, zwei neue Dihydroprooporphin Alkaloid.- *Pharmazie*, 1966, V. 21, № 6, S. 379-380.
69. Haynes L.J., Stuart K.I., Barton D.H.R., Kirby G.W. Alkaloids from *Croton* species. III. The Constitution of the prooporphines Crotonosine, "Homolinarisene", Base A, and the Dihydroprooporphine Linearisine.- *J. Chem. Soc., C*, 1966, № 19, p. 1676-1679.
70. Snatzke G., Wolenberg G. Alkaloids from *Croton* species. V. Configuration of Linearisine and Circular Dichroism of Prooporphine-type Alkaloids.- *J. Chem. Soc., C*, 1966, № 19, p. 1681-1685.
71. Bursian K. Über das Colchicin. – *Ber.*, B.71, №2, p.245-257.
72. Sangster W.S., Stuart K.L. Ultraviolet Spectra of Alkaloids. – *Chem. rev.*, 1965, V.65, №1, p.69-130.
73. Doering W.E., Knox L.H. Tropolone. *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, V.73, №2, p.828-838.
74. Santavy F. Alkaloidy Ocnovitych rostlin a jejich derivaty.- *Praha: stat. zdrav. Nakl.*, 1958, p.100.
75. Dvorackova S., Hruban L., Preininger V., Santavy F. Ultraviolet and infrared spectra of alkaloids with cyclohexadienone or cyclohexenone ring. – *Heterocycles*, 1975, V.3, №7, p.575-613.
76. Юсупов М.К., Садыков А.С. Алкалоиды безвременников Узбекистана. – *Научн. труды Ташкентского гос.унив.им. В.И.Ленина. Химия растит. в-в. т. II*, 1966, вып. 286, с.56-62.
77. Юсупов М.К., Трозьян А.А., Асланов Х.А., Садыков А.С. Строение мерендерина. – *Химия природ.соедин.*, 1972, №6, с. 777-779.
78. Kametani T., Satoh F. Yagi H., Fukumoto K. The Syntheses of Homoprooporphines by Phenolic Oxidative Coumpling.- *J. Chem. Soc.*, 1968, № 3, p. 271-275.

79. Камаев Ф.Г., Левкович М.Г., Мухамедьярова Н.Л., Юсупов М.К., Садыков А.С. ^{13}C – ЯМР – спектры колхициновых алкалоидов. – V советско-индийский симпозиум по химии природных соединений. Тезисы докладов. Ереван, 1978, с. 35.
80. Мухамедьярова И.Л., Камаев Ф.Г., Юсупов М.К., Садыков А.С. ^1H - и ^{13}C -ЯМР исследования гомопропорфиновых оснований.- Современные достижения ЯМР-спектроскопии высокого разрешения. Тезисы докладов Всесоюзной конференции. Ташкент: 1979, с.84
81. Hufford C.D., Capraro H.G., Brossi A. ^{13}C – and ^1H -NMR. Assignments for Colchicine Derivatives. – *Helv.Chim.Acta*, 1980, V.63, №5, p. 50-56.
82. Касимов А.К., Тимбеков Э.Х., Асланов Х.А., Садыков А.С. Масс-спектрометрическое изучение йолантамина, кессельрингина и его производных // *Изв. АН Туркм. ССР. – Серия физико-техн., хим. и геол. Наук.* 1976. № 1. С. 65-69.
83. Dolejs L. Mass spectra of proaporphine alkaloids.- *Collect. Czech Chem. Commun.*, 1974, V. 39, № 2, p. 571-579.
84. Касимов А.К., Юсупов М.К., Тимбеков Э.Х., Асланов Х.А. Строение кессельридина // *Химия природ. соедин.* 1975. № 2. С. 194-197.
85. Pelletier J., Caventou J. Veretrine. – *Ann. Chim. Phys.*, 1820, t. 14, p. 60-83.
86. Santavy F., Rechstein T. Alkaloide der Herbstzeitlosenzwiebeln (*Colchicum autumnale* L.) wahrend deren Entwicklung.- *Pharm.Acta Helv.*, 1952, V.27, № 1, s. 71-76.
87. Позднякова В.Т. Количественное содержание колхицина в *Colchicum autumnale* L. – Науч.труды Львовск.гос.вет.зоотехн.ин-та., 1955, №7, с.61-64.
88. Santavy F. Alkaloide der *Colchicum*-Pflanzen.- *Pharm. Zentralhalle*, 1957, V.96, № 7, s. 307-333.
89. Карапетян С.А. Динамика превращения алкалоидов безвременника. Докл. АНССР, 1950, Т.71, №1. с. 97-99.
90. Садыков А.С., Юсупов М.К. Исследование алкалоидов *Colchicum kesselringii*. – *Узб.хим.ж.*, 1960, №2. С. 38-43.
91. Садыков А.С., Юсупов М.К. О бумажной хроматографии алкалоидов безвременников. Журнал прикл. химии, 1965. Т.31 №1. с. 222-225.
92. Аликулов Р.В., Кенжаев Д.Р., Умбаров И.А., Нормуродов Б.А., Алимназаров Б.Х., Гелдиев Ю.А. Выделение алкалоидов из

- клубнелуковиц безвременника жёлтого. “Аналитик кимё фанининг долзарб муаммолари” IV республика илмий-амалий анжумани, Термиз 2014 йил 1-3май.
93. Potesilova H., Bartosova I., Santavy F. Substances tirees du colchique et leurs derives. XLII. Identification d'alcaloïdes dans quelques colchicees tres rsres. – Ann.pharmac.franc., 1954, t.12, № 9-10, p.616-622.
94. Macak V., Bartosova I., Santavy F. Chromatographie sur papier de quelques alcaloïdes des Colchicees. - Ann.pharmac.franc., 1954, t.12, № 7-8, p.555-561.
95. Юсупов М.К., Садыков А.С. Алкалоиды клубнелуковиц безвременника кессельрингина. – Растит.ресурсы, 1970, т.5, №1, с.104-107.
96. Юсупов М.К., Садыков А.С. Алкалоиды из семян безвременника кессельрингина. – докл. АНУзССР, 1967, №3, с.25-27.
97. Аликулов Р.В., Кенжаев Д.Р., Рузиева Б.Ю., Нормурадов Б.А., Алимназаров Б.Х., Аманова Н.Д. Выделение алкалоидов из семян безвременника жёлтого. “Аналитик кимё фанининг долзарб муаммолари” IV республика илмий-амалий анжумани, Термиз 2014 йил 1-3май.
98. Аликулов Р.В., Кенжаев Д.Р., Нормуродов Б.А., Маулянов С. Алкалоиды *Colchicum luteum* Baker, Вестник УзМУ, 2015, №3/1, с.219.
99. Юсупов М.К., Мухамедьярова Н.Л., Асланов Х.А. Строение лутецина. Химия природ.соедин., 1976, №3, с.359-363.
100. Юсупов М.К., Динь Тхи Нго, Асланов Х.А., Садыков А.С. Алкалоиды *Colchicum szovitsii*. Строение шовицамина. - Химия природ.соедин., 1975, №1, с.109-110.
101. Юсупов М.К., Асланов Х.А., Динь Тхи Нго. Строение шовицидина. - Химия природ.соедин., 1975, №2, с.271-272.
102. Машинова В., Шантавы Ф. Вещества безвременника и их производные. XXXVII. Вещества из цветков и клубней *Colchicum speciosum* Stev. – Сборник Чехосл. хим. работ., 1954, т.19, №6, с.1283-1288.
103. Садыков А.С., Юсупов М.К., Чоммадов Б., Турдикулов Х. О сырьевых источниках для получения колхициновых алкалоидов. Химико-фарм. ж., 1971, №6, с.29-33.
104. Юсупов М.К., Садыков А.С. Колхициновые алкалоиды *Merendera robusta* Vge. –Докл. АНУзССР, 1960, №5, с.34-36.

105. Зупарова К.М., Чоммадов Б., Юсупов М.К., Садыков А.С. Алкалоиды *Merendera jolantae*. Химия природ.соедин., 1972, №4, с.487-493.
106. Трозян А.А., Юсупов М.К., Садыков А.С. Мерендерин – новое основание *Merendera raddeana*. Химия природ.соедин., 1971, №4, с.541-542.
107. Трозян А.А., Юсупов М.К., Асланов Х.А., Садыков А.С. Изучение биосинтеза колхицина и мерендерина в *Merendera raddeana*. Химия природ.соедин., 1972, №6, с.764-770.
108. Алкалоиды *Colchicum luteum* Baker, Аликулов Р.В., Аманова Н.Д., Касимов Ш.А., Материалы конференции молодых ученых «Актуальные проблемы химии природных соединений», посвященной памяти акад. С.Ю.Юнусова, Ташкент, 2015 г.
109. Leete E., Nemath P. The biogenesis of the alkaloids of *Colchicum*. II. Tracer studies with acetate-1- C^{14} and methionine methyl- C^{14} . – J.Am.Chem.Soc., 1961, V. 83, № 9, p. 2192-2194.
110. Биогенез природных соединений. Пер.с.англ., - М.: Из-во «Мир» 1965. С. 723
111. Hill R.D., Unrau A.M. Biosynthesis of colchicine. Tracer studies with einnamate-3- ^{14}C , methanol- ^{14}C , and ornithine-2- ^{14}C .- Canad.J.Chem., 1965, V. 43, № 3, p. 709-711.
112. Battersby A.R., Reynolds J.J. Biosynthesis of colchicine.- Proc.Chem.Soc., 1960, № 10, p. 346-347.
113. Battersby A.R., Dobson T.A., Foulkes D.M., Herbert R.B. Alkaloid Biosynthesis. XVI. Colchicine: Origin of the Tropolone Ring and Studies with the $C_6-C_3-C_4-C_1$ system. – J.Cem.Soc., Perkin Trans.I. 1972, № 14, p.1730-1736.
114. Battersby A.R., Herbert R.B. Colchicine. – Proc.Chem.Soc., 1964, №8, p.260.
115. Leete E. Biosynthesis of the tropolone ring of colchicine. – Tetrahedron Lett., 1965, №5, p.333-336.
116. Battersby A.R., Herbert R.B., McDonald E., Ramage R., Clements J.H. Alkaloid biosynthesis. XVIII. Biosynthesis of Colchicine from the 1-Phenethylisoquinoline System. J.Chem.Soc., Perkin Trans. I. 1972, # 14, p. 1741-1746.
117. Battersby A.R., Biosynthesis of the indole and *Colchicum* alkaloids. - Pure.Appl.Chem., 1967, V.14, № 1, p. 117-136.
118. Barker A.C., Battercby A.R., McDonald E., Clements J.H. Biosynthesis of Colchicine: Ring Extransion and Laer Stages. Structure of Spesionsine. – Chem.Commun., 1967, № 8, p.390-392.

119. Santavy F. Colchicum Alkaloids and related substances. Their chemistry and biology.- Acta Univ. Palack. Olomouc., 1979, V,90, № 1, p. 15-43.
120. Battersby A.R., Bohler P., Munro M.H.G., Ramage R. Biosynthesis of Homoaporphines. – Cem. Commun., 1969, №18, p.1066-1067.
121. Battersby A.R., In Tayler W.I., Battersby A.R. Ed., “Oxidative Coupling of Phenols”. – N.Y.: Marcel Dekker, 1967, 119 s.
122. Mothes K. Uber neue Arbeiten zur Biosynthese der Alkaloide. I. – Pharmazie, 1959, B.14, №3, s.121-132.
123. Трозьян А.А., Юсупов М.К., Авунжян Э.С. Динамика содержания алкалоидов и аминокислот в *Merendera raddeana* Regel. – Растит. Ресурсы, 1973, т.9, №4, с.556-559.
124. Юнусов С.Ю. Алкалоиды. – Ташкент: Изд-во “фан” УзССР, 1981.-418с.
125. Киселев В.В. Соотношение строения и активности в ряду колхицина. – Химия природ.соед., 1977, № 1, 3-13 с
126. Флора СССР, т.IV. под пред. В.Л.Комарова. – М.Л.:зд-во АН СССР, 1935. – 475 с.
127. Cook J.W., Loudon J.D. colchicine. In: Manske R.H.F., Holmes H.L. The Alkaloids. Chemistry and Physiology. V.II. – Akad.Press, N. -Y., 1952. – p.261
128. Clarke E.G.C. The forensic Chemistry of Alkaloids. Colchicine/- In Manske R.H.F., Holmes H.L. “The Alkaloids. Chemistry and Physiology” . V.XII.N.-Y.: Acad.Press, 1970, p. 526.
129. Генри Т.А. Химия растительных алкалоидов. – М.: Изд-во ГНТИ химич.лит-ры, 1956, - 904 с.
130. Lettre H. Lutze M. Verteilung und Wirkung des Colchicins im Tierkorper. – Z.physiol.chem. , 1944, B.281, s.58; C.Z. 1944, 869.
131. Сало В.М. Растения и медицина. М.: Из-во “Наука” 1968. с.69-77.
132. Губанов И.А., Рабинович И.М., Гладких А.С. Возделывание лекарственных и эфиромасличных растений в Индии. Растит.ресурсы, 1968. Т.4, №3. с.410-428.
133. Атлас СССР, лекарственных растений СССР. Под пед. Акад.Н.В.Цицина. – М.М Медгиз, 1962. – 703 с.
134. Губанов И.А., Крылова И.Л., Тихонова В.Л. Дикорастущие полезные растения СССР. – М.: «Мысль», 1976. – 360 с.

135. Интродукция лекарственных, ароматических и технических растений. Балабас Г.М., Буйко Р.А., Гращенко А.Е. и др. / – М. – Л.: «Наука», 1965. – 425 с.
136. Турова А.Д. Лекарственные растения СССР и их применение. – М.: Изд-во «Медицина», 1967, 692 с.
137. Сахобитдинов С.С. Дикорастущие лекарственные растения Средней Азии. – Ташкент: Госиздат УзССР, 1948, 160 с.
138. Сорные растения СССР, т.11. Под.ред. акад. Б.А.Келлера. Л.: Изд-во АН СССР, 1934. – с.7.
139. Dustin A., Havas L., Lits F. Action de la colchicine sur les divisions cellulaires chez les vegetaux. – C.r.Assoc.anatomistes, 1937, V.32, №1, p.170-176.
140. Blakeslee A.F., Avery A.G. Methods of inducing doubling of chromosomes in plants by treatment with colchicine. – J.Heredity, 1937, V.2, p.393-411.
141. Алов И.А. Колхициновый митоз. Сб. «Итоги науки и техники». Цитология, т.2. Митотическое деление клетки. Отв.ред. Алов И.А. - М.: Изд-во АН СССР, 1975, с.173-190.
142. Мэзия Д. Митоз и физиология клеточного деления. М.: Инлит. 1963. С.429.
143. Краевский А.А. Молекулярные механизмы действия некоторых алкалоидов.- Биооргани. Химия. 1978, т.4, №7, с. 853-878.
144. Афанасьева А.С. Полиплоидия у растений. М.: Из-во. АН СССР, 1962. с.264.
145. Кульбаева Г.М., Голосов В.А. Преодоление нескрещиваемости хлопчатника при помощи колхицина. – ж.Хлопководство. М.: «Колос», 1968, №4, с.30-31.
146. Машковский М.Д. Лекарственные средства, ч.II. М.: «Медицина», 1972, с.511.
147. Балицкий К.П., Воронцова А.Л. Лекарственные растения в терапии злокачественных опухолей. – Ростов: Из-во Ростовского ун-та. 1976. с.292.
148. Белецкая Л.В. Влияние колхицина и близких к нему соединений на рост экспериментальных опухолей животных. – Труды АМН СССР. Вопросы онкологии. М.: 1954, - вып.7. 150 с.
149. Чернов В.А. Колхамин (омаин) – новое противораковое средство из группы кариокластических ядов. В.сб. «Химия и

- медицина», вып. – 7 , - Колхамин и его применение при раке кожи. – М.: Медгиз, 1956, с.3-4.
150. Руководство по цитологии, т. II. М. – Л.: «Наука», 1966, с.202-571.
151. Casagrande C. Canonica L. Studies on proaporphine and aporphine alkaloids. V. Synthesis of (\pm) – Glaziovine by 8,1⁷ – Ring Clousure of 1-Benzylisoquinoline Drivatives. – J.Chem.Soc., Perkin Trans., I, 1975, № 17, p.1647-1652.
152. Gaskin R., Feng P.C. Some pharmacological activities of crotosine and pronuciferine. – J.Pharm.Pharmacol., 1967, V.19, № 3, p. 197-198.
153. Насыров С.Х., Емелянова Л.С. Влияние нового алкалоида кессельрингина на центральную нервную систему. В сб. «Современные проблемы фармакологии». Материалы III съезда фармакологов СССР. Киев: 1971, с.195-196.
154. Chemnitius F. Zur Darstellung des Colchicins. – J.prakt.Chem., 1928, B.118, s. 29-32.
155. Aschley I.N., Harris I.O. Purification of Colchicine. – J.Chem.Soc., 1944, № 12, p. 677.
156. Iorio M.A., Molinari M., Brossi A. Syntesis of colchifoline from deacetylcolchiceine. – Canad.J.Chem., 1981, V.59, № 2, p.283-284.
157. Глотов В. Действие колхицина из *Colchicum umbrosum* Stev. на камфорный базилик. – Докл.АН СССР, 1939, т.24, №5, с.495-497.
158. Таран Е.Н. Химическое изучение некоторых алкалоидных растений. IV. Алкалоиды кавказского *Colchicum speciosum* Stev. – Фармация, 1940, № 9,10, с.38-40.
159. Киселев В.В. Способ выделения колхамина из смеси оснований безвременника. Автор.свид. СССР, 1959, №116530; РЖХим. 1959, реф. 79578.
160. Микешин Г.В., Шорина Н.И., Киселев В.В. Опыт выращивания безвременника великолепного в Главном ботаническом саду АН СССР. – Растит.ресурсы, 1967, т.3, № 1 , с. 58-60.
161. А.с. 1441518 СССР. МКИ А 61 К 35/78, Способ получения колхицина. – / П.А.Явич, А.Г.Сарабунович, Л.И.Чурадзе (СССР). – 2с.
162. А.с. 1497999 СССР. МКИ С 07 С 97/16, Способ выделения колхицина. – / М.К.Юсупов, Б.Ч.Чоммадов, Р.В.Аликулов, В.В.Зенайшвили, Х.А.Асланов (СССР). – 6с.

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|--|-----|
| Введение..... | 3 |
| Глава 1. Краткий обзор литературы..... | 8 |
| 1.1. Гомопрорпорфиновые основания..... | 8 |
| Глава 2. Строение, химия и спектральная характеристика гомопрорпорфиновых оснований..... | 18 |
| 2.1. Строение и превращения кессельрингина и кессельридина..... | 18 |
| 2.2. Строение и превращения йолантамина, йолантина и йолантинина..... | 27 |
| 2.3. Строение и превращения регелина, регелинона и регеламина..... | 31 |
| 2.4. Строение и превращения лутеина, лутеидина и лутеицина..... | 39 |
| 2.5. Строение и превращения крокифлорина, крокифлоринона и тригамина..... | 52 |
| 2.6. Строение и превращения крейзигинона, дигидрокрейзигинона и бульбокодина..... | 55 |
| 2.7. Строение превращение 12-деметиллутеина..... | 58 |
| 2.8. Строение и превращения регелинона и 12- деметилрегелинона..... | 63 |
| 2.9. Строение и превращения регеколхина..... | 68 |
| 2.10. Строение и превращения 12-деметилрегеколинона..... | 73 |
| 2.11. Строение и превращения лутергина..... | 76 |
| 2.12. Строение и превращения лутергинина..... | 80 |
| Глава 3. Спектроскопия алкалоидов и их производных..... | 84 |
| Глава 4. Динамика содержания и биогенез алкалоидов безвременников..... | 98 |
| 4.1. Динамика количественного и качественного содержания алкалоидов в растениях..... | 98 |
| 4.2. Биогенез алкалоидов безвременников..... | 103 |
| Глава 5. Физиологические свойства, практическое применение и производство алкалоидов..... | 110 |
| 5.1. Антимитотические свойства трополоновых алкалоидов и их применение как полиплоидизирующих и противоопухолевых средств..... | 111 |
| 5.2. Зависимость цитостатической активности трополоновых алкалоидов от их строения..... | 113 |
| Выводы..... | 120 |
| Список литературы..... | 122 |

Р.В. АЛИКУЛОВ

**ГОМОПРОАПОРФИНОВЫЕ
АЛКАЛОИДЫ РАСТЕНИЙ
РОДА COLCHICUM L.**

(монография)

Редактор М.А.Хакимов

Подписано в печать 06.08.2019г. Формат 60x84 ¹/₁₆. Учет.изд.
листов 8,5. Усл.печат.лист. 8,5. Тираж 300 экз. Цена договорная. Заказ
№ 190913-2 от 19.09.2019 г.

Издательство «Университет» Ташкент 100174.
ВУЗ-городок. НУУз.им. М.Улугбека. Административное здание.

Отпечатано в типографии ООО “PROFESSIONAL SOLUTION”
г. Ташкент, Чиланзарский район, ул. Бешагач, 55

