

54
A 88

С. 88/1

АКАДЕМИЯ НАУК УЗБЕКСКОЙ ССР

ОБЪЕДИНЕННЫЙ УЧЕНЫЙ СОВЕТ ПО ХИМИИ И ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

На правах рукописи

Н. АБДУРАХИМОВА

АЛКАЛОИДЫ VINCA MAJOR И VINCA VIRESCENS.
СТРОЕНИЕ МАЙДИНА, ПСЕВДОКОПСИНИНА И ЭИНВЕРВИНИНА

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Издательство "Фан" УзССР

Ташкент - 1967

8

СК

Объединенный Ученый совет по химии и химической технологии АН УзССР направляет Вам для ознакомления автореферат диссертационной работы тов. Н.Абдурахимовой.

Работа выполнена в Институте химии растительных веществ АН УзССР.

Официальные оппоненты:

доктор хим. наук Манудкин З.Э.,
канд. хим. наук Кученкова М.А.

Работа направлена на отзыв в Ташкентский фармацевтический институт.

Защита диссертации намечается на " " декабря 1967 г.

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной библиотеке АН УзССР.

Дата отправки автореферата "9" октября 1967 г.

Ваши отзывы и замечания направляйте по адресу:

Ташкент, ул. Гоголя, 70.

Ученый секретарь Совета

(Н.Д.РЯБОВА)

Центральная научная
БИБЛИОТЕКА
Академии наук Киргизской ССР

SH
A88

На территории Советского Союза произрастает пять видов растений рода *Vinca* (семейство *Aporocynaceae*-кутровые). Из них *Vinca erecta* Rgl. et Schmalh широко распространена в горных районах Средней Азии. *Vinca major* L. - декоративное растение, разводимое в парках и садах г.Ташкента.

Данная работа посвящена изучению алкалоидов надземной части *V. major* и *V. erecta* и установлению строения майдина, псевдокоспина и винервинина.

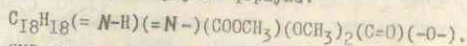
Исследованию подвергалась надземная часть *V. major*, собранная в стадии цветения (май-июнь 1960 г.) в парках г.Ташкента. Получено 0,67% смеси алкалоидов, разделением которой по силе основности выделены: резерпинин, акуаммин и новое основание майдин. Растение *V. erecta* собрано в стадии цветения (30/IV-2/У-1960 г.) в Ошской области. Получено 0,93% суммы алкалоидов (фенольная часть - 0,06%, нефенольная часть - 0,87%). Разделением смеси алкалоидов выделены девятнадцать оснований (табл.). Из них псевдокоспинин, винервинин и зрицинин получены впервые.

В литературном обзоре рассматриваются алкалоиды аспидоспермидина и оксинидола.

СТРОЕНИЕ МАЙДИНА

Майдин - $C_{23}H_{28}O_6N_2$ (I) белое кристаллическое вещество, оптически активное, $[\alpha]_D^{20} - 137^{\circ}$ (метанол), т.пл. 186-188 $^{\circ}$ (из эфира), содержит три метоксильные группы. Алкалоид моноокислотный и образует ряд хорошо кристаллизующихся солей: нитрат с т.пл. 173-174 $^{\circ}$ (разл.), хлоргидрат с т.пл. 194-196 $^{\circ}$ (разл.), $[\alpha]_D^{20} - 125^{\circ}$ (метанол). В ИК-спектре майдина имеются полосы валентных колебаний NH - (3325 cm^{-1}); $CH_2COO-C=O$ - (1635, 1740 cm^{-1}) и амидного карбонила (1710 cm^{-1}).

На основании вышеизложенных данных для майдина предложена следующая развернутая формула:



В ЯМР-спектре майдина обнаружен трехпротонный дублет

АЛКАЛОИДЫ VINCA BREVATA.

Таблица

Название алкалоидов	Состав	Т.пл.	$[\alpha]_D$	УФ-спектр λ_{max}
Винкамин	$C_{19}H_{20}O_2N_2$	187,5-188	-99 ⁰ (м)	245, 300, 364, (3,50, 3,84, 4,25)
Винкавиндин	$C_{19}H_{20}O_2N_2$	250-280 ⁰	-848 ⁰ (м)	242, 291, 373, (3,25, 3,21, 4,04)
Винэравин	$C_{20}H_{22}O_3N_2$	154-155 ⁰	-505 ⁰ (м)	234, 290, 336, (4,22, 3,86, 4,22)
Винэравинин	$C_{21}H_{24}O_3N_2$	190-191 ⁰	-564(хлф)	237, 292, 334, (4,12, 3,82, 4,26)
Копсянин Псевдокопсянин	$C_{21}H_{26}O_2N_2$	136-138 ⁰	-30,4(м)	248, 298(3,89, 3,47)
Томбозин Акуамидин Винкарин	$C_{21}H_{24}O_3N_2$	263-264 ⁰	-14 ⁰ (м)	242, 292(3,84, 3,50)
Основание $R_f = 0,73$ Основание $R_f = 0,66$ Винкамин Винцин В р в и н	$C_{21}H_{24}O_3N_2$	222-223 ⁰	-57 ⁰ (м)	227, 282, 291, (3,52, 3,77, 3,70)
Эрвинидин	$C_{21}H_{24}O_3N_2$	283-284 ⁰	+47,3 ⁰ (хлф)	230, 302, 340, (4,10, 4,08, 4,32)
Ревертинин Эрицинин	$C_{21}H_{26}O_5N_2$	206-207 ⁰	+43,8 ⁰ (вд)	218, 284, 310, (4,48, 3,54, 2,54)
Копсинидин	$C_{21}H_{24}O_3N_2$	238-239 ⁰	-48,4(м)	244, 294(3,84, 3,44)
Основание		320-321	-76 ⁰ (п)	236, 292, 306 (1,60, 0,44, 0,28)

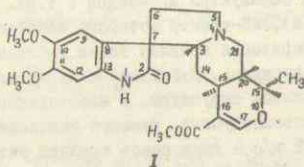
метильной группы при $\delta = 1,35$ м.д., синглет - шести протонов от двух ароматических метоксильных групп при $\delta = 3,78$ м.д. и однопротонный синглет олефинового протона при $\delta = 7,35$ м.д.

По характеру кривой УФ-спектра майдин относится к оксииндолным алкалоидам. При нагревании (I) в растворе уксусного ангидрида образуется изомайдин с т.пл. 204-206⁰, $[\alpha]_D -90^0$ (метанол), ИК-спектр которого подобен со спектром майдина. Изомеризация майдина также наблюдается при нагревании его в пиридине. Это явление характерно для алкалоидов оксииндолной структуры. В масс-спектре майдина, как и в спектре карапанаубина, имеется интенсивный молекулярный пик с 428 m/e и пики ионов средней интенсивности с m/e 223, 219, 206, 204, 190, 208 и 69. Эти два спектра различаются по интенсивности отдельных пиков. Метоксильные группы в ароматической части молекулы майдина занимают положение I0, I1, так как в ЯМР-спектре последнего, аналогично карапанаубину, обнаружены 2 синглета при значении $\delta = 6,46$ и 6,60 м.д., относящихся к протонам 9, I2.

При изомеризации оксииндолных алкалоидов изменяются конфигурации заместителей при C₃ или образуются спиризомеры вокруг углерода C₇. Так как карапанаубин при нагревании в пиридине не изменяется, то заместитель при C₃ имеет α -ориентацию. Изомеризация майдина в уксусном ангидриде и в пиридине указывает на наличие β -ориентированного заместителя при C₃. Это свидетельствует о том, что майдин отличается от карапанаубина, раувоксиана и раувоксинина конфигурацией при C₁₅C₁₉ и C₂₀. Если учесть, что в β -нохибиновых и оксииндолных основаниях заместитель при C₁₅ является α -ориентированным, то для майдина остается выснить конфигурацию при C₁₉ и C₂₀. Майдин при нагревании с минеральными кислотами (15% HCl) легко омыляется с декарбокислированием, что указывает на транс-сочленение D/E колец в майдине. Следовательно, водород при C₂₀ в майдине является β -ориентированным. Остается выснить конфигурацию заместителя при C₁₉. Метильная группа при C₁₉ в майдине является α -ориентированной, так как в

в ЯМР-спектре последнего аналогично карапанаубину имеется дублет при значении $\delta = 1,35$.

На основании вышеизложенного можно предложить для майдина следующее строение и наиболее вероятную конфигурацию $C_3-\beta$, $C_{15}-\alpha$, $C_{20}-\beta$ и $C_{19}-\beta$.



СТРОЕНИЕ ПСЕВДОКОПСИНИНА

Псевдокопсинин - $C_{21}H_{26}O_2N_2$, $[\alpha]_D - 30,4^\circ$ (метанол). Основание образует ряд кристаллических солей: дихлоргидрат с т.пл. $266-268^\circ$ (разл.), $[\alpha]_D - 16,1^\circ$ (метанол), дибромгидрат с т.пл. $260-262^\circ$ (разл.), динитрат с т.пл. $205-207^\circ$ (разл.) и моноидметилат с т.пл. $275-277^\circ$. В Уф-спектре псевдокопсинина имеются два максимума при $248,298 \mu$ ($\log \epsilon$ 3,89, 3,47). В ИК-спектре псевдокопсинина имеются полосы для NH - (3350 см^{-1}), сложнойэфирной группы (1735 см^{-1}) и O-дизамещенного бензола (755 см^{-1}). В ЯМР-спектре наблюдаются сигналы четырех ароматических протонов ($\delta = 6,60 - 7,30$ м.д.), трехпротонный синглет COOCH_3 - группы при $\delta = 3,64$ м.д. и трехпротонный дублет метильной группы при $\delta = 0,82$ м.д.

При ацетилировании образуется N-ацетилпсевдокопсинин - $C_{23}H_{28}O_3N_2$, Уф-спектр которого имеет максимумы, характерные для производных N-ацилиндоллина: λ_{max} 226, 247, 297 μ ($\log \epsilon$ 4,2; 4,11; 3,64).

В ИК-спектре N-ацилиндоллина появляются полосы валентных колебаний амидной карбонильной группы (1675 см^{-1}) и отсутствует полоса NH-связи, а в ЯМР-спектре появляются

сигналы трехпротонный синглет = N-COCH₃ группы при $\delta = 2,37$ м.д.

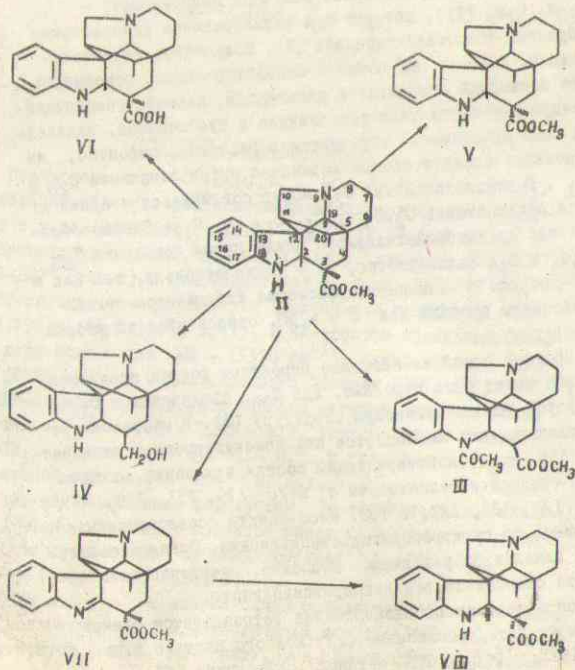
Псевдокопсинин при восстановлении элемогидридом лития образует псевдокопсиниол - $C_{20}H_{26}O_2$ (IV), т.пл. $154-155^\circ$. При нагревании псевдокопсинина с метилатом натрия в абсолютном метиловом спирте образуется аморфный 3-эпи-псевдокопсинин (V), хлоргидрат его имеет т.пл. $257-259^\circ$ (разл.), $[\alpha]_D + 92,1^\circ$ (метанол). Омылением со спиртовой щелочью из псевдокопсинина получена аминокислота - $C_{20}H_{24}O_2N_2$ (VI), которая при метилировании диазометаном образует эпипсевдокопсинин (VII). Полученные химические данные, а также ЯМР-спектра псевдокопсинина, показывают, что последний относится к алкалоидам, имевшим гексациклическую структуру типа виндолинина и тубоксинина. Алкалоиды типа виндолинина образуются в растениях, вероятно, из основного скелета аспидоспермидина путем замыкания C_{20} с C_{11} . В псевдокопсинине C_{20} может соединяться с одним из углеродных атомов $C_2, C_3, C_4, C_{10}, C_{11}$ и C_{19} . Однако образование трех-четырёхчленного цикла путем замыкания C_{20} с C_3, C_4 и C_{19} маловероятно, C_2 - также отпадает, так как в ЯМР-спектре N-ацилпсевдокопсинина наблюдается сигнал одиночного протона при $\delta = 4,30$, относящийся ко вторым углеродам.

Поэтому одной из наиболее вероятных формул псевдокопсинина может быть строение, где C_{20} соединяется с C_{11} , образует гексациклическую структуру (II). В масс-спектре псевдокопсинина наблюдается пик молекулярного иона с массой 338 m/e , подтверждающий состав алкалоида, а также пики средней интенсивности с m/e 279, 251, 229, 170, 135, 124, 123, 122, и 109. Масс-спектр псевдокопсинина одинаков со спектром дигидровиндолинина. Однако свойства этих алкалоидов различны. Возможно, псевдокопсинин является стереоизомером дигидровиндолинина.

При окислении псевдокопсинина тетраацетатом свинца получено дегидрооснование (VIII) желтого цвета с т.пл. $189-191^\circ$, $[\alpha]_D + 62^\circ$ (метанол). Уф-спектр (VIII) λ_{max} :

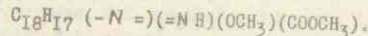
[286, 302 μ ($\log \epsilon$ 4,18, 4,19) характерен для индолениновых оснований. При восстановлении последнего боргидридом натрия получены псевдокописинин и изопсевдокописинин (УШ).

В ИК-спектре псевдокописинина отсутствует полоса поглощения в области 2700-2800 см^{-1} , что наблюдается при циклоприсоединении колец С/Д. На основании этих данных псевдокописинин имеет конфигурацию - 2 β , 3 β и 19 α (П), 3-эпи-псевдокописинин - 2 β , 3 α (У), аминокислота 2 β , 3 α (VI) и изопсевдокописинин - 2 α , 3 β (УШ).

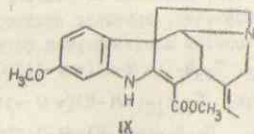


СТРОЕНИЕ ВИНЭРВИНИНА

Винэврвинин - $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}_2$ (IX) содержит две метоксильные группы, $[\alpha]_D -564^\circ$ (хлф.). В ИК-спектре имеются полосы для валентных колебаний N-H (3380 см^{-1}) и сложной ароматической карбонильной группы, сопряженной с двойной связью (1690 см^{-1}). УФ-спектр винэврвинина имеет три максимума: λ_{max} 237, 292, 334 μ ($\log \epsilon$ 4,12; 3,82; 4,26), характерные для производных α -метилениндолина. Винэврвинин имеет развернутую формулу

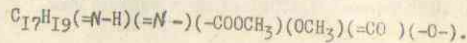


Восстановлением винэврвинина боргидридом натрия получено дигидросоединение с т.пл. 143-144 $^\circ$, $[\alpha]_D -26^\circ$ (хлороформ). УФ-спектр: λ_{max} 248, 292 μ ($\log \epsilon$ 3,98; 3,54) характерен для индолениновых алкалоидов, замещенных в бензольном кольце. На основании спектральных данных, значения R_f , а также по смешанной пробе винэврвинин оказался идентичным с O-метилловым эфиром винэврвина.



ЭРИЦИНИН - $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{N}_2$ т.пл. 206-7 $^\circ$ (метанол) $[\alpha]_D +43,8$ (ацетон) содержит две метоксильные группы. В ИК-спектре обнаружены полосы колебаний 3295 см^{-1} (=N-H связи) 1610 и 1730 см^{-1} (группировки $\text{H}_2\text{COOC}-\text{C}=\text{C}-\text{O}-$) 1670 см^{-1} (амидной карбонильной группы). В УФ-спектре имеется максимум поглощений при 220 μ ($\log \epsilon$ 4,68) и перегиб в области 280-290 μ .

УФ- и ИК-спектры поглощения эрицинина указывают на его принадлежность к оксииндольной группе алкалоидов. На основании приведенных данных эрицинин имеет следующую развернутую формулу:



Псевдокопсинин в токсических дозах вызывает клонико-тонические судороги у подопытных животных. По силе возбуждения дыхания, а также действию на артериальное давление псевдокопсинин значительно уступает копсинину.

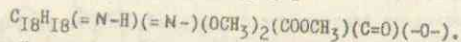
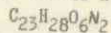
Томбозин и викарин являются новыми гипотензивными и седативными препаратами.

Винервинин обладает выраженным седативным действием.

ВЫВОДЫ

1. Из надземной части *V. major*, собранной в стадии цветения в г.Ташкенте, выделены резерпинин, акуанин и новое основание майдин.

Для майдина установлен состав и развернутая формула:



2. На основании изучения УФ, ИК-, ЯМР- и масс-спектров и изомеризации майдина в изомайдине, а также получения декарбокиспродукта майдина предложена структурная формула и конфигурация 3 β , 15 α , 19 β и 20 β .

3. Из надземной части *V. eresta*, собранной в стадии цветения в Омской области, выделены 19 оснований, из них псевдокопсинин, винервинин, эрицинин являются новыми и для них установлен состав и развернутая формула. Псевдокопсинин $C_{21}H_{26}O_2N_2$ $C_{19}H_{22}(=N-N)(=N-)(COOSH_3)$,

Винервинин $C_{21}H_{24}O_3N_2$ $C_{19}H_{17}(=N-N)(=N-)(OCH_3)(COOSH_3)$,

Эрицинин $C_{21}H_{26}O_5N_2$ $C_{17}H_{19}(=N-N)=N-(COOSH_3)(OCH_3)$ $(=CO)(-O-)$.

4. При нагревании псевдокопсинина с метилатом натрия в абсолютном метаноле получено 3-эпиоснования. Окисление псевдокопсинина с тетрацетатом свинца образует дегидропсевдокопсинин, восстановлением которого натрийборгидридом получен изопсевдокопсинин.

5. На основании приведенных реакций и изучением УФ-, ИК-, ЯМР- и масс-спектров установлено строение псевдокопсинина и конфигурация заместителя при $C_2-\beta$, $C_3-\beta$ и $C_{19}-\alpha$.

6. Восстановлением винервинина боргидридом натрия получен дигидровинервинин и установлена его идентичность с O-метилловым эфиром винервина.

Основное содержание диссертации опубликовано в следующих статьях.

1. Н.Абдурахимова, П.Х.Юлдашев, С.Ю.Днусов, ДАН, УзССР, 4,33 (1964).

2. Н.Абдурахимова, П.Х.Юлдашев, С.Ю.Днусов, ДАН УзССР, 2,29 (1964).

3. Н.Абдурахимова, П.Х.Юлдашев, С.Ю.Днусов, Х П С, 3,224 (1965).

4. Н.Абдурахимова, П.Х.Юлдашев, С.Ю.Днусов, ДАН СССР, 173, 87 (1967).

5. Н.Абдурахимова, П.Х.Юлдашев, С.Ю.Днусов, ХПС, 5 (1967).

P-03875. Подписано к печати 27/IX-67 г.
Заказ I20/67. Изд. № 2417, объем 0,5 п.л.,
Тираж 175 экз.

Отпечатано на ротационной в Институте кибернетики с ВЦ АН УзССР, г.Ташкент, ГСП.