

ХАРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

Жервюкльов Костянтин Владиславович

ПРИРОДНІ І СИНТЕТИЧНІ КАРДЕНОЛІД - ГЛІКОЗИДИ

02.00.03 - органічна хімія

02.00.10 - біоорганічна хімія

хімія природних і фізіологічно-
активних речовин

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата хімічних наук

Харків - 1995



Робота виконана в Харківському державному педагогічному
університеті ім. Г. С. Сковороди

Науковий керівник - член-кореспондент Інженерної Академії
України, доктор хімічних наук, професор
Макаревич Іван Хомич
(ДНЦЛЗ м. Харків)

Офіційні опоненти - член-кореспондент Інженерної Академії
України, доктор хімічних наук, професор
Литвиненко Василь Іванович
(ДНЦЛЗ м. Харків)
- доктор фармацевтичних наук, професор
Конев Володимир Федорович
(АО ЛікХім м. Київ)

Рядуча організація - Укр*нська фармацевтична
академія. (м. Харків)

Захист відбудеться "1" зрідня 1985 р. о 16 год.
на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 02.02.14 Харківського
державного університету (310077, м. Харків-77, майд. Свободи, 4,
ауд. VII-80).

З дисертацією можна ознайомитись у Центральній науковій
бібліотеці ХДУ.

Автореферат розісланий "26" любтня 1985 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

Сльота Л. О.

Актуальність проблеми і звдання дослідження. Захворювання серцево-судинної системи мають найбільшу питому вагу в структурі захворювань населення. У лікуванні їх першочергове значення надається серцевим глікозидам (карденолідам і буфадієнолідам) через неабияку специфічну дію їх на міокард. Ось чому ми присвятили роботу таким проблемам:

- пошук нових джерел одержання карденолідів;
 - виявлення хімічної будови карденолідів;
 - синтез модельних сполук для розгляду питання "структура - біологічна активність" на основі природних карденолідів.
- Саме ці проблеми стали предметом дослідження.

Мета дослідження: виділення і вивчення хімічної будови серцевих глікозидів жовтушника скученого (*Erysimum contractum* Somm. et Lew.) і строфанта (*Strophanthus Kombe* Oliv.), синтез карденолідів на основі природних сполук.

Наукова новизна. Уперше досліджено карденолідний склад жовтушника скученого, що є новим, перспективним джерелом одержання серцевих глікозидів. Через хроматографію на папері показано наявність у насінні названої рослини не менше 13 речовин карденолідної природи. У чистому стані виділено 7 карденолідів, серед яких два нових; нігресцигенин-дигітоксозид і нігресцигенин-дигіланідобіозид установлено їх хімічну будову.

Уточнено і виправлено будову відомого глікозиду глюкоканесціну. Із насіння строфанта виділено 4 карденоліди, серед яких новий аглікон 17 α -стофадогенин, установлено також його хімічну будову. Здійснено синтез нових глікозидів на основі еризиміну і гельветикозолу. Вивчено і побічні продукти реакції синтезу глікозидів.

Практичне значення. Знайдено і пропонується для практичного використання нове перспективне джерело отримання серцевих глікозидів - жовтушник скучений. Ця рослина легко культивується, містить 3,2% серцевих глікозидів, що дозволяє відносити її до найбагатших, але дуже нечисленних джерел отримання цих цінних сполук. Враховуючи велику потребу в лікарських засобах для лікування серцевої недостатності, жовтушник скучений може використовуватися для отримання сумарного карденолідного препарату. А високий вміст у ньому нового серцевого глікозиду нігресцигенин-дигіланідобіозиду уможливило подальше його вивчення як лікарського препарату. З виходом 3,2% від ваги сировини отримана очищена сума глікозидів, яка пропонується для проведення доліничних

ви.робувань.

Апробація роботи. Основний зміст роботи було викладено на конференції молодих учених ХДПІ ім. Г.С.Сковороди (1992 р.), у п'ятьох наукових роботах (дві з них опубліковані)

Обсяг і структура дисертації. Дисертація складається зі вступу, трьох розділів, висновків, списку літератури зі 145 назв.

У першому розділі зроблено огляд наукової літератури з проблематики роботи, сучасних напрямків досліджень у галузі хімії серцевих глікозидів; особливу увагу зосереджено на відомостях із карденолідного складу рослин родини хрестоцвітних. Результати авторських досліджень представлено в другому і третьому розділах.

ЗМІСТ РОБОТИ.

Серцеві глікозили жовтушника скученого

Розділ присвячений дослідженню карденолідного складу насіння жовтушника скученого (*Erysimum contractum* Somm. et Lew.), родини Brassicaceae (Cruciferae).

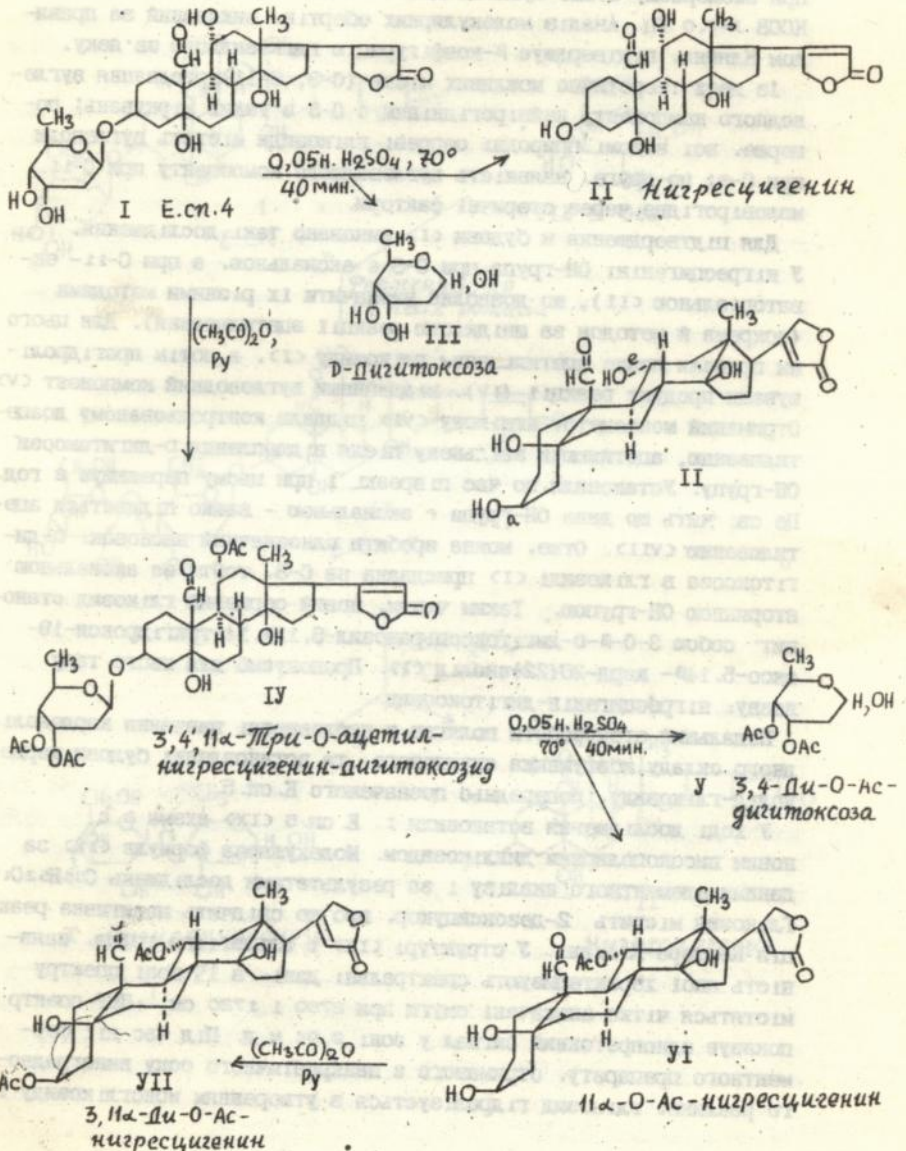
Поділ суми глікозидів проводили за допомогою хроматографічної колонки. Як стаціонарну фазу використовували силкагель, рухливу фазу - хлороформ і суміш хлороформу спирту наростаючої полярності. В результаті в чистому кристалічному стані первісно виділили 4 карденоліди, попередньо позначивши їх Е. сп. 0, 1, 2, 3.

Піддали полярні фракції на колонці з целюлози додатковому хроматографічному розподілу в системі толуол-н-бутанол (1:2)/вода, виділивши при цьому в чистому стані ще 3 карденоліди, позначивши їх попередньо Е. сп. 4, Е. сп. 5, Е. сп. 6. Фізикохімічні дані і дані хроматографічних досліджень дозволили зробити висновки про те, що речовина Е. сп. 0 являє собою ерикордин, речовина Е. сп. 1 - строфантин, речовина Е. сп. 2 - еризимін, речовина Е. сп. 3 - еризимозид.

Глікозид Е. сп. 4 виявився новим моноглікозидом (див. схему 1, сполука 1) молекулярна формула якого $C_{29}H_{42}O_{10}$. Він містить 2-дезоксисукор, про що свідчить позитивна реакція Келлера-Кілліана. Спектральні дослідження вказують на наявність у структурі глікозиду альдегідної групи: в ІЧ-області спектру є смуги поглинання при 2760 і 1720 cm^{-1} ; ПМР-спектр показує однопротонний сигнал в області $9,92$ м.д.

При кислотному гідролізі (I), проведеному за м'яких умов, одержані аглікон і моносахарид. За своїми властивостями, за даними прямого порівняння із зразками вони ідентифіковані як нігресцигенін (II) і D-дигітоксоза (III) відповідно.

Химические превращения нового гликозида Е.сп.4



ІМР спектр показує, що D-дигітоксоза в глікозиді приєднана β-глікозидним зв'язком і знаходиться в піранозній формі: протон при аномерному атомі вуглецю дає сигнал в області 4,55 м. д. с КССВ $J=7.0$ Гц. Аналіз молекулярних обертів, виконаний за правилом Кляйна, підтверджує β-конфігурацію глікозидного зв'язку.

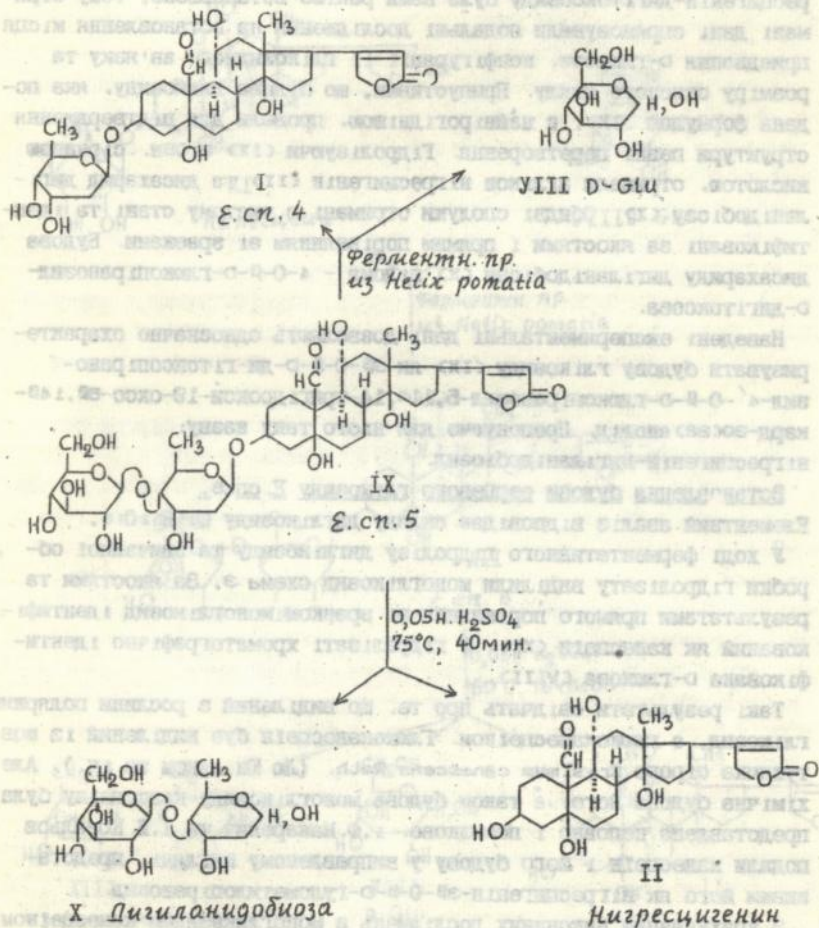
Із двох теоретично можливих місць (С-3, С-11) приєднання вуглеводного компоненту найвірогіднішим є С-3 з таких міркувань: по-перше, всі відомі природні серцеві глікозиди містять вуглеводи при С-3; по-друге, наявність вуглеводного компоненту при С-11 маловірогідне через стеричні фактори.

Для підтвердження структури (I) виконано такі дослідження. У нігресцигеніні ОН-група при С-3 є аксиальною, а при С-11 — екваторіальною (II), що дозволяє визначити їх різними методами (зокрема й методом за швидкістю реакції ацетилювання). Для цього ми провели повне ацетилювання глікозиду (I), а потім прогідролізували продукт реакції (IV), відщепивши вуглеводний компонент (V). Отриманий моноацетат аглікону (VI) піддали контрольованому доацетилюванню, ацетилюючи звільнену після відщеплення D-дигітоксози ОН-групу. Установили, що час півреакції при цьому перевищує 2 год. Це свідчить, що дана ОН-група є аксиальною — важко піддається ацетилюванню (VII). Отже, можна зробити однозначний висновок: D-дигітоксоза в глікозиді (I) приєднана за С-3, тобто за аксиальною вторинною ОН-групою. Таким чином, новий серцевий глікозид становить собою 3-0-β-D-дигітоксопіранозил-5,11α,14-тригідрокси-19-оксо-5,14β-кард-20(22)енолід (I). Пропонуємо для нього таку назву: нігресцигенін-дигітоксозид.

Подальший етап роботи полягав у продовженні вивчення карденолідного складу жовтушника скупченого та встановленні будови карденолід-глікозиду, попередньо позначеного Е. сп. 5.

У ході дослідження встановили: Е. сп. 5 (IX) — схема 2 є новим високополярним диглікозидом. Молекулярна формула (IX) за даними елементного аналізу і за результатами досліджень $C_{35}H_{52}O_{15}$. Глікозид містить 2-дезоксидукур, про що свідчить позитивна реакція Келлера-Кілмані. У структурі (IX) є альдегідна група, наявність якої характеризують спектральні дані: в ІЧ-зоні спектру містяться чітко визначені смуги при 2760 і 1720 cm^{-1} ; ІМР-спектр показує однопілотонний сигнал у зоні 9,94 м. д. Під час дії ферментного препарату, отриманого з панкреатичного соку виноградно-го равлика, глікозид гідролізується з утворенням моноглікозиду і

Химические превращения нового гликозида Е.сп.5



монсахариду, виділений в чистому стані. За якостями, а також за даними прямого порівняння зі зразками, вони ідентифіковані нами як нігресцигенін-дигітоксозид (I) та D-глюкоза (VIII). Будова нігресцигенін-дигітоксозиду була нами раніше встановлена, тому отримані дані спрямовували подальші дослідження на встановлення місця приєднання D-глюкози, конфігурації її глікозидного зв'язку та розміру окисного циклу. Припустивши, що будова глікозиду, яка подана формулою IX), є найвірогіднішою, провели для підтвердження структури певні перетворення. Гідролізуючи (IX) 0,05н. сірчаною кислотою, отримали аглікон нігресцигенін (II) та дисахарид дигліланідобіозу (X). Обидві сполуки отримані в чистому стані та ідентифіковані за якостями і прямим порівнянням зі зразками. Будова дисахариду дигліланідобіози (X) відома - 4-O-β-D-глюкопіранозил-D-дигітоксоза.

Наведені експериментальні дані дозволяють однозначно охарактеризувати будову глікозиду (IX) як 3β-O-β-D-дигітоксопіранозил-4'-O-β-D-глюкопіранозил-5,11α,14-тригідрокси-1θ-оксо-5β,14β-кард-20с22)енолід. Пропонуємо для нього таку назву: нігресцигенін-дигліланідобіозид.

Встановлення будови серцевого глікозиду E. sp. 6.

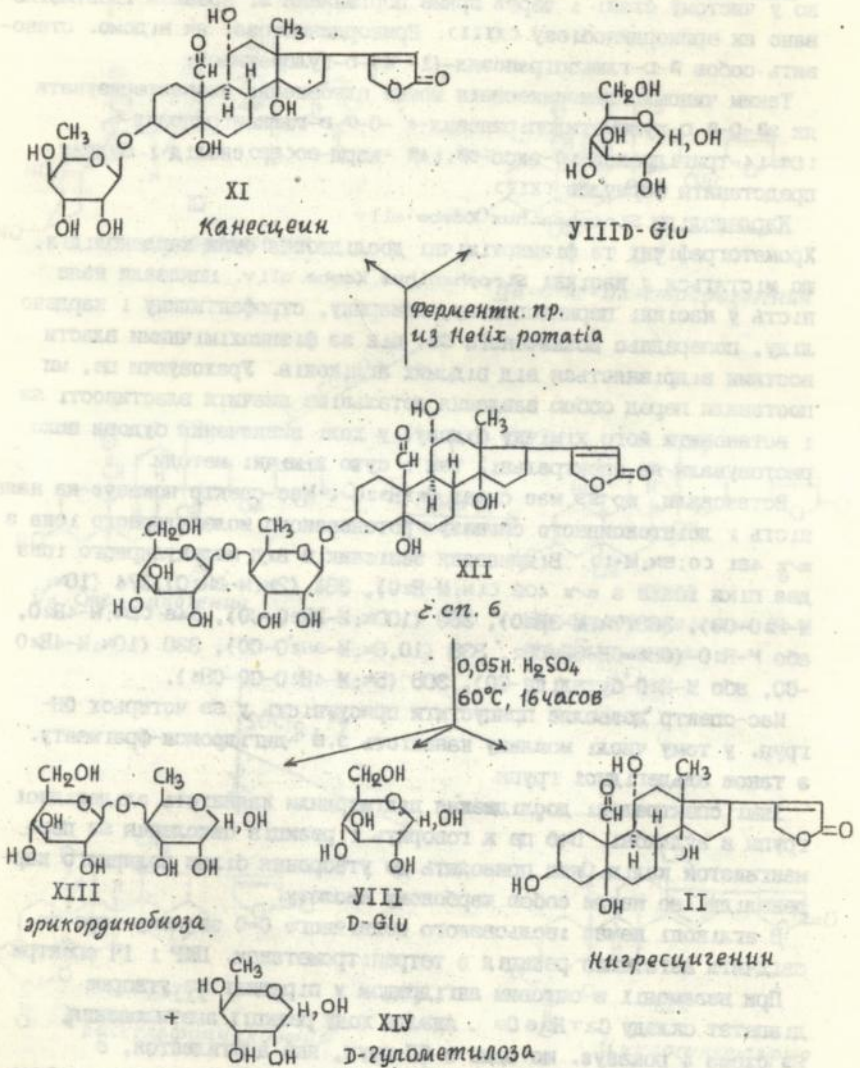
Елементний аналіз відповідає складу диглікозиду $C_{25}H_{42}O_{16}$.

У ході ферментативного гідролізу диглікозиду та звичайної обробки гідролізату виділили моноглікозид схема 3. За якостями та результатами прямого порівняння зі зразком моноглікозид ідентифікований як канесцеїн (XI). У гідролізаті хроматографічно ідентифікована D-глюкоза (VIII).

Такі результати свідчать про те, що виділений з рослини полярний глікозид, є глюкоканесцеїном. Глюкоканесцеїн був виділений із мотушника сірого *Erysimum canescens* Roth. (Лю Юн луном та ін.). Але хімічна будова його, а також будова моноглікозиду канесцеїну була представлена неповно і помилково. І.Ф. Макаревич та І.П. Ковальов подали канесцеїн і його будову у виправленому вигляді, представивши його як нігресцигенін-3β-O-β-D-гулометилопіранозид.

З урахуванням виконаних досліджень з моноглікозидом канесцеїном, необхідно було встановити для диглікозиду глюкоканесцеїну розмір окисного циклу ланцюга D-глюкози, конфігурацію глікозидного зв'язку і місце приєднання D-глюкози. З цією метою проведено контрольований кислотний гідроліз глюкоканесцеїну (XII) у м'яких умовах. У гідролізаті після звичайної обробки отримана суміш D-глюкози і

Химические превращения нового гликозида Е.сп.6



дисахариду у співвідношенні 1:4 та аглікон нігресдигенін(II). За допомогою препаративної хроматографії на папері дисахарид отримано у чистому стані і через пряме порівняння зі зразком ідентифіковано як ерикординобіозу (XIII). Ерикординобіоза, як відомо, становить собою β -D-глюкопіранозил-(1-4)-D-гулометилозу.

Таким чином, глюкоканесцеїн можна однозначно схарактеризувати як α -D-глюкопіранозил-4'-O- β -D-глюкопіранозил-5,11 α ,14-тригідрокси-19-оксо-5 β ,14 β -карди-20(22)енолід і будову представити формулою (XII).

Карденоліди *Strophanthus Kombe oliv*

Хроматографічні та фізикохімічні дослідження суми карденолідів, що містяться у насінні *Strophanthus Kombe oliv*, показали наявність у насінні периллогеніну, цимарину, строфантину і карденоліду, попередньо позначеного S3; він за фізикохімічними властивостями відрізняється від відомих агліконів. Ураховуючи це, ми поставили перед собою завдання детальніше вивчити властивості S3 і встановити його хімічну будову; у ході визначення будови використовували як спектральні, так і суто хімічні методи.

Встановили, що S3 має склад $C_{23}H_{32}O$. Мас-спектр показує на наявність інтенсивного сигналу тротонованого молекулярного іона з m/z 421 (0,5%; M+). Відривання замісників від молекулярного іона дає піки іонів з m/z 402 (1%; M-H₂O), 384 (2%; M-2H₂O), 374 (10%; M-H₂O-CO), 366 (7%; M-3H₂O), 356 (100%; M-2H₂O-CO), 348 (2%; M-4H₂O, або M-H₂O-(CH₂=CH-CH=CH₂), 338 (10,6%; M-3H₂O-CO), 320 (10%; M-4H₂O-CO, або M-H₂O-бутадієн-CO), 305 (5%; M-4H₂O-CO-CH₃).

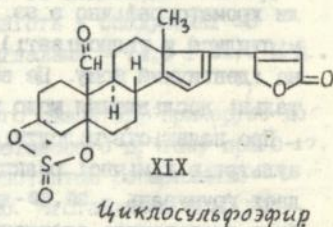
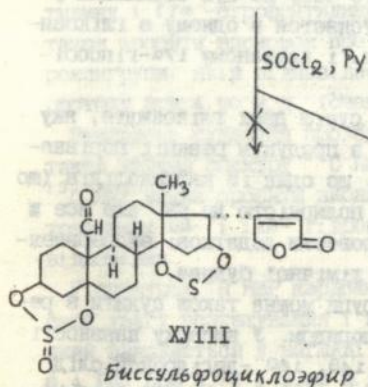
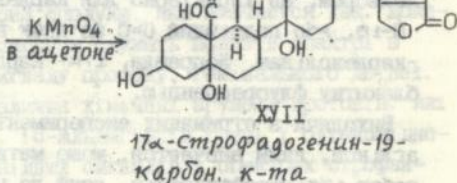
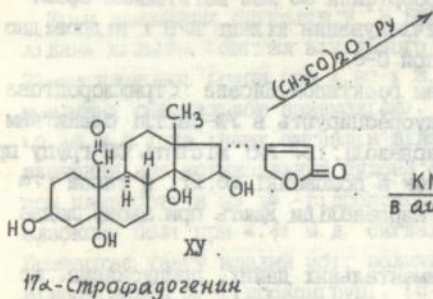
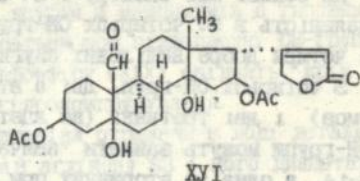
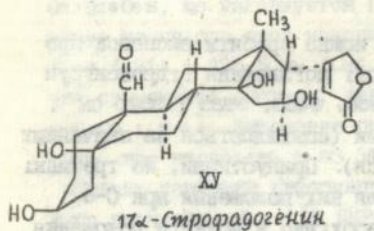
Мас-спектр дозволяє припустити присутність у S3 чотирьох OH-груп, у тому числі можливу наявність 3,5-дигідрокси-фрагменту, а також альдегідної групи.

Інші спектральні дослідження підтвердили наявність альдегідної групи в агліконі. Це ж говорить і реакція окислення S3 перманганатом калію, яка приводить до утворення більш полярного карденоліду, що являє собою карбонову кислоту.

В агліконі немає ізольованого подвійного C=C зв'язку, про що свідчить негативна реакція з тетрагідрометаном, ПМР і ІЧ спектри.

При взаємодії з оцтовим ангідридом у піридині S3 утворює диацетат складу $C_{27}H_{36}O_8$. Аналіз ходу реакції ацетилювання S3 схема 4 показує, що одна з OH-груп, яка ацетилюється, є типово екваторіальною або псевдоекваторіальною (якщо вона займає 1 β -положення), оскільки ацетилюється повністю протягом 20 хв.

Химические превращения нового карденолида 17 α -строфадогенина



Друга - типово аксиальна, час напівреакції ацетилювання її більше трьох годин. S3 є 17 α -карденолідом. Про це однозначно свідчать такі фактори. По-перше, проба з аломерізацією, по-друге, карденолід, що вивчається, біологічно малоактивний; що характерно для 17 α -карденолідів.

На основі мас спектру і ІЧ-спектру можна зробити висновок про наявність в S3 чотирьох ОН-груп. В зоні поглинання гідроксигруп є чотири добре виділені смуги при 3360, 3465, 3525 і 3570 см⁻¹.

З чотирьох ОН-груп, дві є вторинними (ацетилюються за звичайних умов) і дві третинні (не ацетилюються). Припустивши, що третинні ОН-групи можуть займати "звичайні" для них положення при С-5 і С-14, а одна із вторинних при С-3, необхідно з'ясувати положення четвертої спиртової групи і певні питання конфігурації замісників.

Спектр дисперсії оптичного обергання S3 має негативний ефект Коттона, що свідчить про цис-зчленування кілець А/В і відповідно про β -конфігурацію замісника при С-5.

У ході проявлення хроматограм реактивом Енсена (трихлороцтова кислота в етанолі) шлами S3 флуоресцирують в УФ-світлі блакитним кольором, що характерно для карденолідів, які містять ОН-групу при С-16. Це подвійний С-С зв'язок в положенні 16:17, а також 17 α -карденолідам. Щоправда, 17 α -карденоліди дають при цьому ледве блакитну флуоресценцію.

Виходячи з отриманих експериментальних даних, припускаємо, що аглікон, який вивчається, може мати будову схV, тобто становити собою 17 α -строфадогенін, який до цього часу не був отриманий у чистому вигляді; наявність його припускається в одному з глікозидів, виділених Н. К. Абубакіровим та ін. і названому 17 α -гіпсобіозидом.

Н. К. Абубакіров люб'язно надав нам суміш двох глікозидів, яку ми прогідролізували в м'яких умовах, а продукти реакції порівняли хроматографічно з S3. З'ясувалось, що один із карденолідів (що містилися у гідролізаті) близький за полярністю до S3, але все ж не ідентичний йому. Це змусило нас провести додаткові експериментальні дослідження щодо встановлення хімічної будови.

Про наявність/відсутність 16 β -ОН-групи можна також судити з результатів хімічної реакції з тіонілхлоридом. У випадку наявності двох групувань - 3 β ,5 β -дигідрокси- і 14 β , 16 β -дигідрокси слід було сподіватись одержання бісульфоциклоєфіру схVII). Здійснена реакція схема 4 д зволила отримати суміш сполук із перевагою ан-

гідропродукту (с1х) / Циклосульфоефір (с1х) виділили в чистому стані за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі. Він не ацетилюється. Щодо свідченням відсутності у ньому вторинних ОН-груп. Елементний аналіз показав, що сполука має такий склад: $C_{22}H_{26}O_6S$, що узгоджується із структурою (с1х). УФ-спектр (сх) показує наявність двох максимумів поглинання λ_{max}^{UV} : 224 нм ($\lg \epsilon$ 4,31) і 335,5 нм ($\lg \epsilon$ 4,41), другий з максимумів є типовим для суцільної системи, яка утворюється при відщепленні ОН-групи у С-16 і С-14. Одержання циклосульфоефіру (с1х) свідчить, крім того, про наявність у S_3 3β , 5β -дигідроксигрупування.

Значно корисний інформаційний матеріал отримали в ході детального вивчення 1H і ^{13}C ЯМР-спектрів агликону S_3 і його діацетату в порівнянні із сполуками відомої будови - строфантидином і 17α -строфантидином.

Крім звичайних сигналів у 1H ЯМР-спектрі, зумовлених бутенолдіним кільцем (сигнал вінільного протону δ -H при 6,27 м.д. і 21-метиленової групи при 4,90 і 3,04 м.д. у вигляді дублетів, зумовлених гемінальною взаємодією), альдегідною групою (синглет при 10,46 м.д.) та інших сигналів відзначимо ті, що мають особливе значення для встановлення будови сполуки, яка вивчається. Так, доказом наявності в S_3 3β -гідроксигрупи служить поява в спектрі в слабкому полі при 4,41 м.д. сигналу протону, гемінального до неї. Привертає увагу вдалий збіг величин хімічних зрушень протонів, які відповідають 3β -гідроксигрупі, 10-альдегідній групі і бутенолдіному циклу, із зсуваннями відповідних сигналів у спектрах строфантидину і 17α -строфантидину. Із показників 1H -ЯМР-спектру можна також зробити висновок про наявність в S_3 ще однієї вторинної гідроксигрупи, якій відповідає сигнал гемінального до неї метинового протону при 4,90 м.д. (очевидно 16-H).

Викладені судження про будову карденоліду S_3 підтверджуються також даними спектру ^{13}C ЯМР. Крім того, із показників спектру ^{13}C ЯМР можна зробити висновок про наявність у сполученні S_3 третинних 5β - і 14β -гідроксигруп із сигналами δ 74,5 і 84,0 м.д. відповідно.

У спектрах 1H ЯМР карденоліду S_3 і його діацетату привертає до себе увагу розташування і вид сигналу метинового протону при С-17, який виявляється у вигляді дублету з константою розщеплення o 6,4 Гц. при 3,74 і 3,83 м.д., відповідно. Зіставляючи його розміщення з розміщенням аналогічних сигналів у спектрах - строфан-

тидину і 17 α -строфантидину, можна зробити висновок про α -орієнтацію бутенолідного циклу в молекулах карденоліду S3 і його діацетату. Сильне зміщення в слабке поле і вид такого сигналу дозволяють припустити локалізацію додаткової гідроксигрупи в сполуці S3 при C-16.

Остаточне підтвердження цьому було отримано під час застосування методики подвійного резонансу до спектру діацетату S3. У результаті опромінення зразка частотою, яка відповідає резонансному поглинанню протона 17 β H, спостерігається значне спрощення сигналу метинових протонів 5.60 м.д., гемінальних до ацетогрупи. У свою чергу опромінення частотою, яка відповідає вказаному протону, чикає перетворення дублету сигналу 17 β H в синглет. Це однозначно доводить, що метиновий протон при 5.60 м.д. і гемінальна до нього ацетогрупа в молекулі діацетату S3 розташовані в C-16. Із величини константи спин-спинової взаємодії протонів при C-16 і C-17 $\delta = 8.4$ Гц можна зробити висновок про β -конфігурацію 16-гідроксигрупи.

Таким чином, отримані результати однозначно свідчать про те, що карденолід S3 має будову 16 β -гідрокси-17 α -строфантидину (XV). Крім того, наведені вище експериментальні результати дозволяють встановити і конформацію S3. Так, зокрема встановлено, що положення 16 β -ОН-групи є екваторіальним а, віцинальні протони у C-17 і C-16 займають аксіальні положення.

Доцільно відзначити, що 17 α -строфадогенін є нативним карденолідом насіння *Strophanthus kombe*. Припускаємо, що і похідні його - глікозиди - повинні бути виявлені в рослині.

Синтез глікозидів на основі еризиміну і гельветикозолу

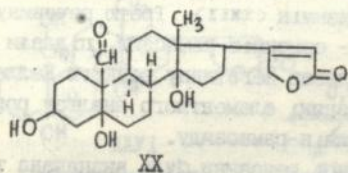
З метою отримання модельних сполук, що становлять інтерес у розв'язанні питання "Будова - біологічна активність, нами був проведений синтез L-рамнозидів на основі двох карденолід - глікозидів еризиміну і гельветикозолу.

Сподукальним мотивом до цього була та обставина, що L-рамноза в моноглікозидах, як завжди, викликає більшу біологічну активність, ніж більшість цукрів D-ряду.

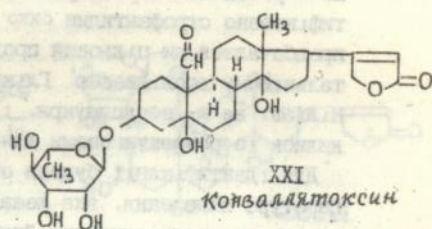
Для синтезу обрали метод Кенігса-Кнорра в модифікації В. І. Чернобая. У ролі акцепторів н ν застосовували суміш оксиду ртуті HgO і карбонату срібла Ag $_2$ CO $_3$.

Синтез проводили в киплячому абсолютному дихлоретані при нагріванні на гліцериновій бані (див. схему 5). Після дезацетилювання провели на хроматографічній колонці поділ суміші карденолід-

Синтез гликозидов на основе эризимина



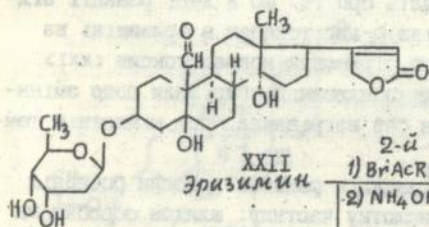
Строфантидин



Конваллятоксин

1-й синтез:

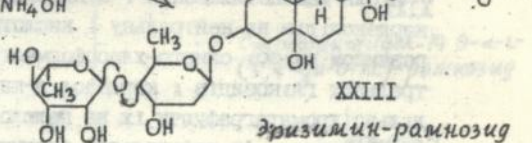
- 1) BrAcRha, Ag₂CO₃
- 2) NH₄OH



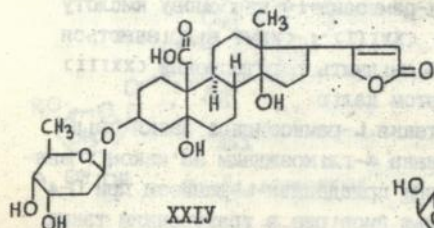
Эризимин

2-й синтез:

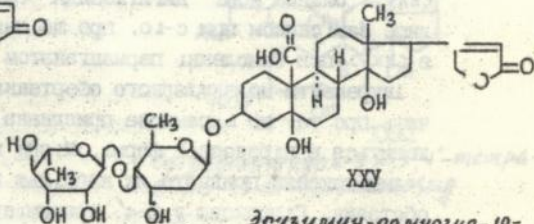
- 1) BrAcRha, Ag₂CO₃
- 2) NH₄OH



Эризимин-рамнозид



Эризимин-19-карбон.
к-та.



Эризимин-рамнозид-19-
карбон. к-та.

дів на окремі речовини. в результаті чого в чистому стані виділено 6 речовини. Через хроматографічне порівняння із зразками ідентифіковано строфантин (схх) і еризимін (сххii). Третю речовину, що передбачалася як цільовий продукт - еризимін-рамнозид, піддали детальнішому дослідженню. Глікозид давав негативну реакцію Келлера-Кілмані на 2-дэзоксидукри, і показники елементного аналізу розходились із розрахунковими для еризимін-рамнозиду.

Для ідентифікації будови отриманої речовини була визначена температура плавлення, яка лежала в межах 210-213°. Хроматографія на папері показала однакову "рухливість" зразка конвалітоксину з досліджуваною речовиною. Проведене потім плавлення зміщеної проби не дало депресії температури плавлення, що в свою чергу свідчило про ідентичність досліджуваної речовини конвалітоксину.

Описані вище результати свідчать про те, що в ході реакції відбулося переглікозилювання (заміна D-дигітоксози в еризиміні на L-рамнозу), внаслідок чого і був отриманий конвалітоксин (сххi).

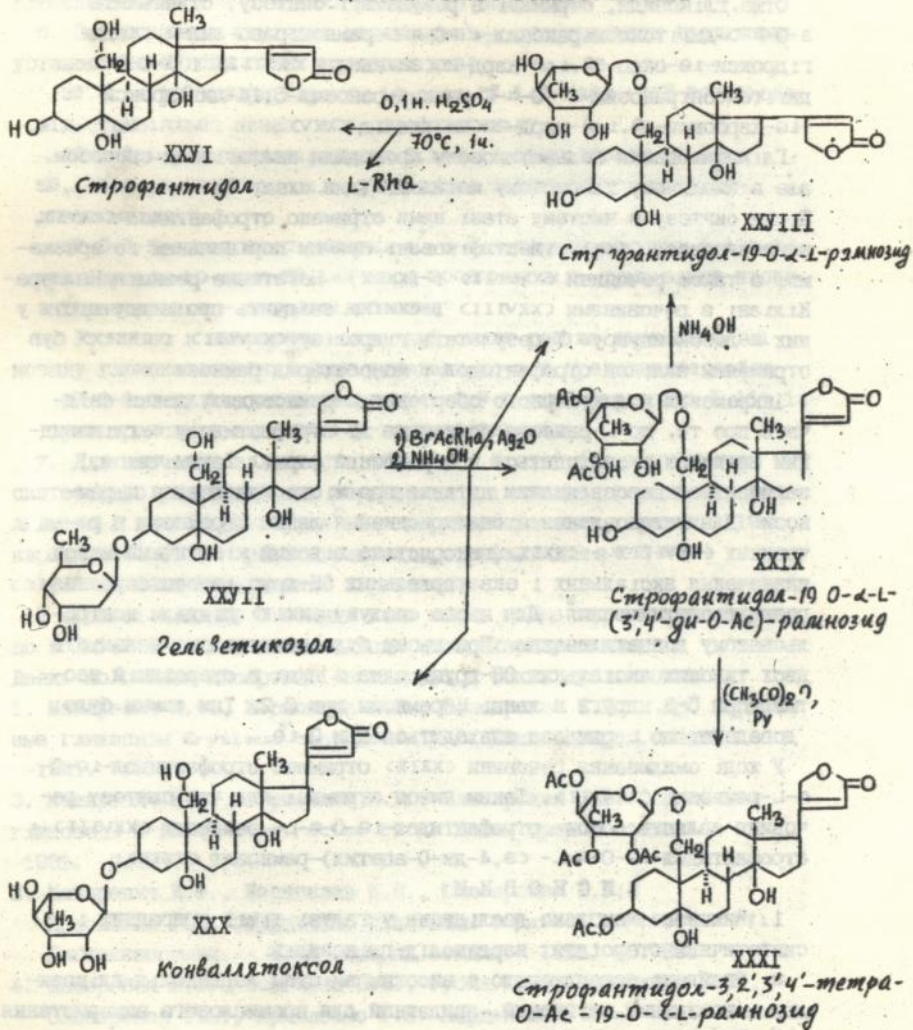
Для того, щоб уникнути переглікозилювання, вирішили дещо змінити умови реакції і вести синтез без нагрівання, при кімнатній температурі.

Після дезацетилювання і відділення L-рамнози провели розподіл карденолідів на нейтральну і кислотну частину, шляхом обробки 2н. розчином Na₂CO₃ спирто-хлороформного розчину. Відокремлення нейтральних глікозидів і карденолід-карбонових кислот провели роздільно хроматографією на целюлозі, в системі толуол-бутанол-1 (с.с.1) / вода. Із нейтральної частини отримали вихідний еризимін і передбачуваний новий диглікозид (сххiii).

Із кислотної частини виділили еризимін-19-карбонову кислоту (сххiv) і новий глікозид еризимін-рамнозид-19-карбонову кислоту (сххv). Обидва нові диглікозиди (сххiii) і (сххv) відрізняються лише замінником при C-10, про що свідчить перетворення (сххiii) в (сххv) при окисленні перманганатом калію.

Інкременти молекулярного обертання L-рамнозидної ланки свідчать про те, що L-рамноза приєднана α-глікозидним зв'язком і знаходиться в піранозній формі. Місце приєднання L-рамнози при C-4' 2-дигітоксози прийнято як найбільш ймовірне з урахуванням таких обставин. Гідроксил у C-4' еризиміну є екваторіальним, просторово найбільш доступним і таким чином найбільш реакційноздатним. По-друге, висновки щодо синтезу еризимін-4'-D-кілозиду також підтверджують припущення, що глікозилювання відбувається головним

Синтез гликозидов на основе гелъветикозола



ЛНБ ім. В. Стефаніка
АН України

чиним по С-4'.

Отже, глікозиди, отримані в результаті синтезу, становлять 3-0-β-D-дигітоксопіранозил-4'-0-α-L-рамнопіранозил-5,14-дигідрокси-19-оксо-5β,14β-кард-20с22 енолід (сххii) і 3-0-β-D-дигітоксопіранозил-4'-0-α-L-рамнопіранозил-5,14-дигідрокси-19-карбоксі-5β,14β-кард-20с22 енолід (сххv).

Глікозилювання гелъветиковозу проводили аналогічним способом, але в киплячому хлористому метилені (див. схему 6).

Після синтезу в чистому стані нами отримано строфантидол (сххvi), конваллятоксол (сххх), ідентифіковані прямим порівнянням із зразками; а також речовини (сххvii) і (сххix). Негативна реакція Келлера-Кілліана з речовинами (сххvii) і (сххix) свідчить про відсутність у них 2-дезоксидукуру. У результаті гідролізу (сххviii) і (сххix) був отриманий аглікон строфантидол і моносахарид рамноза.

Інкременти молекулярного обергання L-рамнозидної ланки свідчать про те, що L-рамноза приєднана до строфантидолу α-глікозидним зв'язком і знаходиться в піранозній формі. Таким чином, залишається нерозв'язаним питання про місце приєднання L-рамнози. Для встановлення місця приєднання ланки L-рамнози в речовинах (сххvii) і (сххix) використано відомий кінетичний метод визначення аксіальних і екваторіальних ОН-груп із застосуванням реакції ацетилювання. Для цього сполуку (сххix) піддали контрольованому доацетилюванню. При цьому було встановлено наявність двох типових аксіальних ОН-груп, одна з яких в стероїдній частині при С-3, друга в ланці L-рамнози при С-2. Тим самим було доведено, що L-рамноза знаходиться при С-19.

У ході омилювання речовини (сххix) отримано строфантидол-19-0-α-L-рамнозид (сххviii). Таким чином отримані під час синтезу речовини являють собою строфантидол-19-0-α-L-рамнозид (сххviii) і строфантидол-19-0-α-L-(3,4-ди-0-ацетил)-рамнозид (сххix).

В И С Н О В К И

1. Використано комплекс досліджень у галузі хімії природних і синтетичних стероїдних карденолід-глікозидів.
2. Знайдено нове джерело з високим вмістом карденолід-глікозидів - жовтушник скупчений, придатний для промислового використання.
3. Вперше хімічно вивчено карденолідний склад жовтушника скупченого, а також продовжено вивчення іншої карденолідносноної рослини - строфанга комбе.
4. В індивідуальному кристалічному стані виділено із жовтушника

ка 1 строфанта 10 сполук. 13 яких 7 ідентифіковано як строфантиндин, периплогенін, цимарин, еризимін, еризимозид, ерикордин, глюкоканесцеїн 1 з - нових, раніше не описаних.

5. За допомогою хімічних перетворень і спектральних досліджень установлюємо будову нових карденолідів:

3β,5,14,16β-тетрагідрокси-19-оксо-5β,14β-кард-17αН-20с22енолід; тривіальна назва "17α-строфадогенін";

3β-0-β-D-дигітоксопіранозил-5,11α,14-тригідрокси-19-оксо-5β,14β-кард-20с22енолід; тривіальна назва "нігресцигенін-дигітоксозид";

3β-0-β-D-дигітоксопіранозил-4'-0-β-D-глюкопіранозил-5,11α,14-тригідрокси-19-оксо-5β,14β-кард-20с22енолід; тривіальна назва "нігресцигенін - дигіланідобіозид"

6. Уточнено і виправлено хімічний склад раніше вивченого глікозиду глюкоканесцеїна; нами доведено, що він представляє собою

3β-0-β-D-гулометглюкопіранозил-4'-0-β-D-глюкопіранозил-5,11α,14-тригідрокси-19-оксо-5β,14β-кард-20с22енолід.

7. Для вивчення залежності "будова - біологічна активність" синтезовано ряд модельних карденолід-глікозидів, се, ад яких досліджено і нові: еризимін-4'-0-α-L-рамнопіранозид, еризимін-19-карбокси-4'-0-α-L-рамнопіранозид, строфантидол-19-0-α-L-сз',4'-ди-0-ацетил-рамно-піранозид.

У процесі синтезу біозидів мало місце явище преглікозильовання, що полягає в заміні ланки одного моносахариду іншим.

Деякі положення дисертації викладено в таких публікаціях:

1. Макаревич И.Ф., Жерноклев К.В., Слюсарская Т.В. и др. Сердечные гликозиды *Erysimum contractum* I. // Химия природ. соединений.

-1991. -С.58.

2. Макаревич И.Ф., Жерноклев К.В., Слюсарская Т.В. Сердечные гликозиды *Erysimum contractum* II. // Химия природ. соединений.

-1991. -С.693.

3. Макаревич И.Ф., Жерноклев К.В., Слюсарская Т.В.,

Ярмоленко Г.Н. Сердечные гликозиды *Erysimum contractum* III.

Глюкоканесцеин. // Химия природ. соединений. -1993. -С.766.

4. Макаревич И.Ф., Ковганко Н.В., Губин Ю.И., Жерноклев К.В.,

Слюсарская Т.В., Ярмоленко Г.Н. Карденолиды *Strophanthus kombe*

III. 17α-строфадогенин. // Химия природ. соединений. -1993. -С.734.

5. Жерноклев К.В., Макаревич И.Ф., Черняев Ю.А., Слюсарская Т.В.

Синтез рамнозид-глицозидов на основе эризимина и

гельветикозола // Химия природ.соедин. -1994. -N4.

6. Макаревич И.Ф., Жерноклев К.В., Слюсарская Т.В., Ярошенко Г.Н. Карденолид содержащие растения семейства крестоцветных. // Химия природ.соедин. -1994. -С.303.

Жерноклев К.В. Природные и синтетические карденолид-гликозиды
Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия. Харьковский государственный университет, Харьков, 1994.

На защиту выносятся рукопись, содержащая комплекс исследований в области химии природных и синтетических стероидных карденолидов.

Найден новый перспективный источник получения сердечных гликозидов - *Erysimum contractum*. Впервые проведены химические исследования биологически активных веществ этого растения, а также более полно исследован строфант Комбе. В индивидуальном кристаллическом состоянии выделено 10 соединений, в их числе три новых. Полностью установлено химическое строение новых веществ. Уточнено и по новому представлено химическое строение известного ранее гликозида глюкоканесцина. С целью изучения вопроса зависимости "строение - действие" синтезирован ряд модельных гликозидов.

Jernoklev K.V. "Natural and Synthetical Cardenolide Glycosides", Dissertation on competition of scientific candidate's degree, speciality 02.00.03 - organic chemistry.

On the defence we submit the manuscript, which contain complex of investigations in the field of chemistry of natural and synthetical steroidal cardenolide glycosides.

New perspective source of cardiac glycosides has been discovered. it is *Erysimum contractum*. For the first time chemical investigations of biological active substances of the plant were accomplished. 10 compounds were isolated in individual crystalline form. Three of them are new. Chemical structures of the new compounds were completely established. It was also defined precisely and corrected the structure of previously known glycoside glucocanescein. A number of model glycosides were synthesized for the purpose of investigation the dependens "chemical structure - biological activity".

Ключовы слова: карденолид-гликозид, агликон.

Підп. до друку 24.10.95. Формат 60 x 84 . 1/16.
Ум.-друк.арк. 1,0. Обл.-вид.арк. 1,0. Тираж 100.
Замовлення 410.

Дільниця оперативного друку ХДАУ.

48

33.482
AB 33.482