

СЕРКЕРОВ СИРАДЖЕДДИН ВЕЛИ ОГЛЫ

*Посвящается 60-летию
Национальной Академии Наук
Азербайджана*

**ТЕРПЕНОИДЫ И
ФЕНОЛПРОИЗВОДНЫЕ
РАСТЕНИЙ СЕМЕЙСТВ
ASTERACEAE и *APIACEAE***

БАКУ - 2005

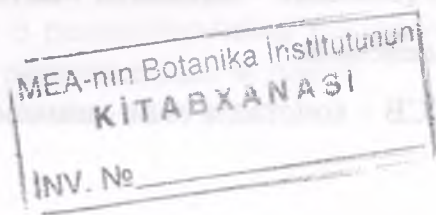
Серкеров Сираджадин Вели оглы – доктор химических наук, главный научный сотрудник Института Ботаники Национальной Академии Наук Азербайджана

Рецензент:

Керимов Юсиф Балакёрим оглы – доктор фармацевтических наук, профессор, зав. кафедрой фармакогнозии и ботаники Азербайджанского Медицинского Университета

Монография рекомендована Ученым советом Института Ботаники НАН Азербайджана (Протокол № 5 от 17.X.2005 г.)

	Стр.
ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ СОКРАЩЕНИЯ	4
ОТ АВТОРА	5
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА I. МОНОЦИКЛИЧЕСКИЕ СЕСКВИТЕРПЕНОВЫЕ ЛАКТОНЫ ..	13
ГЕРМАКРАНОЛИДЫ	13
ГЛАВА II. БИЦИКЛИЧЕСКИЕ СЕСКВИТЕРПЕНОВЫЕ ЛАКТОНЫ	24
2.1. ЭВДЕСМАНОЛИДЫ (СЕЛИНАНОЛИДЫ).....	24
2.2. ГВАЙАНОЛИДЫ И ПСЕВДОГВАЙАНОЛИДЫ (АМБРОЗАНОЛИДЫ)	34
ГЛАВА III. ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ УСТАНОВЛЕНИЯ СТРОЕНИЯ	
СЕСКВИТЕРПЕНОИДОВ	46
3.1. ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ.....	46
3.1.1. <i>Определение углеродного скелета</i>	46
3.1.2. <i>Установление характера и положения</i>	
<i>функциональных групп</i>	51
3.2. СПЕКТРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	65
3.2.1. <i>Инфракрасная спектроскопия</i>	65
3.2.2. <i>Ультра-фиолетовая спектроскопия</i>	68
3.2.3. <i>Спектроскопия ядерного магнитного резонанса</i>	76
3.2.4. МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ	102
3.2.5. РЕНТГЕНОСТРУКТУРНЫЙ АНАЛИЗ	111
ГЛАВА IV. ХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВИДОВ ИЗ СЕМЕЙСТВ	
<i>ASTERACEAE И APIACEAE</i>	116
УСТАНОВЛЕНИЕ СТРОЕНИЯ НОВЫХ СЕСКВИТЕРПЕНОВЫХ ЛАКТОНОВ	119
ГЕРМАКРАНОЛИДЫ И ЭЛЕМАНОЛИДЫ	119
ЭВДЕСМАНОЛИДЫ	136
ГВАЙАНОЛИДЫ И АМБРОЗАНОЛИДЫ	199
ГВАЙАНОЛИДЫ	199
АМБРОЗАНОЛИДЫ (ПСЕВДОГВАЙАНОЛИДЫ).....	237
ФЕНОЛПРОИЗВОДНЫЕ	238
ГЛАВА V. БИОГЕНЕТИЧЕСКИ РОДСТВЕННАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ	
СЕСКВИТЕРПЕНОВЫХ ЛАКТОНОВ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ	
СЕМЕЙСТВ <i>ASTERACEAE</i> И <i>APIACEAE</i>	257
ГЛАВА VI. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ	
СЕСКВИТЕРПЕНОВЫХ ЛАКТОНОВ	263
ЛИТЕРАТУРА	286



ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

т.пл. – Температура плавления

ИК – Инфракрасная (спектроскопия)

УФ – Ультрафиолетовая (спектроскопия)

ЯМР – (спектроскопия) Ядерный магнитный резонанс

ЯМР- ^1H – Протонно-магнитный резонанс

ЯМР- ^{13}C – Ядерный магнитный резонанс углерода-13

м.д. – миллионная доля (протона)

ХС – химический сдвиг

с – синглет

д – дублет

т – триплет

к – квартет, квадруплет

ск – секстет

м – мультиплет

CDCl_3 – дейтерированный хлороформ

C_6D_6 – дейтерированный бензол

$\text{C}_6\text{D}_5\text{N}$ – дейтерированный пиридин

CD_3OD – дейтерированный метанол

ТМС – тетраметилсилан

ГМДС – гексаметилдисилоксан

Off-resonance – неполное (частичное) подавления спин-спинового взаимодействия

КССВ – константа спин-спинового взаимодействия

ОТ АВТОРА

Настоящая монография посвящена исследованию одной из важнейших групп соединений – терпеноидов, в частности сесквитерпеновых лактонов, широко распространенных в представителях семейств *Asteraceae* и *Apiaceae* и преследует цель познакомить начинающих исследователей с растительными веществами группы сесквитерпеновых лактонов и др. С этой целью в монографии приведены скелетные типы лактонов и наиболее интересные моменты химии моноциклических (гермакранодилды), бициклических (эвдесманолиды, гвайанолиды и амбразанолиды), такие как диаллильные перегруппировки при гидролизе, сопровождающиеся перегруппировкой Коупа и термическая перегруппировка транс-транс-циклодека-1,5-диеновых сесквитерпеновых лактонов, протекающая с дивинилциклогексановым скелетом, через переходное циклогексановое состояние, и т.п. Также нашли отражение основные методы исследований, применяемые при установлении строения новых сесквитерпеноидов. Наряду с классическими химическими методами вкратце освещены и новые методы спектроскопии (ИК-, УФ-, масс-, ЯМР-¹H, ЯМР-¹³C, рентгеноструктурный анализ), применение которых позволяет безошибочно установить строение новых соединений. Знакомство с этой частью монографии позволит специалистам, особенно, начинающим вступить в область, связанную с применением современных методов спектроскопии.

Глава, состоящая из собственных данных исследований автора, составлена как примеры установления строения новых сесквитерпеновых лактонов (гермакранолиды, элеманолиды, эвдесманолиды, гвайанолиды, амбразанолиды), а также терпеноидного кумарина и других фенолпроизводных. В этой главе материал размещен так, чтобы привлечь широкий круг читателей воспользоваться представленной возможностью ознакомиться с приемами интерпретации ИК-, УФ- и ЯМР-спектров.

Обсуждены как внутривидовые, так и межвидовые биогенетически родственные взаимосвязи сесквитерпеновых лактонов, выделенных из представителей родов *Artemisia L.* и *Ferula L.* и приведены имеющиеся в литературе данные о разносторонней биологической активности обсуждаемых групп растительных веществ.

ВВЕДЕНИЕ

Среди важнейших классов соединений, с изучением которых связаны многие существенные успехи современной органической химии, большое место занимает класс терпеноидов.

Первоначальное изучение терпеноидов заключалось в исследовании эфирных масел. Разработка методов выделения и практическое использование этих масел были осуществлены значительно позднее в связи с изучением их состава. Производство и использование эфирных масел, главным образом, для медицинских целей в значительной степени развилось только в XVI веке. В это время уже упоминаются такие масла, как анисовое, спиковое, коричное, гвоздичное и другие, а к 1592 г. число известных эфирных масел достигло шестидесяти.

На протяжении последующих двух столетий изучением и применением эфирных масел занимались в основном фармацевты. Химические исследования были начаты только в начале XIX века и их основоположником, по-видимому, является Дюма [1]. Именно тогда установили, что более летучая фракция большинства эфирных масел состоит из ряда углеводородов с общей формулой $C_{10}H_{16}$. Эти соединения получили общее название терпены (от немецкого *terpentin* – скипидар), которые сохранились до настоящего времени, постепенно вытеснив ряд других названий, таких, как камфен и тербен. Были выделены также родственные терпенам кислородсодержащие соединения, кристаллические представители которых стали называться камфорами. Так, была выделена тимольная камфора (тимол), ментольная камфора (ментол). По мере того, как развивалось и расширялось изучение этой области химии, кислородсодержащие вошли в общий класс терпенов, и название камфора стало относиться к индивидуальному соединению. Позднее, в связи с открытием родственных соединений, содержащих большое разнообразие функциональных групп, окончание «ен» в слове «терпен», первоначально означавшее углеводород, оказалось не пригодным. Поэтому постепенно стали применять более общий термин – терпеноид (по аналогии с названием стероид).

Вещества, содержащие 10 атомов углерода, обычно составляют

низкокипящие фракции эфирных масел. Когда позднее обратили внимание на высококипящие фракции, то в них были обнаружены соединения, содержащие 15 атомов углерода. Эти соединения, получившие название сесквитерпеноидов, как было найдено, довольно широко распространены в природе. В дальнейшем были открыты другие классы терпеноидов.

В настоящее время единой номенклатурой терпенов нет.

В 1963 году П. де Майо предложил назвать их терпеноидами. Эту большую группу веществ он разделил на монотерпеноиды, сесквитерпеноиды, дитерпеноиды, тритерпеноиды, тетратерпеноиды. Однако, Ружичка не согласившись с такой номенклатурой, предложил оставить названия терпены, сесквитерпены, дитерпены, тритерпены, тетратерпены. Как известно, по Женевской номенклатуре в основу классификации и названий положены углеводороды, а все остальные соединения рассматриваются как их производные. В связи с этим К.С. Рыбалко считает [2] логичным названия монотерпены, сесквитерпены, дитерпены и т.п., а производных – монотерпеноиды, сесквитерпеноиды, дитерпеноиды, тритерпеноиды, тетратерпеноиды.

По-видимому, кислородсодержащие производные монотерпенов, сесквитерпенов, дитерпенов, тритерпенов, тетратерпенов целесообразно называть монотерпеноидами, сесквитерпеноидами, дитерпеноидами, тритерпеноидами, тетратерпеноидами и т.д. (см. таблицу).

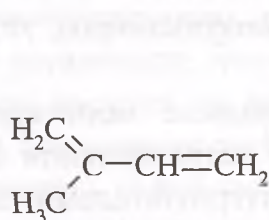
Терпены	Терпеноиды
Монотерпены	Монотерпеноиды
Сесквитерпены*	Сесквитерпеноиды*
Дитерпены	Дитерпеноиды
Тритерпены	Тритерпеноиды
Тетратерпены	Тетратерпеноиды

*Сесквитерпены (сесквитерпеноиды) – соединения состава $C_{15}H_{24-32}$ ($C_{15}H_{24}O$, $C_{15}H_{18}O_2$, $C_{15}H_{18}O_5$ и т.д.) по отношению монотерпенам $C_{10}H_{16-22}$ (монотерпеноидам – $C_{10}H_{16}O$, $C_{10}H_{18}O_2$ и т.д.) являются полуторными (*sesqui* – приставка в латынском языке, обозначает «в полтора раза»).

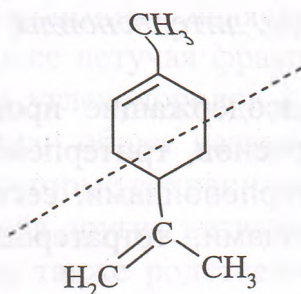
Под названием терпены (терпеноиды) подразумевают соединения, построенные из изопреновых звеньев. Гипотезу о построении

терпенов из терпеновых звеньев впервые выдвинул Wallach (1987 г.), Ruzicka же 1922 году сформулировал правило изопрена, согласно которому углеродный скелет терпенов построен из изопреновых звеньев по типу «голова к хвосту» [1, 3, 4]: монотерпены из двух, сесквтерпены из трех, дитерпены из четырех, тритерпены из шести, тетратерпены из восьми изопреновых звеньев. Такое предположение казалось особенно оправданным для случая углеводорода лимонена, который действительно при пиролизе давал изопрен. Изопрен также был получен при деструктивной перегонке каучука, который на этой основе рассматривали как политерпеноид.

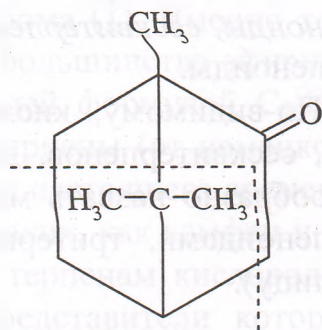
Первоначальная идея о родстве изопрена и терпенов (терпеноидов) в значительной степени формальна, так как сам изопрен до настоящего времени не обнаружен ни в растительном, ни в животном мире. Все же эта точка зрения позволила сформулировать «правило изопрена», согласно которому терпеноид можно формально разделить на «изопреновые единицы»:



Изопрен

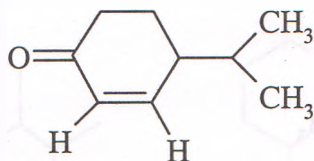


Лимонен

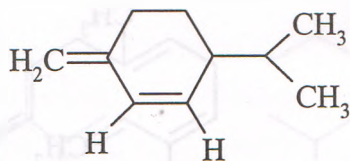


Камфора

Как отмечает П. де Майо правило изопрена следует считать не точным по двум, не имеющего принципиального значения, причинам. Во-первых, некоторые известные терпеноиды содержат число атомов углерода, не точно кратное пяти. Например, имеется небольшое число «монотерпеноидов», содержащих 9 атомов углерода. Весьма вероятно, что в действительности они являются производными истинных терпеноидов, состоящих из 10 углеродных атомов. Примером служит кривон – кетон, найденный в эвкалиптовом масле, которого можно получить окислением углеводорода β -фелландрена, сопутствующего кривону в эвкалиптовом масле.



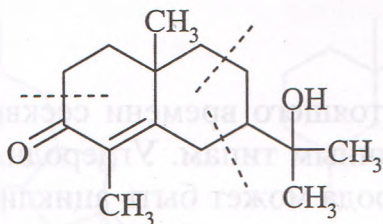
Криптон



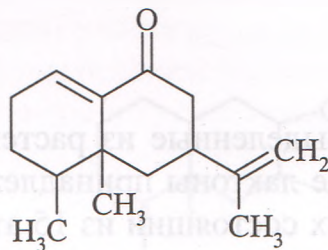
β -фелландрен

Известны также тритерпеноиды, имеющие 31 атомов углерода. Это тетрациклические соединения, родственные стероидам, содержащие лишний углеродный атом в боковой цепи. Фактически они являются терпеноидными производными стероидов эргостана.

Во-вторых, известны терпеноиды, структура которых, несмотря на число атомов углерода, кратное пяти, не может быть построена из изопреновых единиц. Так, кетон кариссон имеет нормальную изопреновую структуру, в то время как эремофилон не является в этом смысле изопреноидом.



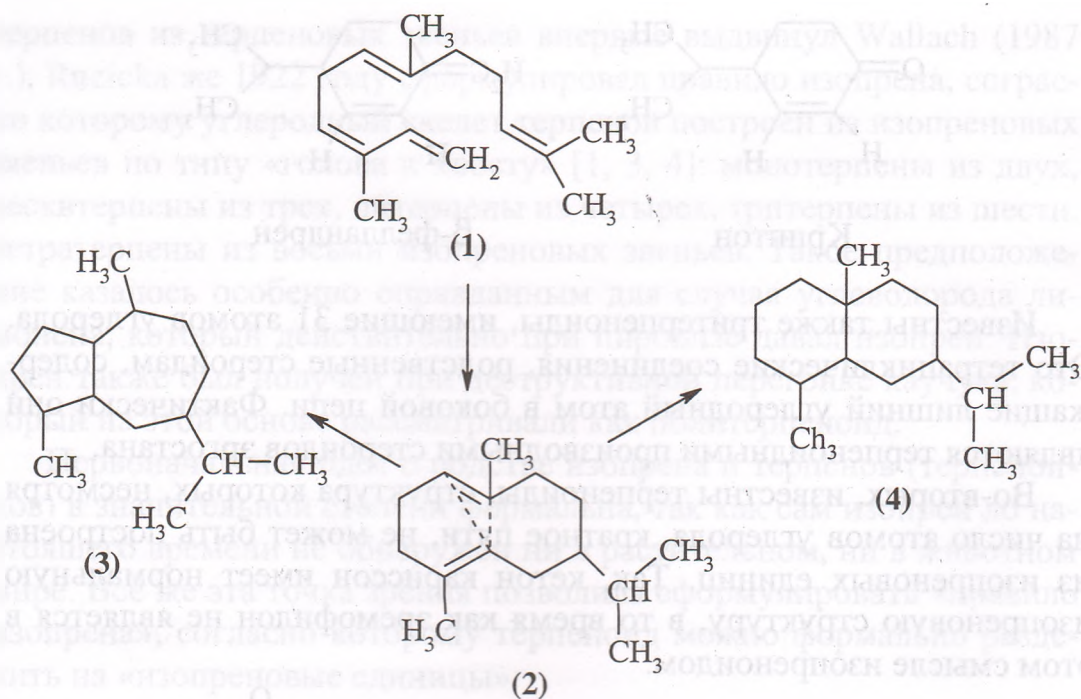
Кариссон



Эремофилон

Хотя гораздо реже, наблюдается построение «голова к голове». Несколько позже было сформулировано биогенетическое изопреновое правило, согласно которому углеродные скелеты терпенов могут быть выведены из алифатических исходных веществ типа фарнезола, гераниола, сквалена, при помощи известных в органической химии реакций циклизации и перегруппировок.

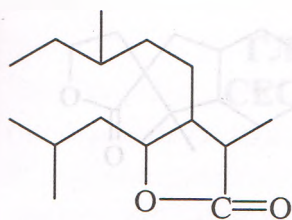
Например, углеродные скелеты сесквитерпенов и сесквитерпеноидов типа гермакрана (2), гвайана (3), эвдесмана (4) легко вывести из фарнезена (1) по схеме:



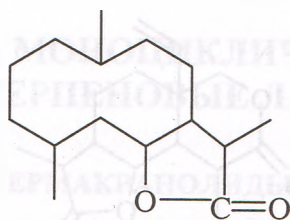
Выделенные из растений до настоящего времени сесквитерпеновые лактоны принадлежат к различным типам. Углеродный скелет их состоящий из 15 атомов углерода может быть ациклическим (секо-гермакранолиды), моноциклическим (гермакранолиды, ксантанолиты, секо-амбразанолиды), бициклическим (эвдесманолиты, эфемофиланолиты, ирезанолиты, кадинанолиты, бакенолиты, хриманолиты, вернолипинолиты, хербаденнолиты, гвайанолиты, амбразанолиды, карабранолиты, псилостаханолиты, вермиранолиты) и трициклическим (линдеранолиты, иваксилларинолиты, конфертдиолиты) с одним, двумя γ или γ - и δ -лактонными циклами.

Наиболее распространенными среди этих типов являются гермакранолиды, эвдесманолиты, гвайанолиты и амбразанолиды, выделенные, главным образом, из представителей семейств *Asteraceae* [5] и *Apiaceae* [2].

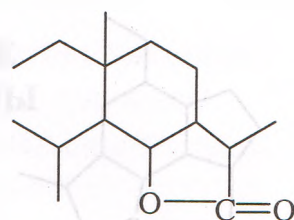
В последние годы выделены ряд сложных по структуре лактонов, углеродный скелет которых состоит из 30 углеродных атомов, именуемые дисесквитерпеновыми лактонами [6].



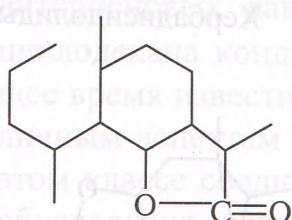
Секо-гермакранолиды



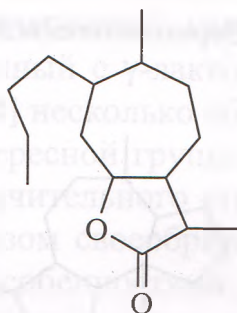
Гермакранолиды



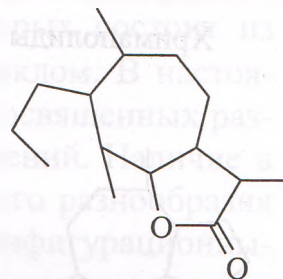
Элеманолиды



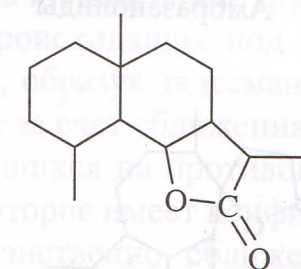
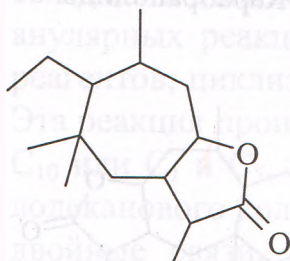
Секо-эвдесманолиды



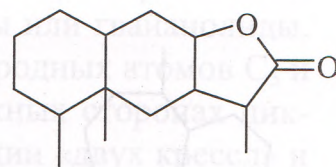
Ксантанолиды



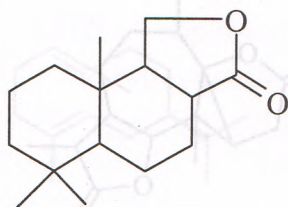
Секо-амбразанолиды



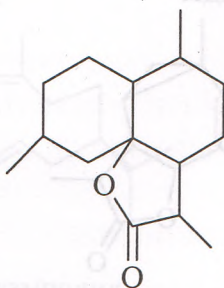
Эвдесманолиды



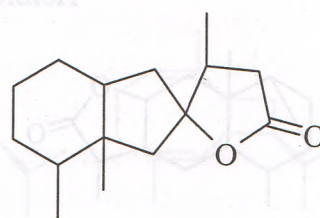
Эремофианолиды



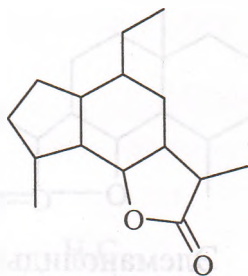
Ирезанолиды



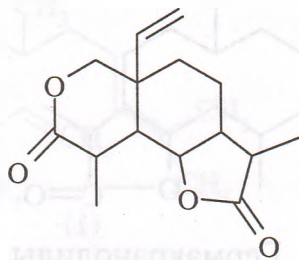
Кадианолиды



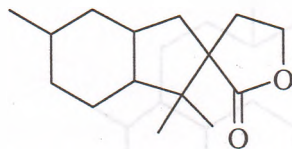
Бакенолиды



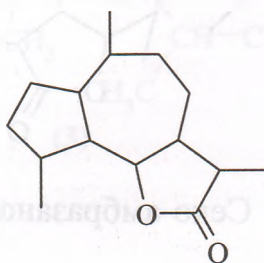
Хриманолиды



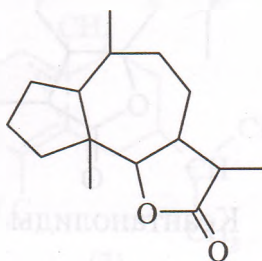
Вернолипинолиды



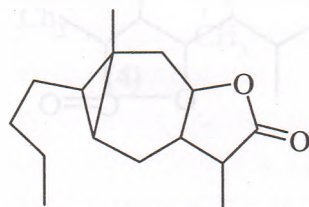
Хербадисидолиды



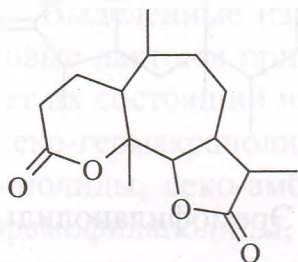
Гвайанолиды



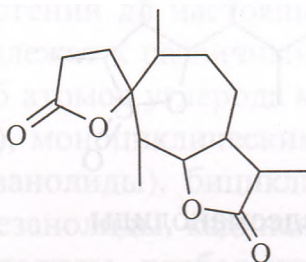
Амбранолиды



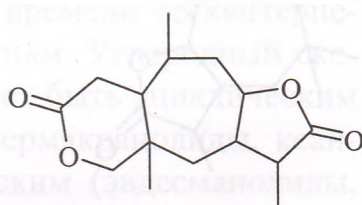
Карабранолиды



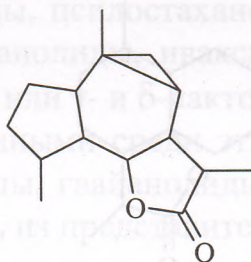
Псилостаханолиды



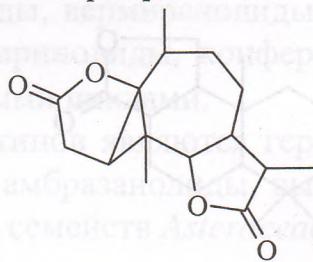
Вермиранолиды



Линдеранолиды



Иваксилларинолиды

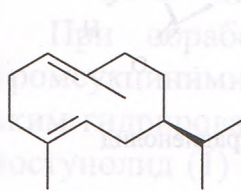


Конфертдиолиды

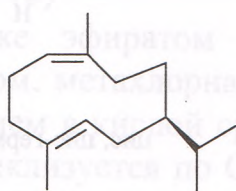
ГЛАВА I. МОНОЦИКЛИЧЕСКИЕ СЕСКВИТЕРПЕНОВЫЕ ЛАКТОНЫ

ГЕРМАКРАНОЛИДЫ

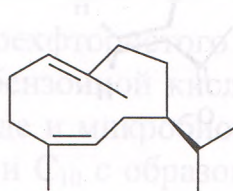
Гермакранолиды представляют самую обширную группу сесквитерпеновых лактонов, углеродный скелет которых состоит из циклодекана конденсированный с γ -лактонным циклом. В настоящее время известны [5, 7-14] несколько обзоров, посвященных различным аспектам этой интересной группы соединений. Наличие в этом классе соединений значительного структурного разнообразия обусловлено, главным образом своеобразными конфигурационными и конформационными особенностями, а также реакционной способностью циклодекадиенового скелета, двойные связи которого в основном, расположены при C_1-C_{10} , C_4-C_5 . Именно эти двойные связи (или двойная связь и эпоксидная группа) участвуют в транс-анулярных реакциях, происходящих под воздействием различных реагентов, циклизуются, образуя эвдесманолиды или гвайанолиды. Эта реакция происходит за счет сближения углеродных атомов C_5 и C_{10} или C_1 и C_5 , находящихся на противоположных сторонах циклодеканового кольца, которое имеет конфигурации «двух кресел» и двойные связи, пространственно сближенные и расположенные креслообразно. При сближении C_5 и C_{10} циклизация происходит с образованием эвдесманолидов, а при сближении C_1 и C_5 - с образованием гвайанолидов.



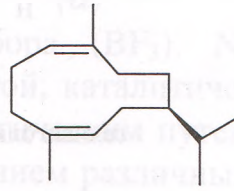
Транс-транс
гермакранолид



Меламполид



Гелианголид



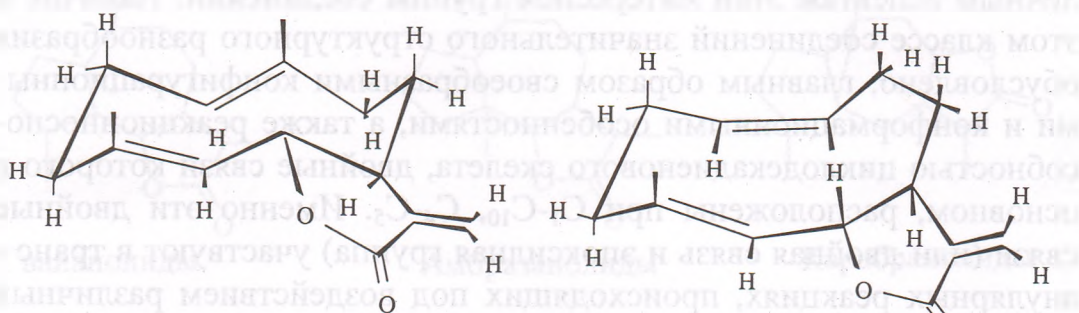
Цис-цис-герма-
крадиенолид

Следует отметить, что изучение конфигурационно изомерных гермакранолидов привело к реклассификации их на четыре подгруппы, которые характеризуются циклодекадиеновым скелетом с

двойными связями (при C_1 и C_{10} и C_4 и C_5)

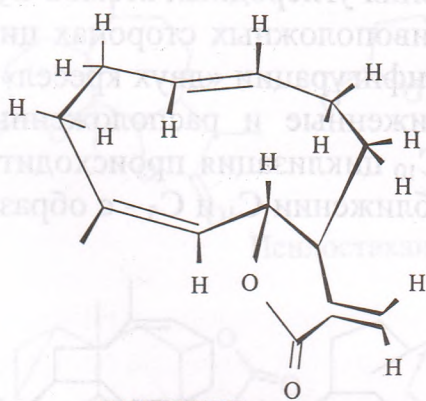
Наиболее многочисленной является подгруппа гермакранолидов - гермакрадиенолиды, хотя в последнее время заметно возросло количество выделенных из растительного сырья мелаμποлидов и гелианголидов. Самая немногочисленная группа внутри гермакранолидов - обнаруженные недавно цис-циклодекадиены.

Для каждого из четырех геометрически изомерных гермакранолидов возможны четыре основные конформации, типичные представители которых выглядят следующим образом:

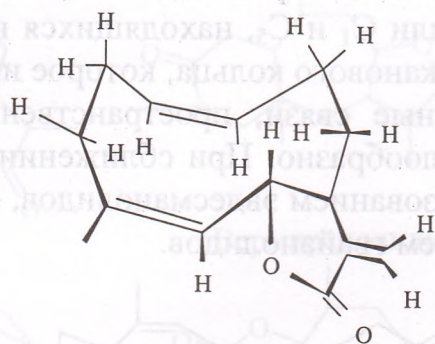


транс, транс-гермакрадиенолид

мелаμποлид



гелианголид

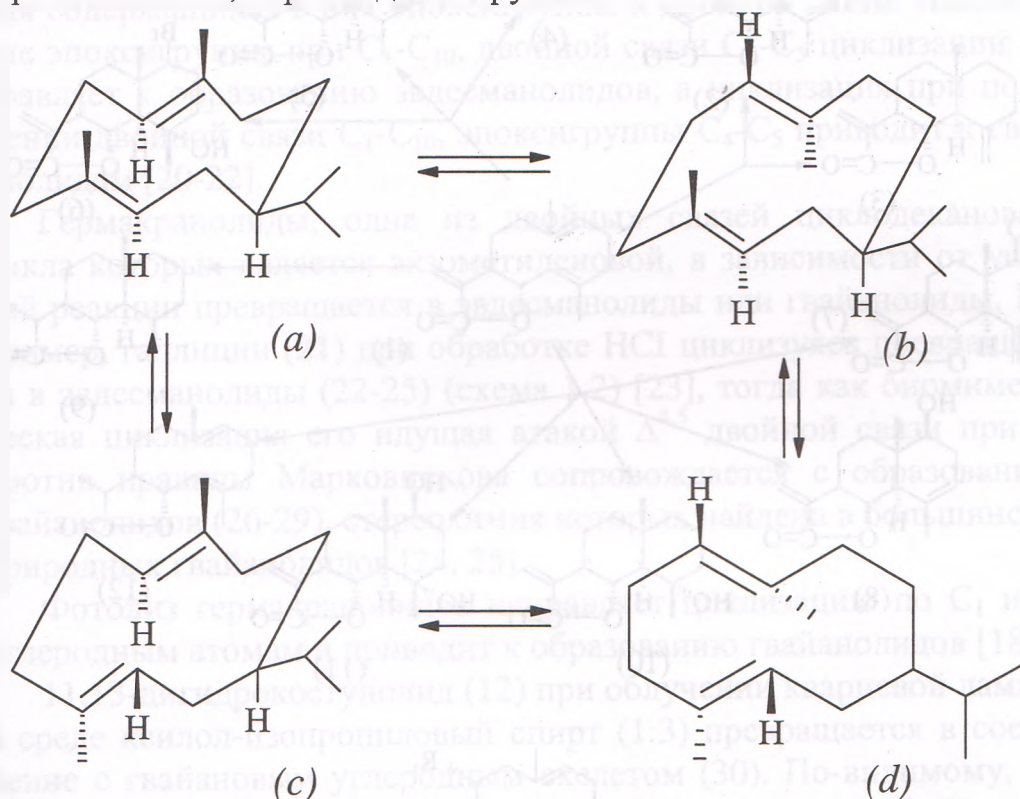


цис, цис-гермакрадиенолид

Цис-, транс-природа двойных связей лактонов со средним кольцом в значительной степени влияет на их конформацию. Ниже представлены четыре конформации гермакрадиенолидного скелета. Все они имеют двойные связи, почти перпендикулярные плоскости среднего кольца, и в связи с этим данные соединения могут прини-

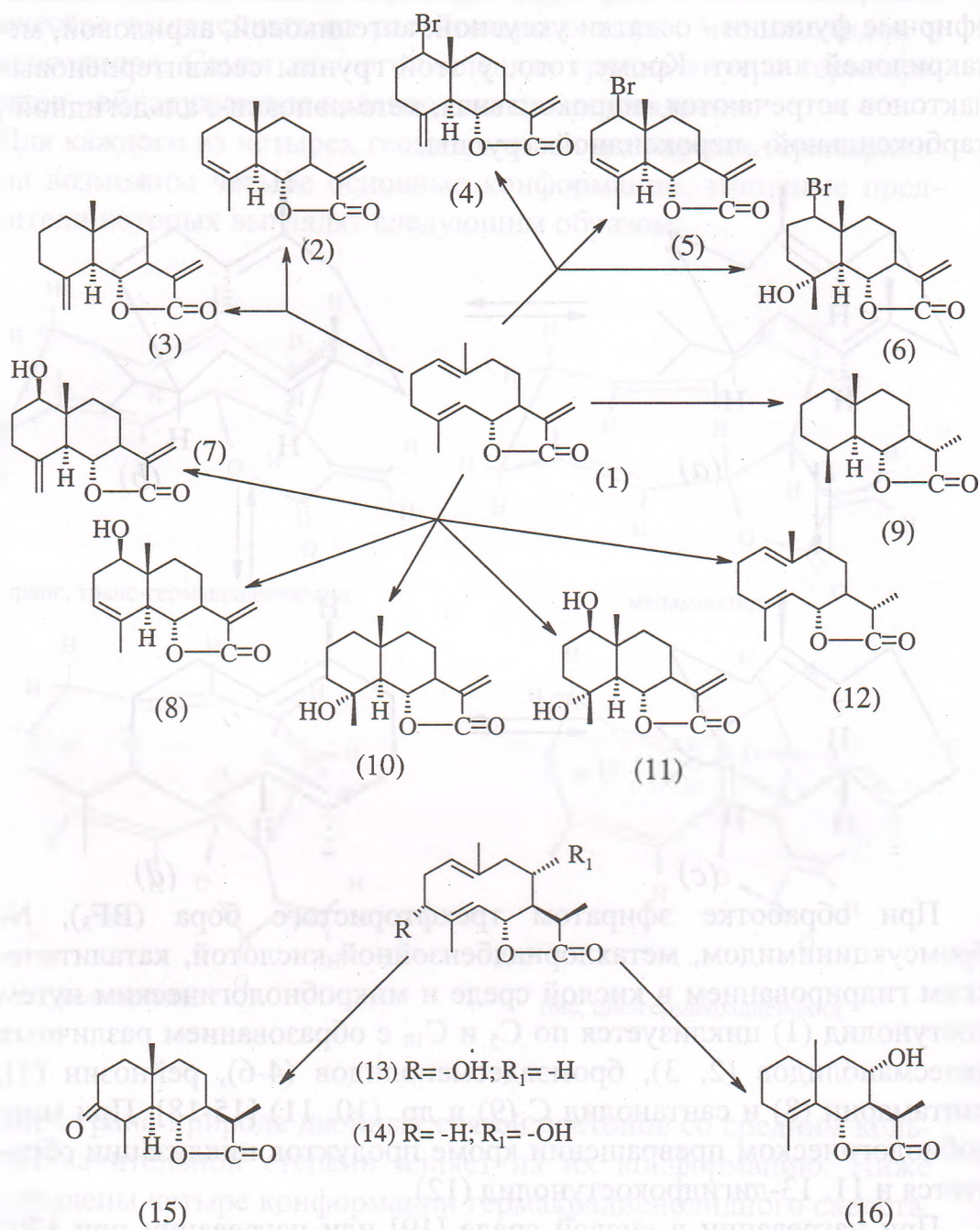
мать две пересеченные (a) и (d) и две параллельные (b) и (c) ориентации.

Наиболее часто в структуру гермакранолидов входят сложноэфирные функции - остатки уксусной, ангеликовой, акриловой, метакриловой кислот. Кроме того, у этой группы сесквитерпеновых лактонов встречаются гидроксильная, кето-, эпокси-, альдегидной-, карбоксильной-, пероксидной- группы.



При обработке эфиром трехфтористого бора (BF_3), N-бромсукцинимидом, метахлорнадбензойной кислотой, каталитическим гидрированием в кислой среде и микробиологическим путем костунолид (1) циклизуется по C_5 и C_{10} с образованием различных эвдесманолидов (2, 3), бромэвдесманолидов (4-6), рейнозин (7), сантамарин (8) и сантаналид С (9) и др. (10, 11) [15-18]. При микробиологическом превращении кроме продуктов циклизации образуется и 11, 13-дигидрокостунолид (12).

При нагревании в кислой среде [19] или нагревании при 170° артабин (13) и балханолид (14) циклизуются, образуя эвдесманолиды (15, 16) (схема 1.1).



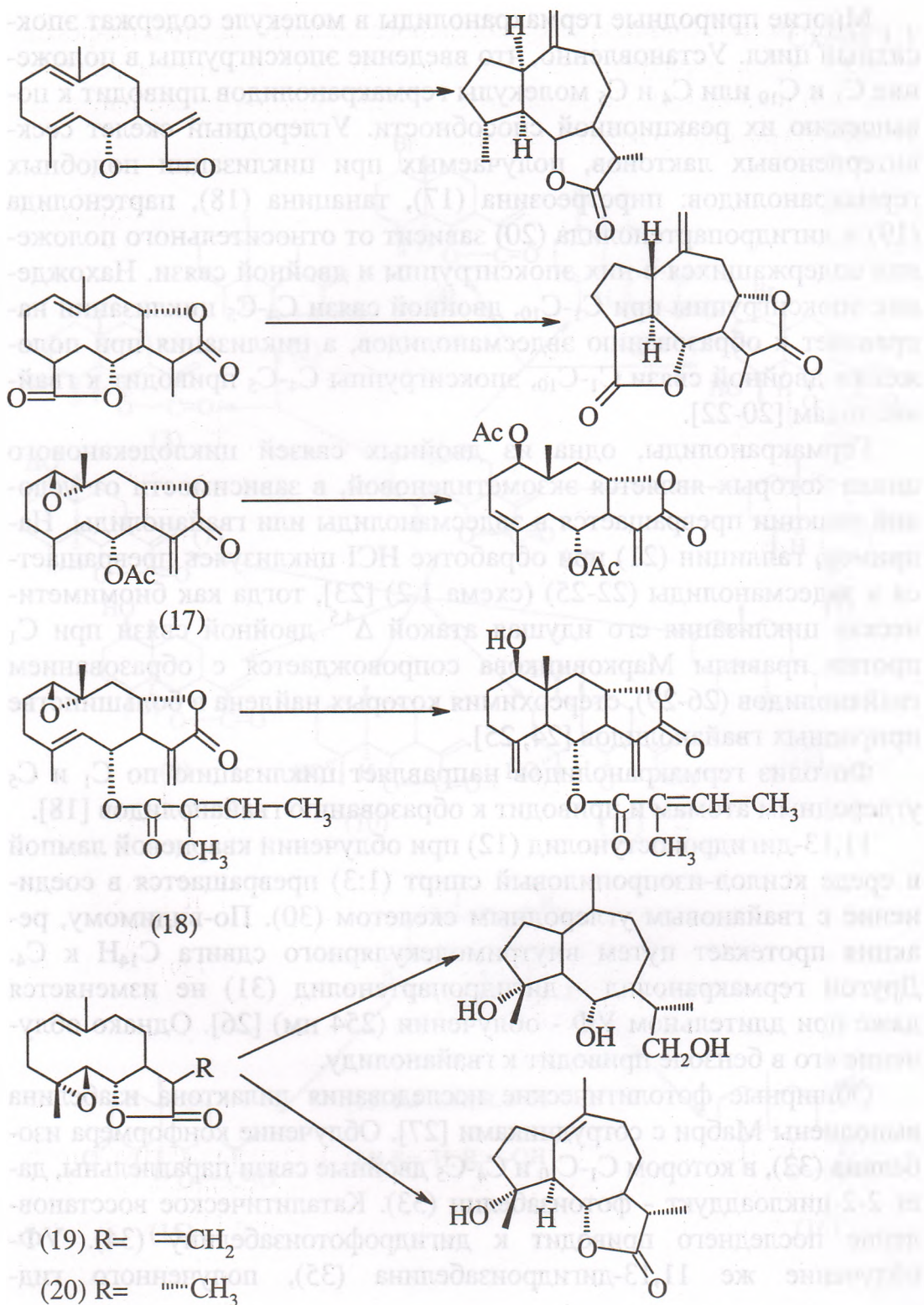
Многие природные гермакранолиды в молекуле содержат эпоксидный цикл. Установлено, что введение эпоксигруппы в положение C_1 и C_{10} или C_4 и C_5 молекулы гермакранолидов приводит к повышению их реакционной способности. Углеродный скелет сесквитерпеновых лактонов, получаемых при циклизации подобных гермакранолидов: пиретреозина (17), танацина (18), партенолида (19) и дигидропартенолида (20) зависит от относительного положения содержащихся в них эпоксигруппы и двойной связи. Нахождение эпоксигруппы при C_1 - C_{10} , двойной связи C_4 - C_5 циклизации направляет к образованию эвдесманолидов, а циклизация при положении двойной связи C_1 - C_{10} , эпоксигруппы C_4 - C_5 приводит к гвайанолидам [20-22].

Гермакранолиды, одна из двойных связей циклодеканового цикла которых является экзометиленовой, в зависимости от условий реакции превращается в эвдесманолиды или гвайанолиды. Например, галлицин (21) при обработке HCl циклизуясь превращается в эвдесманолиды (22-25) (схема 1.2) [23], тогда как биомиметическая циклизация его идущая атакой $\Delta^{4,5}$ двойной связи при C_1 против правила Марковникова сопровождается с образованием гвайанолидов (26-29), стереохимия которых найдена в большинстве природных гвайанолидов [24, 25].

Фотолиз гермакранолидов направляет циклизацию по C_1 и C_5 углеродным атомам и приводит к образованию гвайанолидов [18].

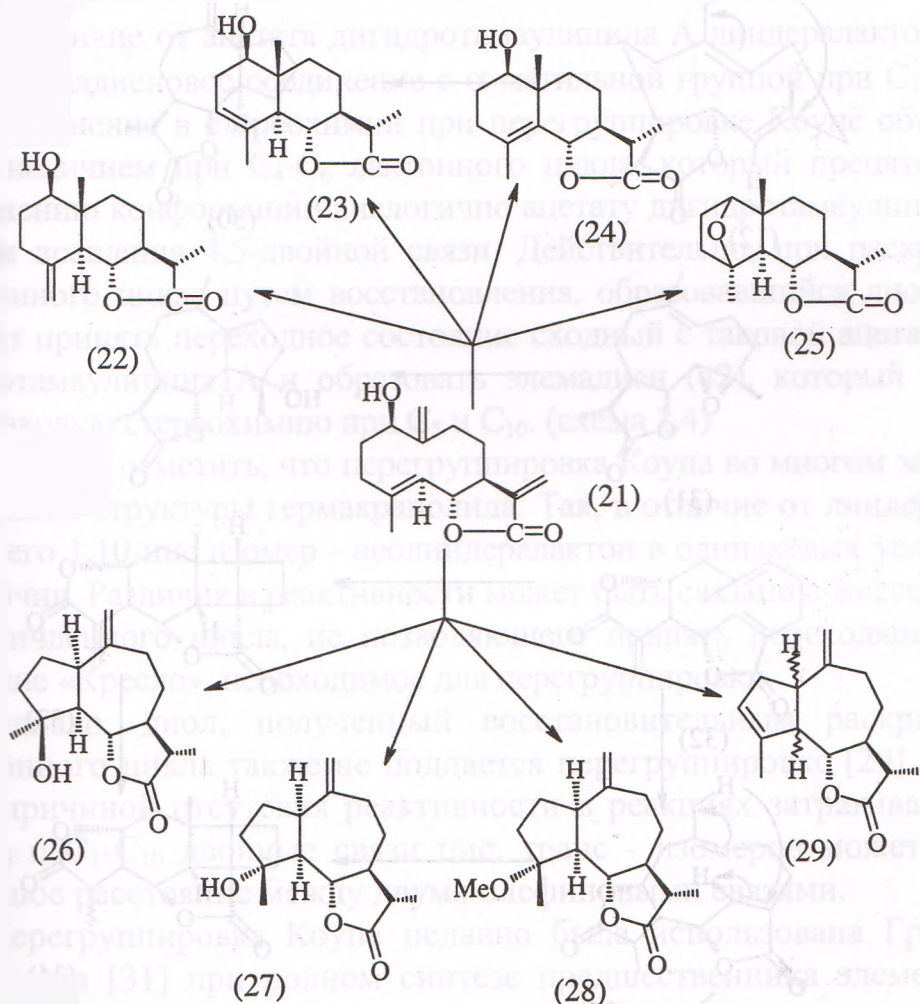
11,13-дигидрокостунолид (12) при облучении кварцевой лампой в среде ксилол-изопропиловый спирт (1:3) превращается в соединение с гвайановым углеродным скелетом (30). По-видимому, реакция протекает путем внутримолекулярного сдвига $C_{14}H$ к C_4 . Другой гермакранолид - дигидропартенолид (31) не изменяется даже при длительном УФ - облучении (254 нм) [26]. Однако облучение его в бензоле приводит к гвайанолиду.

Обширные фотолитические исследования дилактона изабелина выполнены Мабри с сотрудниками [27]. Облучение конформера изабелина (32), в котором C_1 - C_{10} и C_4 - C_5 двойные связи параллельны, дает 2-2-циклоаддукт - фотоизабелин (33). Каталитическое восстановление последнего приводит к дигидрофотоизабелину (34). УФ-облучение же 11,13-дигидроизабелина (35), полученного гид-



рированием изабелина, кроме небольшого количества дигидрофотоизабелина (34), образует, как основной продукт, люмидигидроизабелина (36) (схема 1.3). По видимому, и здесь реакция также протекает путем внутримолекулярного сдвига $C_{14}H$ к C_4 .

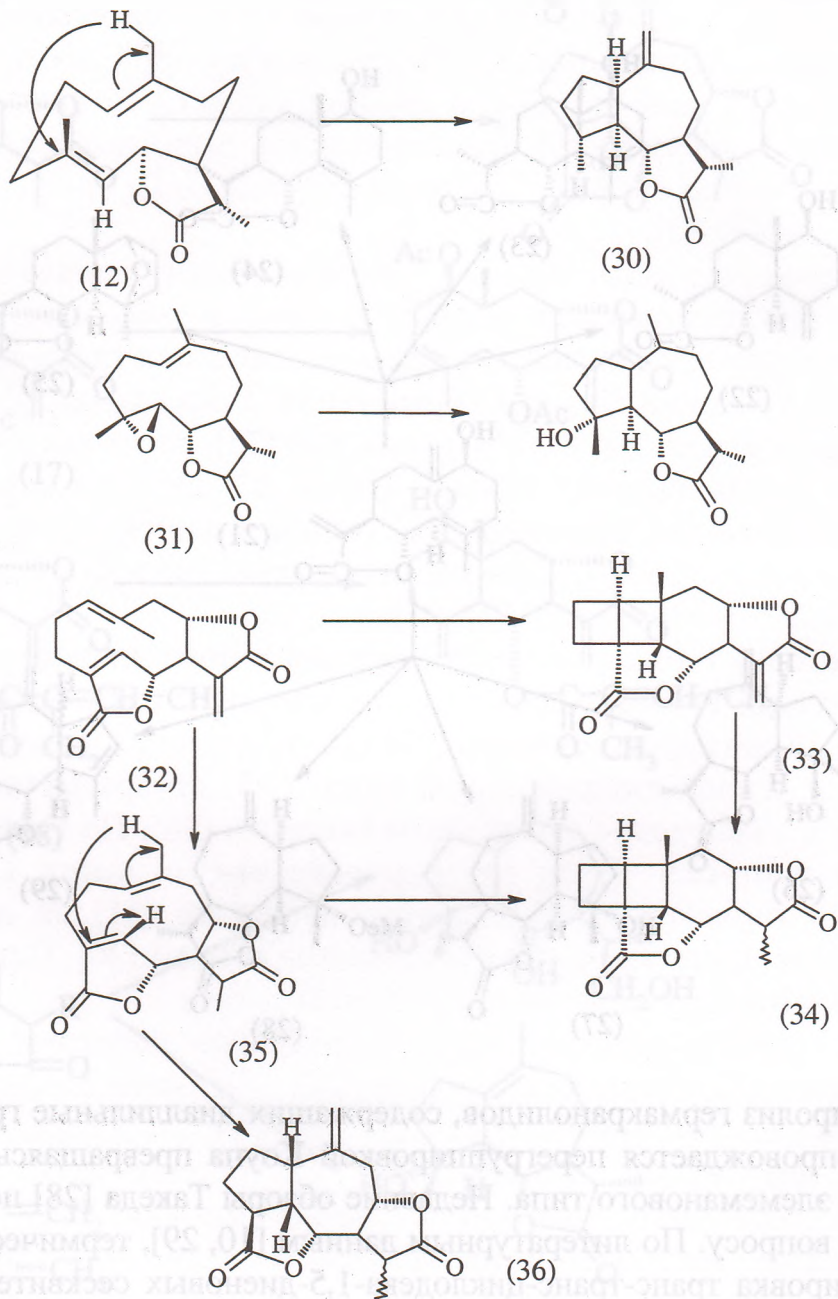
Схема 1.2



Пиролиз гермакранолидов, содержащих диаллильные группировки, сопровождается перегруппировкой Коупа превращаясь в соединения элемеманового типа. Недавние обзоры Такеда [28] посвящены этому вопросу. По литературным данным [10, 29], термическая перегруппировка транс-транс-циклодека-1,5-диеновых сесквитерпеновых

лактонов в высокой степени стереоспецифична и, как правило, протекает через переходное циклогексановое состояние, образуя соединения с дивинилциклогексановым скелетом. Эта реакция успешно протекает в гермакранолидах не содержащих экзометиленовой группы, сопряженную с карбонилм лактонного цикла.

Схема 1.3.



Термолиз ацетата дигидротамаулипина А (37) приводит к смеси (в соотношении 2:3) исходного вещества и дивинилциклогексан производному (38). Реакция протекает, как было указано выше, с высокой стереоспецифичностью через переходное циклогексановое состояние (схема 1.4).

Аналогичным образом перегруппируются и другие гермакранолиды [30].

В отличие от ацетата дигидротамаулипина А линдералактон (39) дает элемадиеновое соединение с α -метильной группой при C_{10} (40). Это изменение в стереохимии при перегруппировке Коупе объясняется наличием при C_4 - C_6 лактонного цикла, который препятствует изменению конформации аналогично ацетату дигидротамаулипина А путем вращения 4,5-двойной связи. Действительно, при раскрытии лактонного цикла путем восстановления, образовавшийся диол (41) может принять переходное состояние сходный с таковой ацетата дигидротамаулипина А и образовать элемадиен (42), который имеет одинаковую стереохимию при C_5 и C_{10} . (схема 1.4)

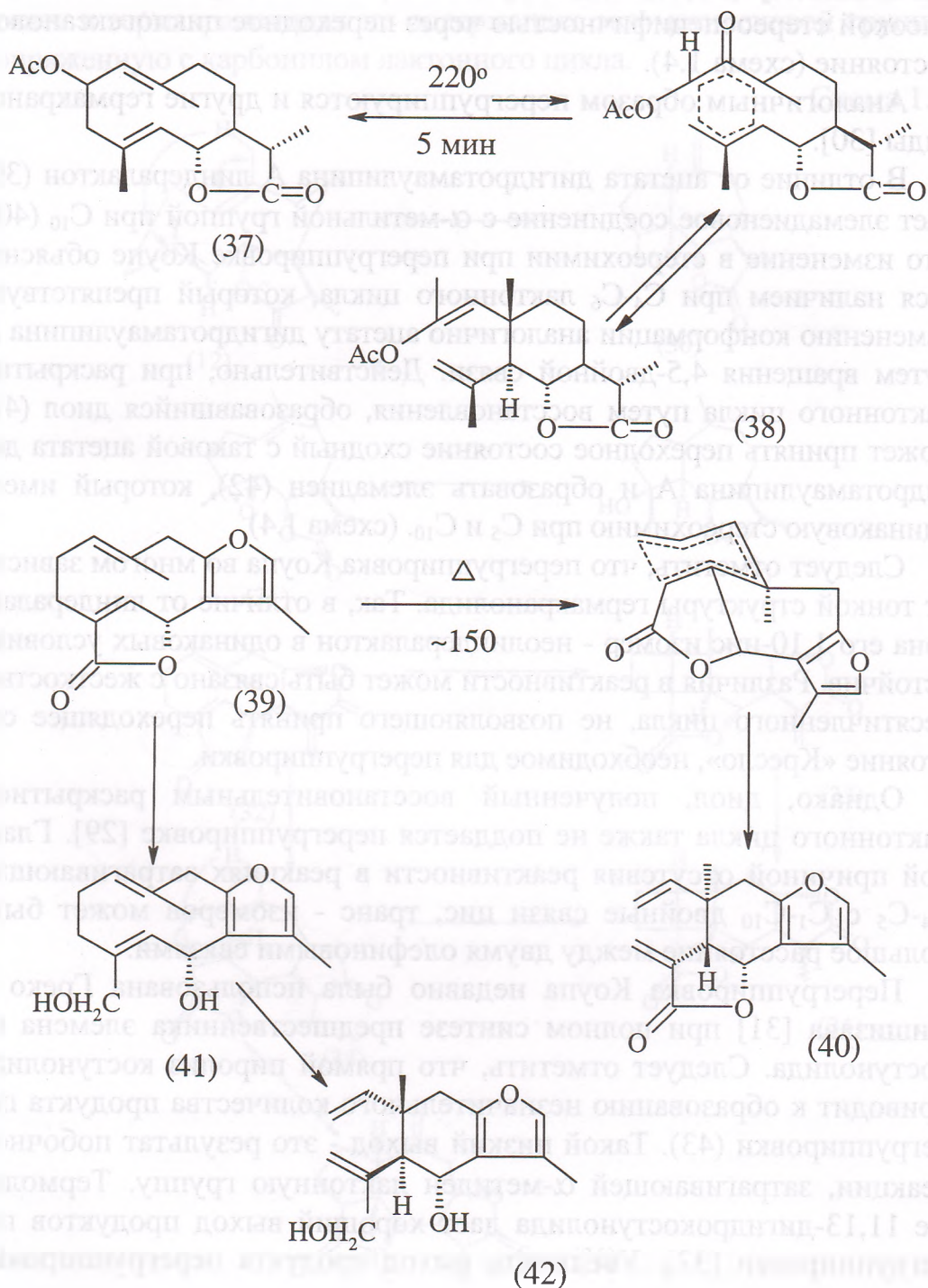
Следует отметить, что перегруппировка Коупа во многом зависит от тонкой структуры гермакранолида. Так, в отличие от линдералактона его 1,10-цис изомер - неолиндералактон в одинаковых условиях устойчив. Различия в реактивности может быть связано с жесткостью десятичленного цикла, не позволяющего принять переходящее состояние «Кресло», необходимое для перегруппировки.

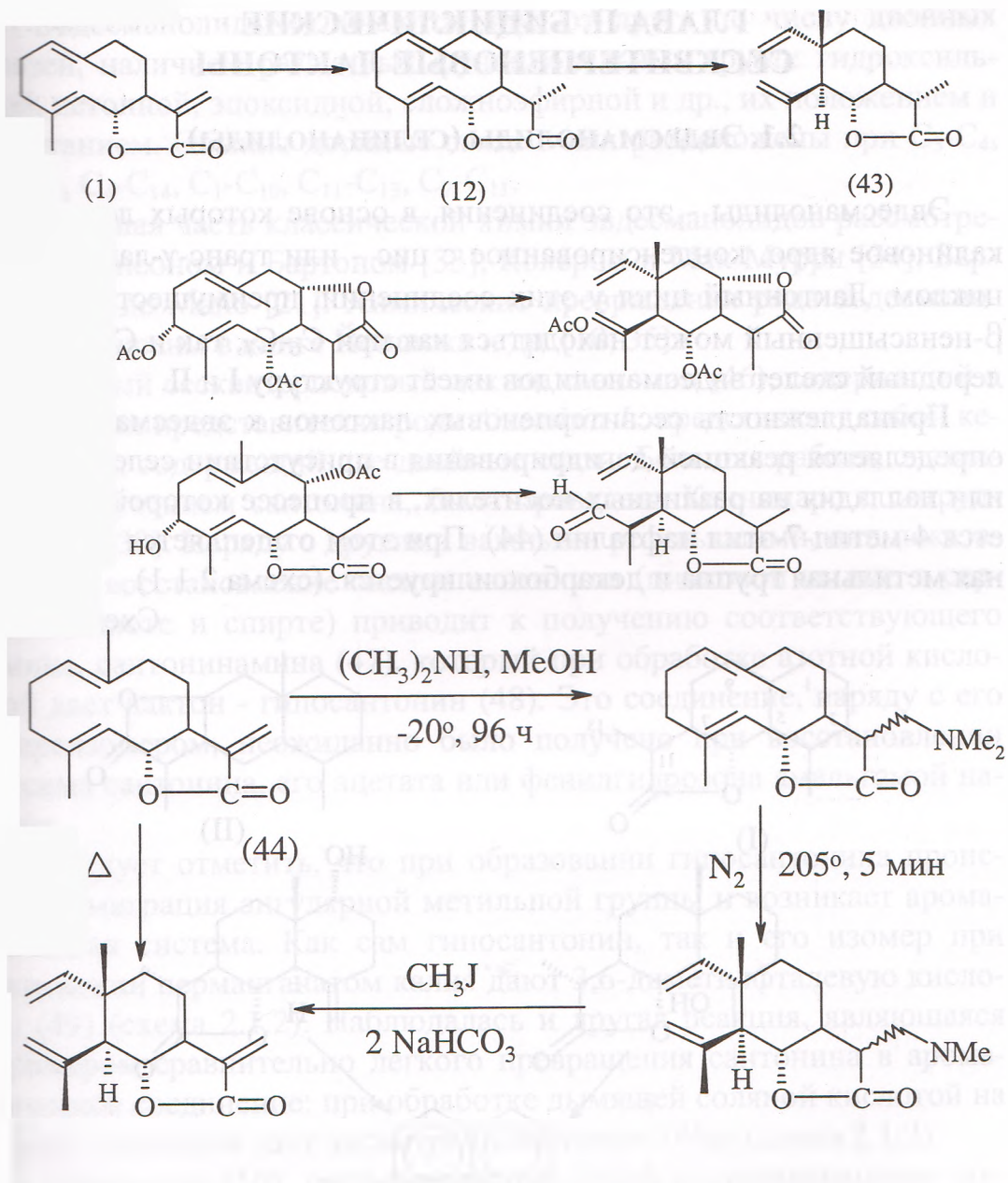
Однако, диол, полученный восстановительным раскрытием лактонного цикла также не поддается перегруппировке [29]. Главной причиной отсутствия реактивности в реакциях затрагивающих C_4 - C_5 с C_1 - C_{10} двойные связи цис, транс - изомеров может быть большое расстояние между двумя олефиновыми связями.

Перегруппировка Коупа недавно была использована Греко и Нишизава [31] при полном синтезе предшественника элемена из костунолида. Следует отметить, что прямой пиролиз костунолида приводит к образованию незначительного количества продукта перегруппировки (43). Такой низкий выход - это результат побочной реакции, затрагивающей α -метилен лактонную группу. Термолиз же 11,13-дигидрокостунолида дает хороший выход продуктов перегруппировки [32]. Увеличить выход продукта перегруппировки

костунолида удалось защищая диметиламидом α , β -ненасыщенную лактонную группировки.

Схема 1.4





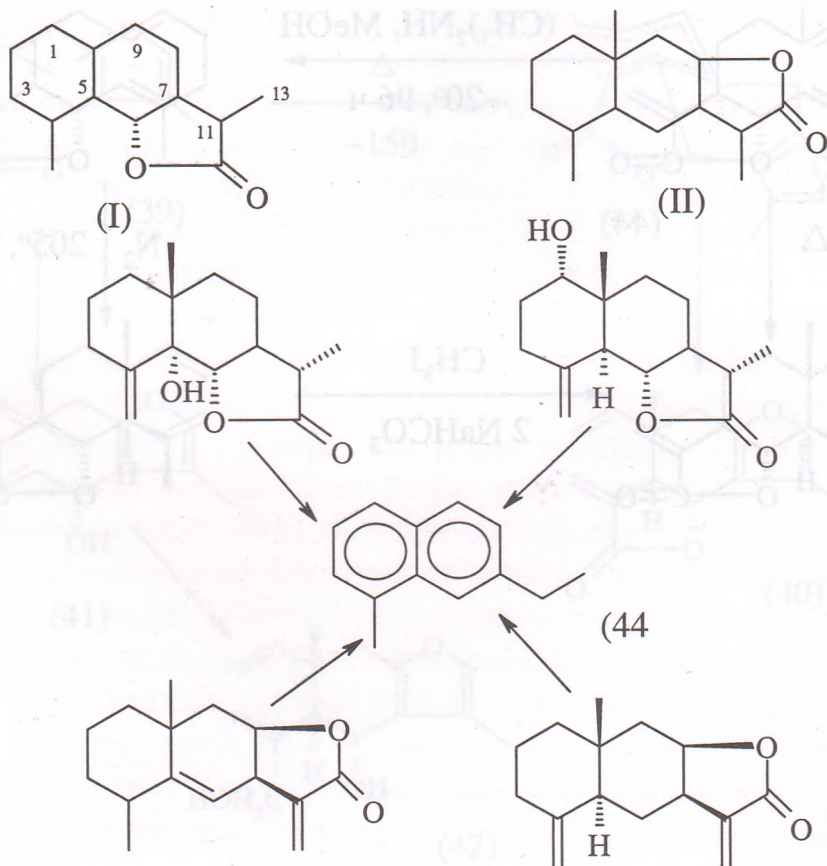
ГЛАВА II. БИЦИКЛИЧЕСКИЕ СЕСКВИТЕРПЕНОВЫЕ ЛАКТОНЫ

2.1. ЭВДЕСМАНОЛИДЫ (СЕЛИНАНОЛИДЫ)

Эвдесманолиды - это соединения, в основе которых лежит декалиновое ядро, конденсированное с цис - или транс-γ-лактонным циклом. Лактонный цикл у этих соединений, преимущественно α, β-ненасыщенный может находиться как при C₆-C₇, так и C₇-C₈. Углеродный скелет эвдесманолидов имеет структуру I и II.

Принадлежность сесквитерпеновых лактонов к эвдесманолидам определяется реакцией дегидрирования в присутствии селена, серы или палладия на различных носителях, в процессе которой образуется 4-метил-7-этил нафталин (44). При этом отщепляется ангулярная метильная группа и декарбоксилируется. (схема 2.1.1)

Схема 2.1.1



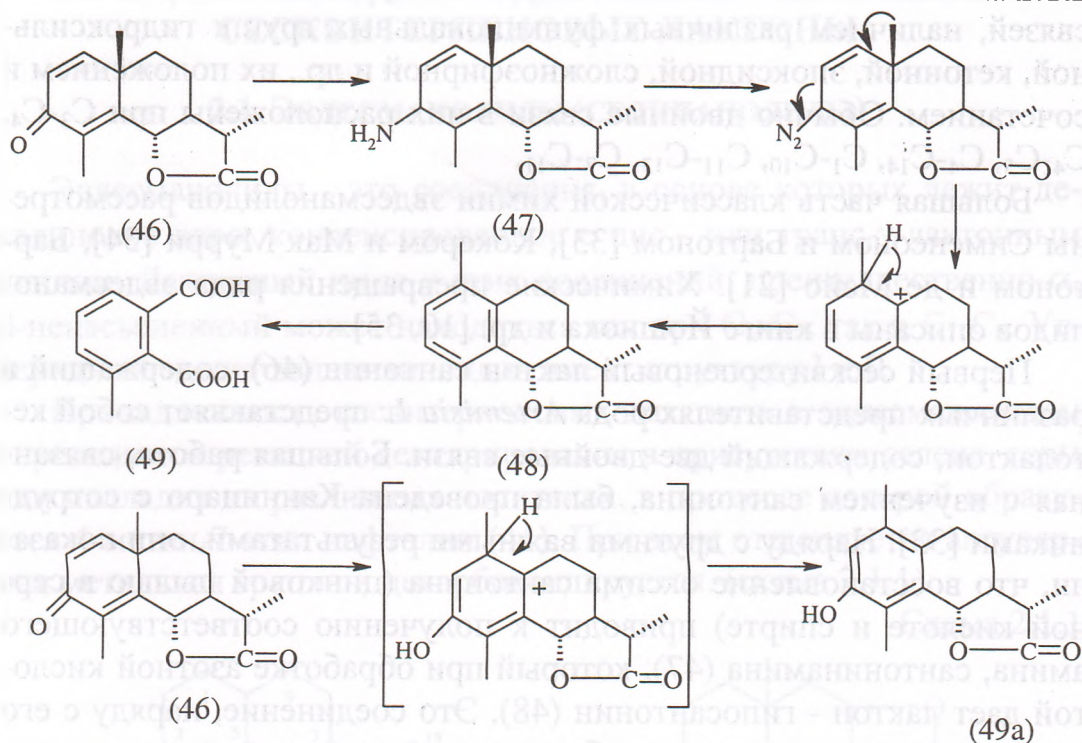
Эвдесманолиды отличаются друг от друга по числу двойных связей, наличием различных функциональных групп: гидроксильной, кетонной, эпоксидной, сложноэфирной и др., их положением и сочетанием. Обычно двойные связи в них расположены при C₃-C₄, C₄-C₅, C₄-C₁₄, C₁-C₁₀, C₁₁-C₁₃, C₇-C₁₁.

Большая часть классической химии эвдесманолидов рассмотрены Сименсоном и Бартоном [33], Кокером и Мак Мурри [34], Бартоном и де Майо [21]. Химические превращения ряда эвдесманолидов описаны в книге Йошиока и др. [10, 35].

Первый сесквитерпеновый лактон сантонин (46), содержащий в разлнчных представителях рода *Artemisia L.* представляет собой кетолактон, содержащий две двойные связи. Большая работа, связанная с изучением сантонина, была проведена Канницаро с сотрудниками [33]. Наряду с другими важными результатами, они показали, что восстановление оксима сантонина (цинковой пылью в серной кислоте и спирте) приводит к получению соответствующего амина, сантонинамина (47), который при обработке азотной кислотой дает лактон - гипосантонин (48). Это соединение, наряду с его стереизомером, неожиданно было получено при восстановлении оксима сантонина, его ацетата или фенилгидрозола амальгамой натрия.

Следует отметить, что при образовании гипосантонина происходит миграция ангулярной метильной группы и возникает ароматическая система. Как сам гипосантонин, так и его изомер при окислении перманганатом калия дают 3,6-диметилфталевую кислоту (49) (схема 2.1.2). Наблюдалась и другая реакция, являющаяся примером сравнительно легкого превращения сантонина в ароматическое соединение: при обработке дымящей соляной кислотой на холоду сантонин дает десмотропосантнонин (49а) (схема 2.1.2).

Артемизин (50), представляющий собой оксипроизводное сантонина аналогично последнему, с сильноокислыми реагентами образует артемизиновую кислоту (51), в то время как с разбавленной серной кислотой при температуре ниже 60° продуктом реакции является десмотропоатермизин (52).



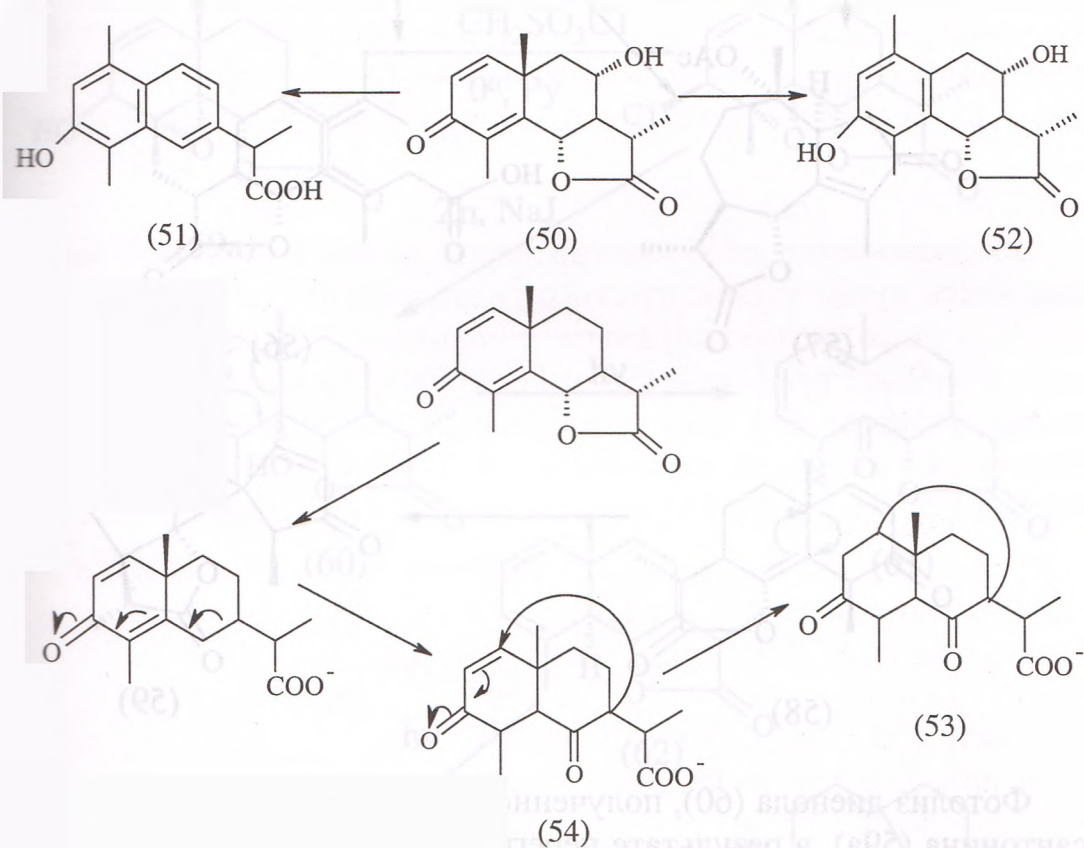
При продолжительной обработке сантонина щелочью или горячим насыщенным раствором гидроокиси бария получается сантоновая кислота (53). Это вещество содержит две кетогруппы, но без двойных связей. Это превращение было известно еще с 1873 г. однако объяснить его удалось лишь в 1948 г. [36, 37] (схема 2.1.3).

Сантоновая кислота образуется в результате внутримолекулярного присоединения (по типу реакции Михэля) аниона дикетона (54) по сопряженной с кетоном двойной связи.

Другим очень интересным аспектом химии α -сантонина является изучение продуктов его фотохимических превращений. Бартон с соавторами [38] установили, что природа продуктов, образующихся при таких процессах, в значительной степени зависит от применяемого растворителя. Облучение α -сантонина в растворе этанола солнечным светом дает люмисантонин (55), который при дальнейшем облучении в водной уксусной кислоте образует фотосантониную кислоту (56), имеющую элемановый углеродный скелет. Если облучение α -сантонина проводить кипячением в водной уксус-

ной кислоте получается гвайанолид – ацетил-изофотосантониновый лактон (57), который служил исходным материалом для синтеза гвайанолидов - ахиллина, дезацетилматрикарина и др. [39, 40]. Ацетил-изофотосантониновый лактон также получен термической обработкой люмисантонина. Недавно сантонин превращен в люмисантонин и химическим путем [10] (схема 2.1.4).

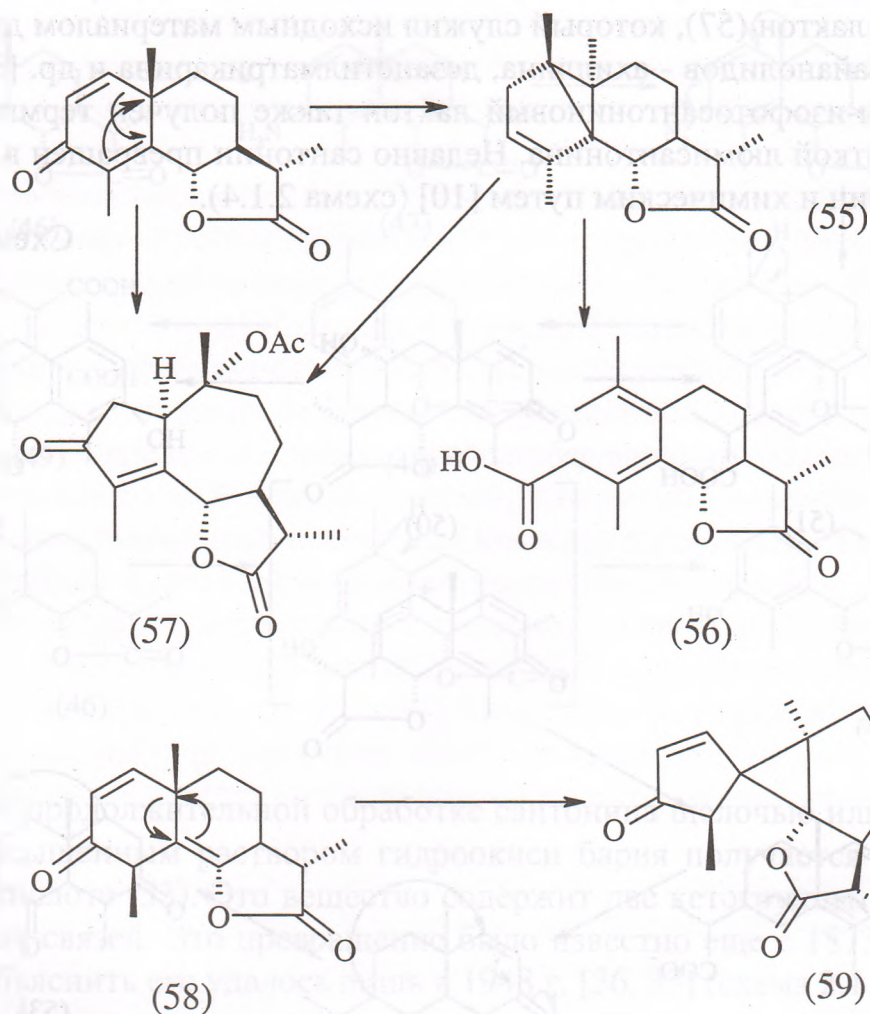
Схема 2.1.3



При фотохимическом превращении изомера сантонина (58) получается спиропроизводное (59) [41].

Другие фотохимические процессы, происходящие в эвдесманолидах, относятся к синтезу гермакранолидов.

Схема 2.1.4.



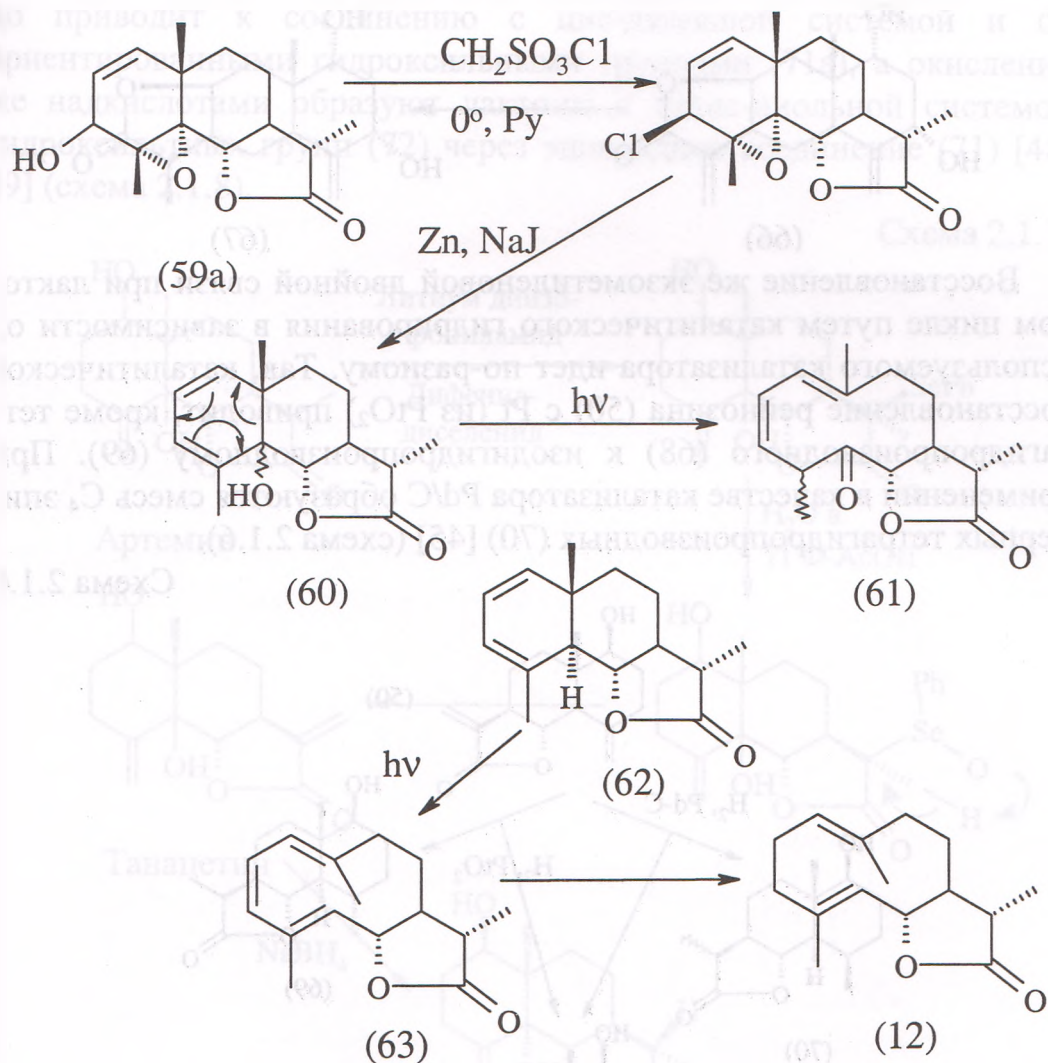
Фотолиз диенола (60), полученного из оксиэпоксипроизводного сантонина (59а), в результате перегруппировки превращается в кетолактон (61) с гермакрановым углеродным скелетом [42] (схема 2.1.5).

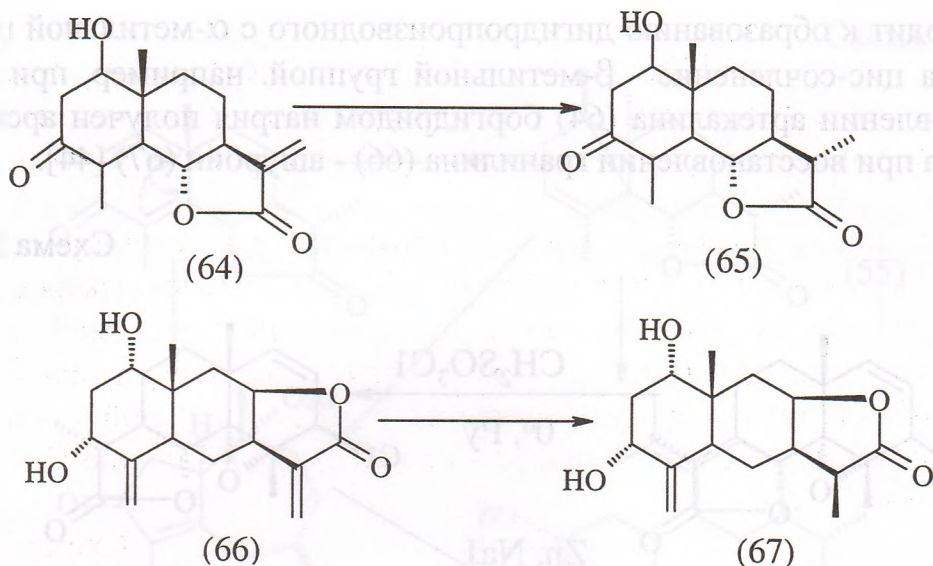
Фотохимическая перегруппировка диена (62) дает циклодекатриенлактон (63), который гидрированием превращался в дигидрокостунолид (12) [43].

Восстановление экзометиленовой двойной связи сопряженной с карбонилем лактонного цикла боргидридом натрия в спиртовом растворе идет избирательно с образованием преимущественно одного изомера, т.е. транс-сочленение γ -лактонного цикла с ядром

приводит к образованию дигидропроизводного с α -метильной группой, а цис-сочленение - β -метильной группой. например, при восстановлении артекалина (64) боргидридом натрия получен арсанин (65), а при восстановлении гранилина (66) - ашурбин (67) [44].

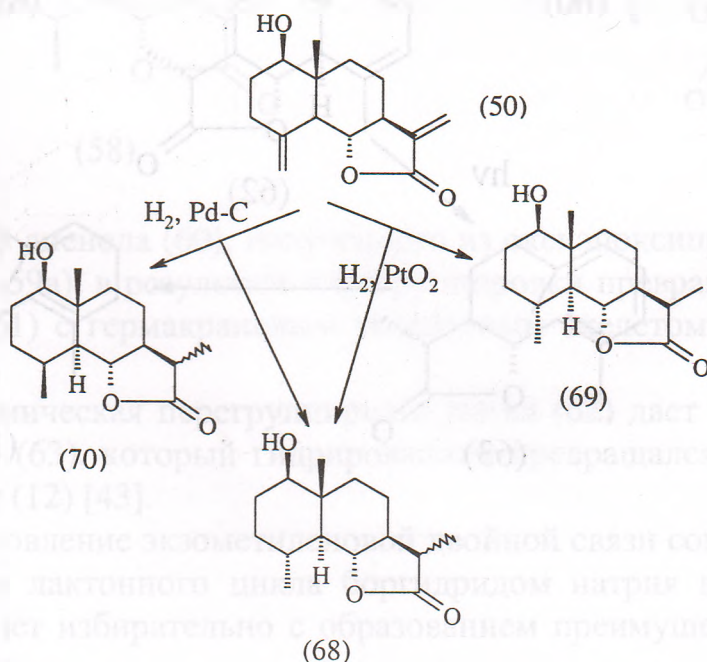
Схема 2.1.5





Восстановление же экзометиленовой двойной связи при лактоном цикле путем каталитического гидрирования в зависимости от используемого катализатора идет по-разному. Так, каталитическое восстановление рейнозина (50) с Pt (из PtO_2) приводит, кроме тетрагидропроизводного (68) к изодигидропроизводному (69). При применении в качестве катализатора Pd/C образуются смесь C_4 эпимерных тетрагидропроизводных (70) [45] (схема 2.1.6).

Схема 2.1.6



Недавно Греко [46] описал новый метод превращения α -метил- γ -лактонов в α -метилен- γ -лактоны. Этот метод Ганзалесом и др. [47] был применен для определения стереохимии артемина (схема 2.1.7).

Окисление эвдесманолоидов, содержащих дизамещенную двойную связь -ангидротетрагидроивалин (70a) двуокисью осмия обычно приводит к соединению с цис-диольной системой и α -ориентированными гидроксильными группами (71a), а окисление же надкислотами образуют лактоны с транс-диольной системой гидроксильных групп (72) через эпоксидное соединение (71) [48, 49] (схема 2.1.8).

Схема 2.1.7.

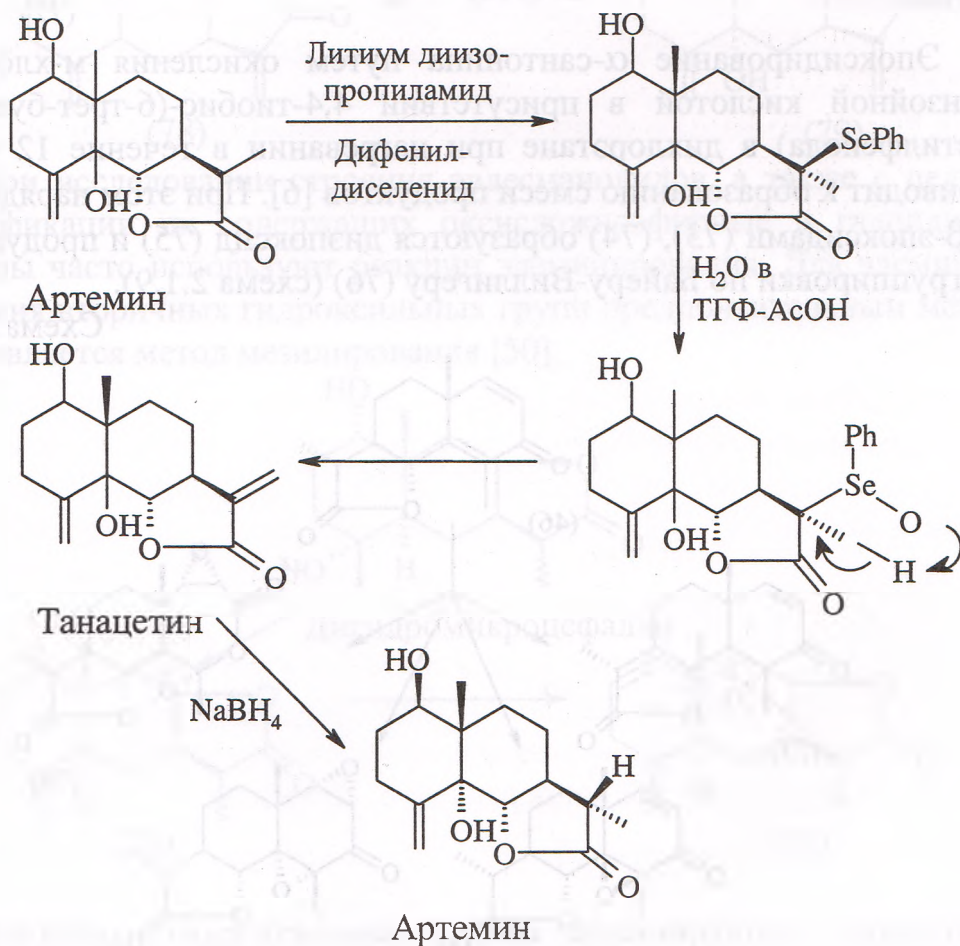
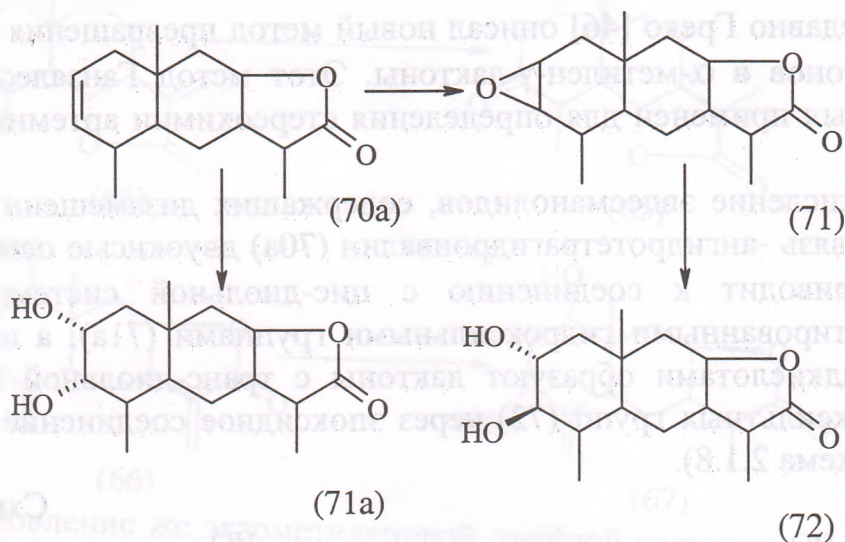
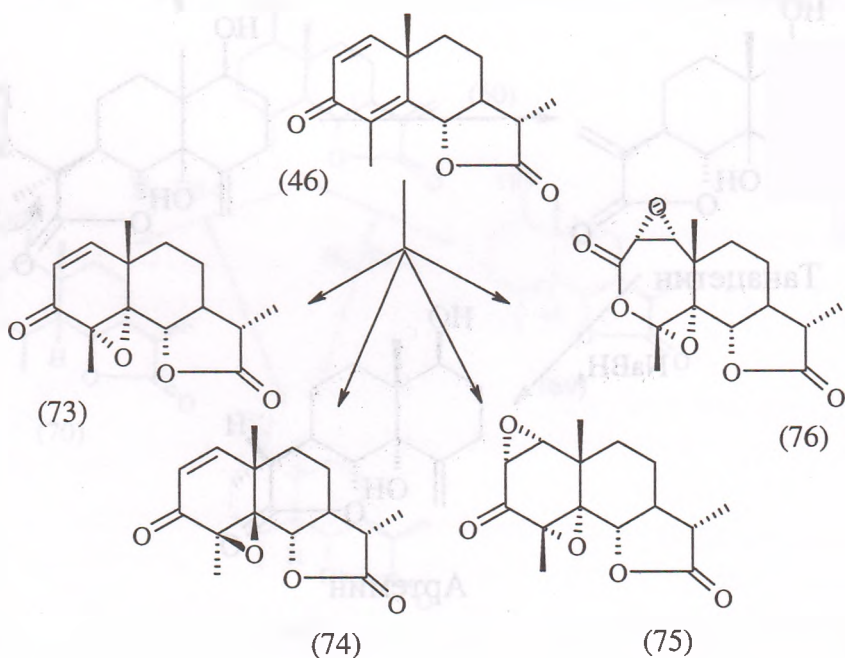


Схема 2.1.8.



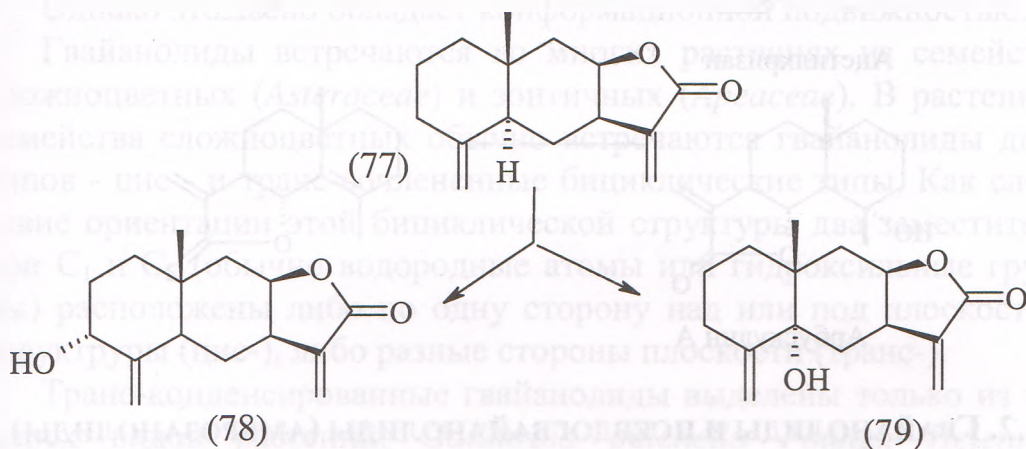
Эпексидирование α -сантинина путем окисления м-хлорнадбензойной кислотой в присутствии 4,4-тиобис-(6-трет-бутил-3-метилфенола) в дихлорэтано при нагревании в течение 12 часов приводит к образованию смеси продуктов [6]. При этом наряду с α - и β -эпоксидами (73), (74) образуются диэпоксид (75) и продукт перегруппировки по Байеру-Виллигеру (76) (схема 2.1.9).

Схема 2.1.9.

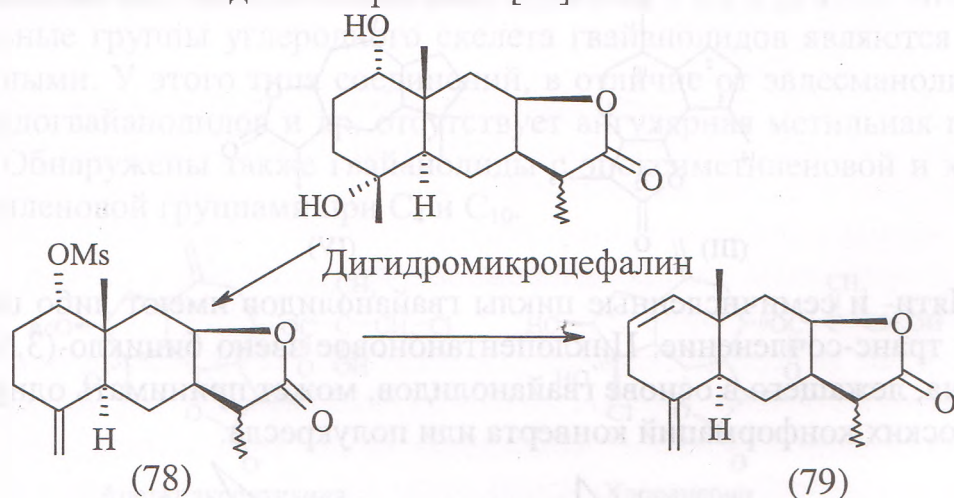


Для алантолактонов описано окисление с применением смеси диоксида селена и трет-бутил-гидропероксида. В результате образуются продукты с аллильной гидроксильной группой в положении C₅ или C₃. Так, при окислении изоалантолактона (77) получены изотелекин (78) и телекин (79) (схема 2.1.10).

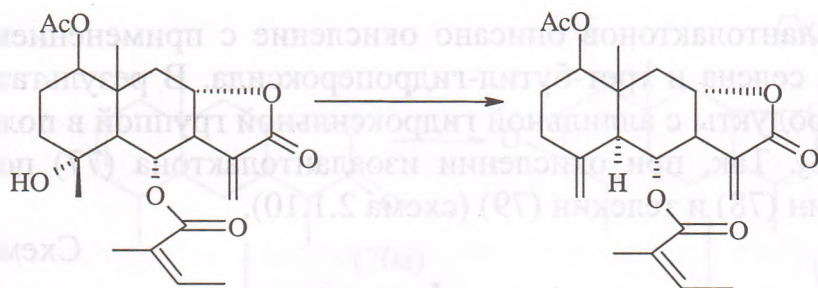
Схема 2.1.10



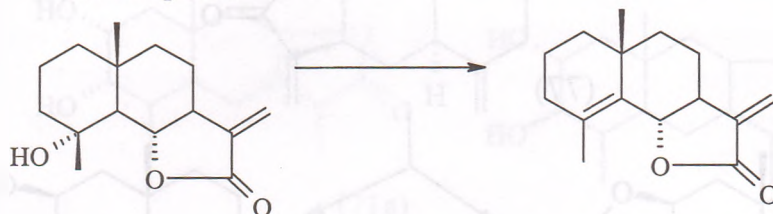
При исследовании строения эвдесманолидов, а также с целью модификации их содержащих оксисложноэфирные и галоидные группы часто используют реакции элеминирования. Для элеминирования вторичных гидроксильных групп предпочтительным методом является метод мезилирования [50].



Третичные гидроксильные группы элеминируются хлористым тионилом [51, 52].



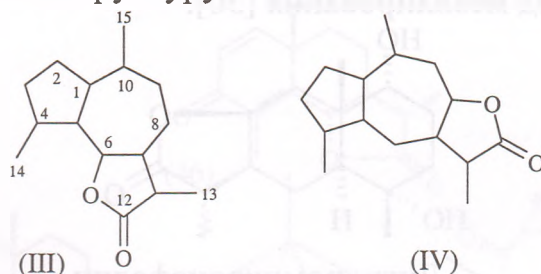
Ацетилхризан



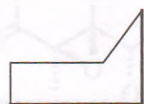
Арбускулин А

2.2. Гвайанолиды и псевдогвайанолиды (амброзанолиды)

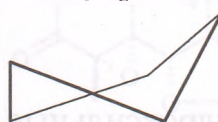
Гвайанолиды - сесквитерпеновые лактоны, углеродный скелет которых представляет собой гвайановое ядро, конденсированное с γ -лактонным циклом у C_6 - C_7 или C_7 - C_8 в транс- или цис-сочленении и имеет структуру III или IV.



Пяти- и семичисленные циклы гвайанолидов имеют либо цис-, либо транс-сочленение. Циклопентановое звено бицикло-(3,5,0)-декана, лежащего в основе гвайанолидов, может принимать одну из неплоских конформаций конверта или полукресла.

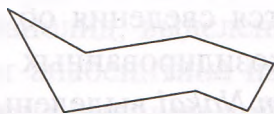


конверт



полукресло

Для циклогептана наиболее устойчивая конформация - форма кресла.

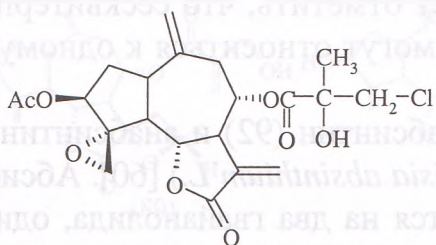


Однако это звено обладает конформационной подвижностью.

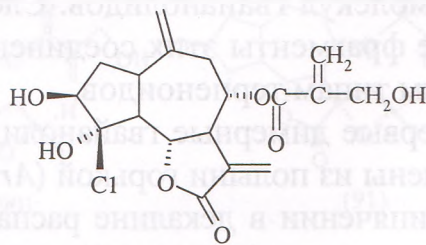
Гвайанолиды встречаются во многих растениях из семейства сложноцветных (*Asteraceae*) и зонтичных (*Apeaceae*). В растениях семейства сложноцветных обычно встречаются гвайанолиды двух типов - цис - и транс-сочлененные бициклические типы. Как следствие ориентации этой бициклической структуры два заместителя при C_1 и C_5 (обычно водородные атомы или гидроксильные группы) расположены либо по одну сторону над или под плоскостью структуры (цис-), либо разные стороны плоскости (транс-).

Транс-конденсированные гвайанолиды выделены только из четырех видов растений: *Gaillardia pulchella* Foug., *Helenium autumnale* L., *Inula britanica* L., *Inula oculus* L.

Следует отметить, что 85% из числа известных гвайанолидов γ -лактонный цикл имеет транс-положение [2, 10, 11, 53, 54]. Три из 15 углеродных атомов молекулы гвайанолидов представлены метильными или оксиметиленовыми группами у C_4 , C_{10} и C_{11} . Все метильные группы углеродного скелета гвайанолидов являются вторичными. У этого типа соединений, в отличие от эвдесманолидов, псевдогвайанолидов и др. отсутствует ангулярная метильная группа. Обнаружены также гвайанолиды с эпоксиметиленовой и хлорметиленовой группами при C_4 и C_{10} .



Ацетат акроптилина

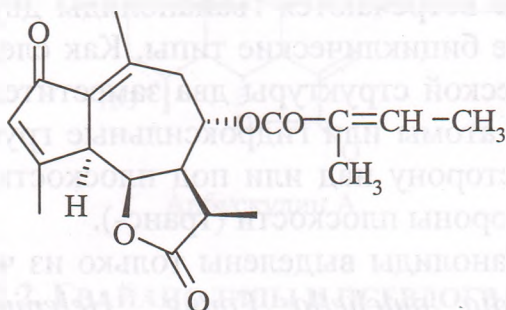


Хлоранерин

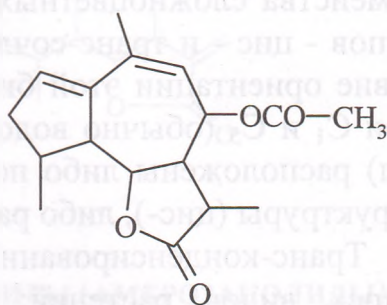
Вообще, гвайанолиды отличаются друг от друга характером функциональных групп, их расположением в молекуле, степенью насыщенности и положением лактонного цикла. Двойные связи

часто образуют сопряженную диеновую, или диеноновую систему в самых разных положениях [56, 57].

В литературе имеются сведения об обнаружении в некоторых видах растений гликозидированных гвайанолидов. Так, из *Crepidiastrum keiskeanum* Nakai выделены крепидиазиды - А, -В, -С, -Д, -Е (80-84), а из *Crepis biennis* L. иксерин-F, (85). Из *Arctium lappa* L. выделены серосодержащие гвайанолиды лаппафены -А и -В (86, 187) [56].



Изобадхизин



Сиверсинин

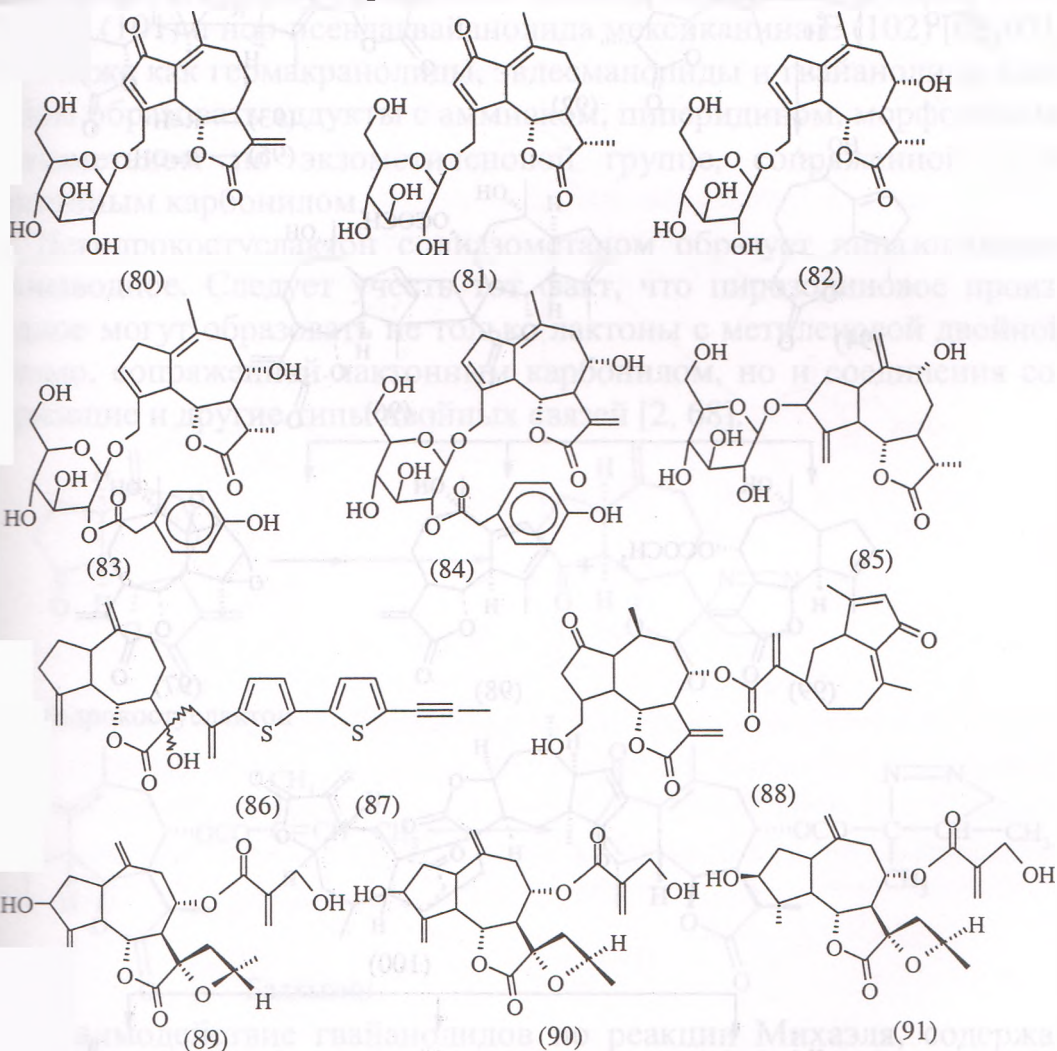
В растениях также найдены гвайанолиды - этерифицированный сесквитерпеновой кислотой (в корнях *Hypochaeris oligocephala* -8-0-изогипоглабрат 1,10-дигидролактуцина (88), оксетансодержащие (в *Centaurea clementei* D.C. - клементин, клементин-В и клементин-С (89-91) [58, 59].

В некоторых растениях синтезируются димерные гвайанолиды, углеродный скелет которых состоит из 30 углеродных атомов. Эти соединения следуют рассматривать как продукт диенового синтеза двух молекул гвайанолидов. Следует отметить, что сесквитерпеноидные фрагменты этих соединений могут относиться к одному или разным типам терпеноидов.

Первые димерные гвайанолиды абсинтин (92) и анабсинтин (93) выделены из полыни горькой (*Artemisia absinthium* L.) [60]. Абсинтин при кипячении в декалине распадается на два гвайанолида, один из которых идентифицирован с артабсином (94). Ревизия структуры последнего показала на ошибочность ранее предложенной структуры. В связи с исправлением структуры артабсина пересмотрели и структуру абсинтина, который рассматривается как природный продукт диеново-

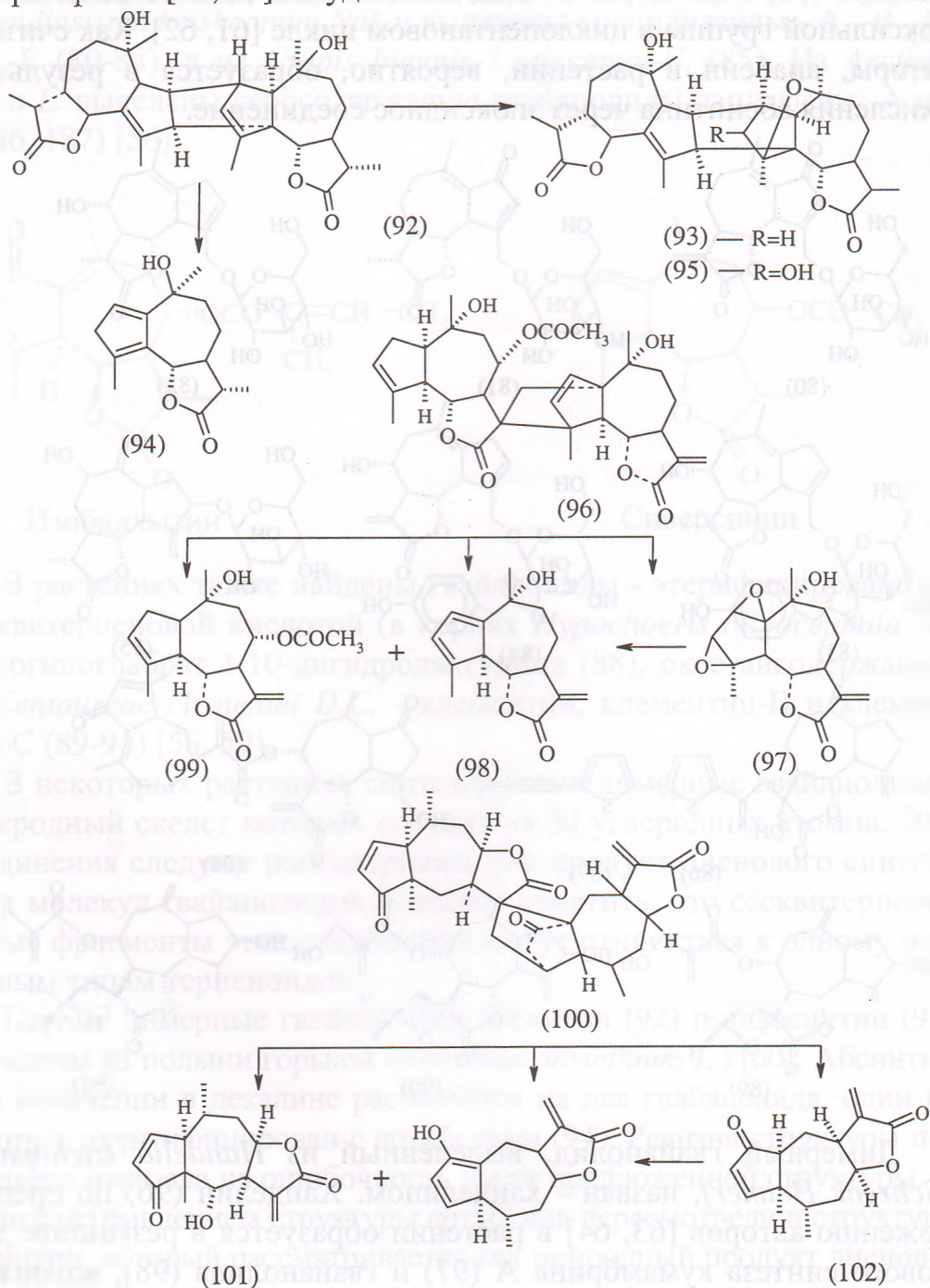
го синтеза двух молекул артабсина [53]. Абсинтин в кислой среде легко превращается в эпокси производное-анабсинтин.

Третий димерный гвайанолид, выделенный из полыни горькой анабсин (95) отличается от анабсинтина наличием вторичной гидроксильной группы в циклопентановом цикле [61, 62]. Как считают авторы, анабсин в растении, вероятно, образуется в результате окисления абсинтина через эпоксидное соединение.



Димерный гвайанолид, выделенный из *Handelia trichophylla* (Schrenk Heimer), назван - ханделином. Ханделин (96) по предположению авторов [63, 64] в растении образуется в результате диенового синтеза кумамбрин А (97) и гвайанолида (98), возможно,

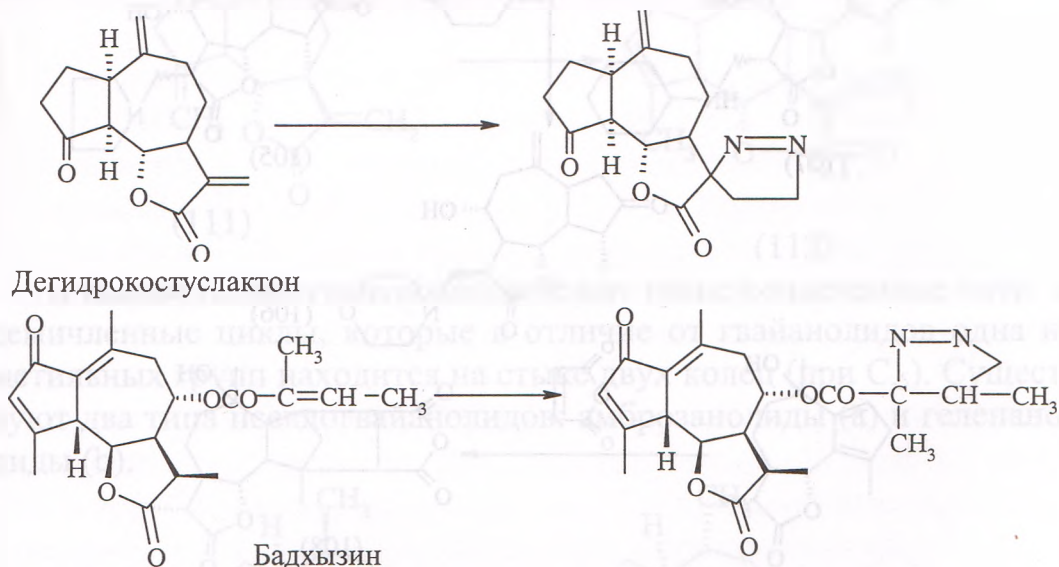
являющимся предшественником хризартемина В (99). Данное предположение подтверждается выделением из указанного растения кумамбина А и хризартемина В. Выделить гвайанолида (98) авторам работ [63, 64] не удалось.



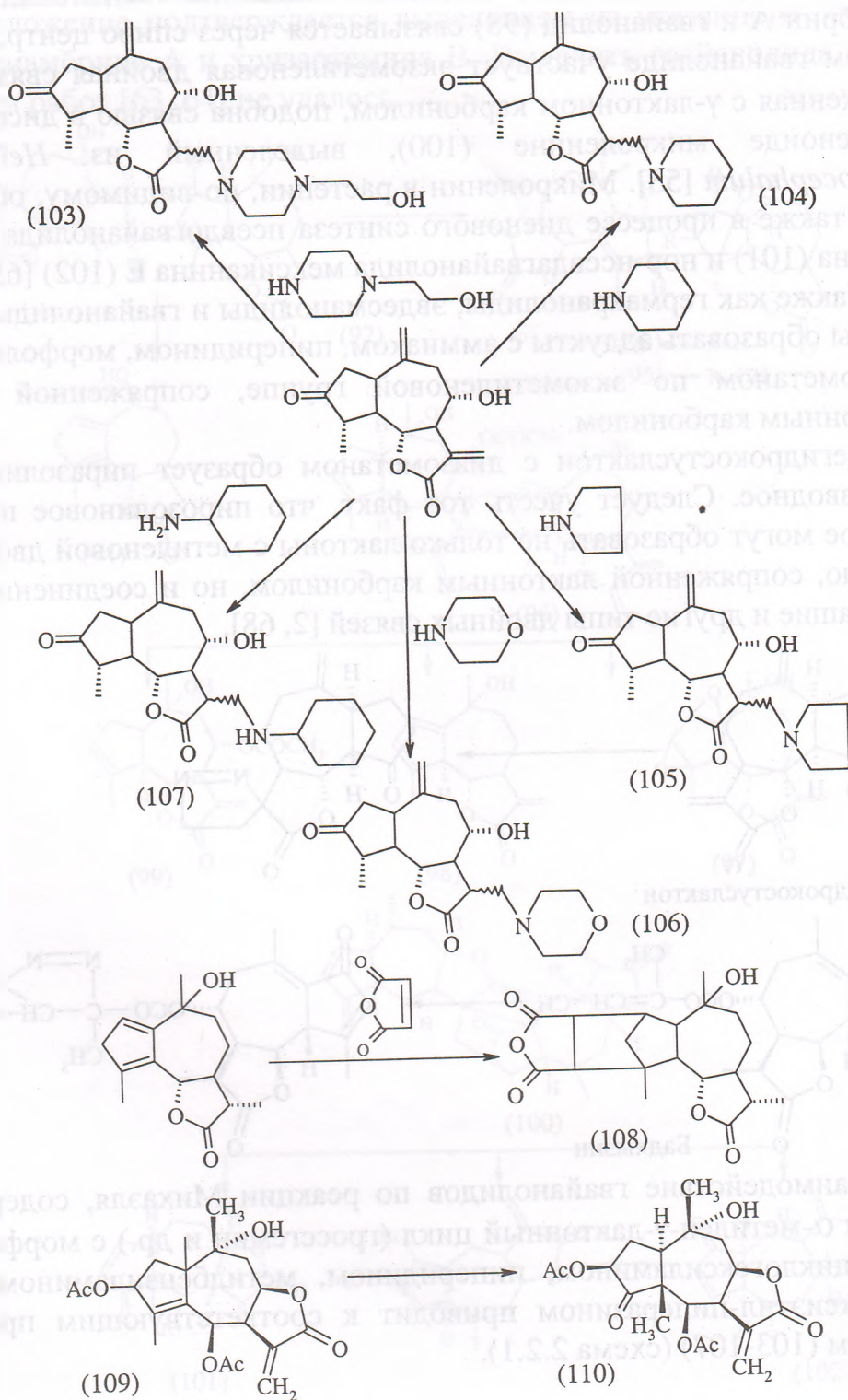
При образовании дигвайанолида ханделина гвайанолиды кумамбрин А и гвайанолид (98) связывается через спиро центр, т.е. в одном гвайанолиде участвует экзометиленовая двойная связь, сопряженная с γ -лактонным карбонилем, подобна связи в дисесквигтерпеноиде микроленине (100), выделенный из *Helenium microcephalum* [53]. Микроленин в растении, по-видимому, образуется также в процессе диенового синтеза псевдогвайанолида геленалина (101) и нор-псевдагвайанолида мексиканина Е (102) [65-67].

Также как гермакранолиды, эвдесманолиды и гвайанолиды способны образовать аддукты с аммиаком, пиперидином, морфолином, diaзометаном по экзометиленовой группе, сопряженной с γ -лактонным карбонилем.

Дегидрокостуслактон с diaзометаном образует пиразолиновое производное. Следует учесть тот факт, что пиразолиновое производное могут образовать не только лактоны с метиленовой двойной связью, сопряженной лактонным карбонилем, но и соединения содержащие и другие типы двойных связей [2, 68].



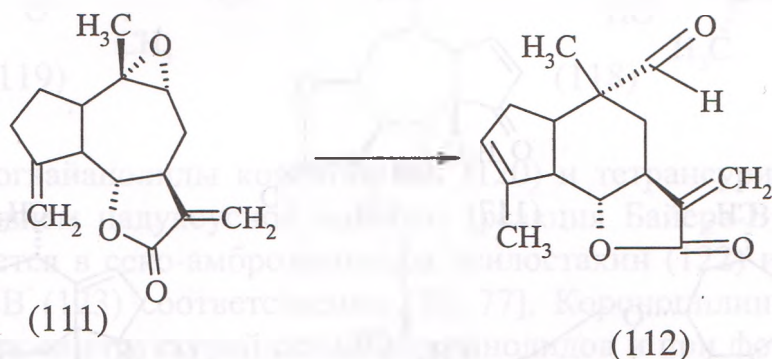
Взаимодействие гвайанолидов по реакции Михаэля, содержащихся α -метилен- γ -лактонный цикл (гроссгемин и др.) с морфолином, циклогексиламином, пиперидином, метилбензиламином, 2-гидроксиэтил-пиперазином приводит к соответствующим производным (103-107) (схема 2.2.1).



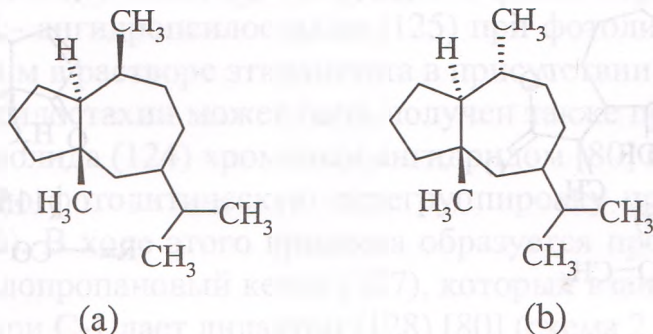
Гвайанолиды, содержащие эндоциклическую диеновую систему в пятичленном цикле конденсируясь с малеиновым ангидридом образуют аддукт (108) Дильса-Альдера [6].

Одним из интересных особенностей сесквитерпеновых лактонов вообще, для гвайанолидов в частности является необычайная легкость перегруппировок, механизм которых до недавнего времени или почти не изучался или считался невероятным. Именно эти свойства делают их изучение трудным и одновременно интересным. Так, при окислении гвайанолида (109) м-хлорнадбензойной кислотой образуется псевдогвайанолид (110) с выходом 25% [69].

Перегруппировка 9,10- α -эпоксизермантина (111) катализируемую кислотой Льюиса сопровождается миграцией алкила от C₈ к C₁₀ с соответствующим сужением семичленного кольца и образованием соединения с альдегидной группой (112).



В основе псевдогвайанолидов лежит транс-сочлененные пяти- и семичленные циклы, которые в отличие от гвайанолидов одна из метильных групп находится на стыке двух колец (при C₅). Существуют два типа псевдогвайанолидов: амброзанолиды (а) и геленанолиды (б).



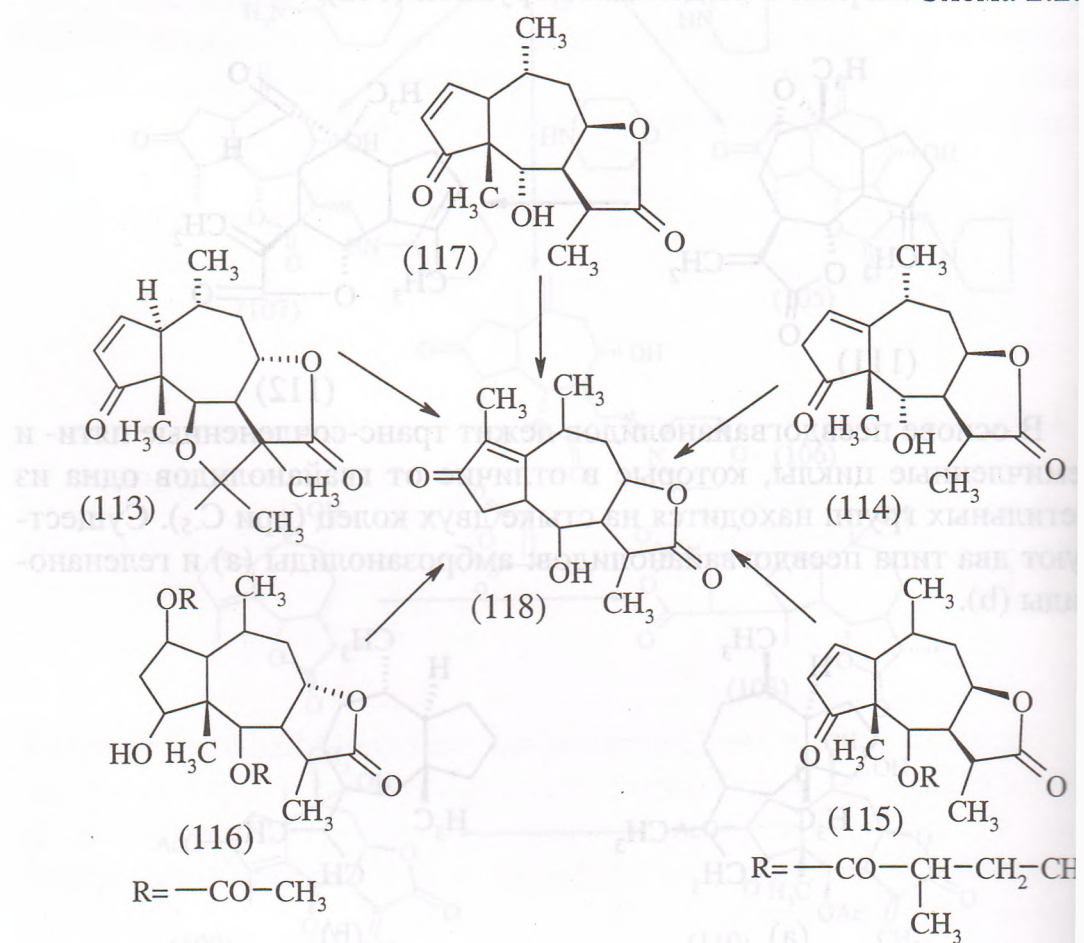
Углеродный скелет амброзанолидов содержит β -ориентированную метильную группу при C_{10} , в то время как в геленанолидах метильная группа при C_{10} α -ориентирована.

В амброзанолидах, которые обычно встречаются в подтрибе *Ambrosiinae* и в роде *Parthenium* лактонный цикл находится при C_6-C_7 , а в геленанолидах, как правило, встречающихся в трибе *Heleniae* лактонный цикл всегда находится при C_7-C_8 .

В настоящее время известны более 160 псевдогвайаноллидов [254, 70-73].

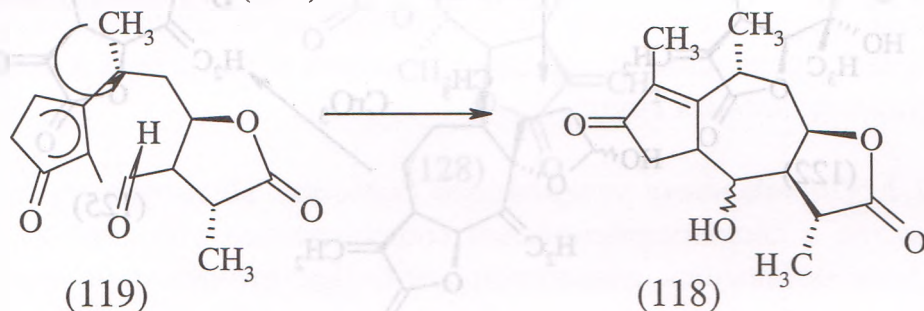
Также как для гвайанолидов и др. скелетных типов для псевдогвайанолидов характерны те же реакции: дегидратация, окисление, эпимеризация, элиминирование и легкость внутримолекулярных перегруппировок даже в самых мягких условиях.

Схема 2.2.



Псевдогвайанолиды Тенулин (113), дигидромексиканин А (114), ангидротетрагидроарнифолин (115), дигидробританин (116), дигидрогеленалин (117) при обработке щелочами в растворе метанола в результате перегруппировок превращается в дигидронеогеленалин (118) [60, 65, 74, 75] (см. схему 2.2.2).

Механизм реакции таков, что под действием основания в этих соединениях семичленное кольцо раскрывается и дает резонансно-стабилизированный карбанион (119), который при альдолье после вращения пятичленного кольца вновь перегруппировывается в дигидронеогеленалин (118).

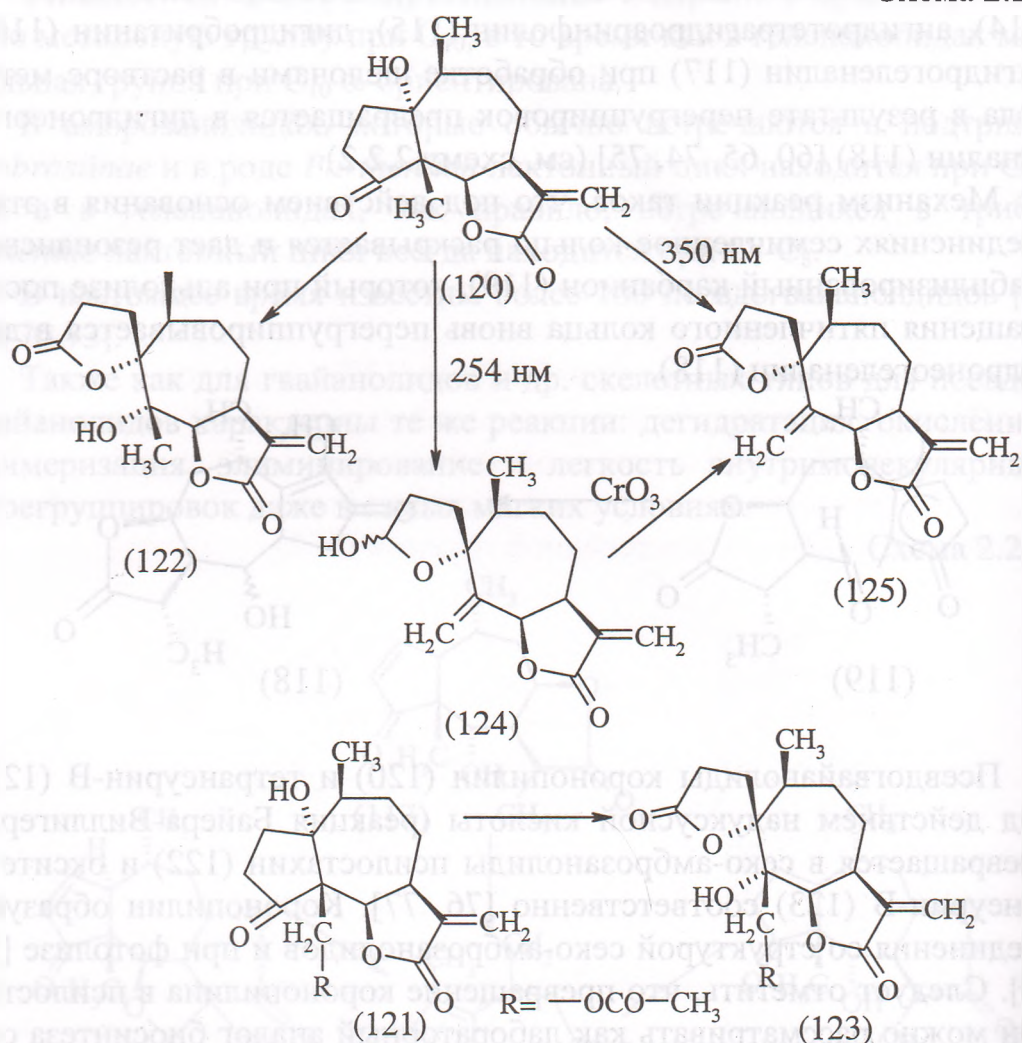


Псевдогвайанолиды коронопилин (120) и тетранеурин-В (121) под действием надуксусной кислоты (реакция Байера-Виллигера) превращается в секо-амброзанолиды псилостахин (122) и окситетранеурин-В (123) соответственно [76, 77]. Коронопилин образует соединения со структурой секо-амброзанолидов и при фотолизе [5, 78]. Следует отметить, что превращение коронопилина в псилостахин можно рассматривать как лабораторный аналог биосинтеза секо-амброзанолидов.

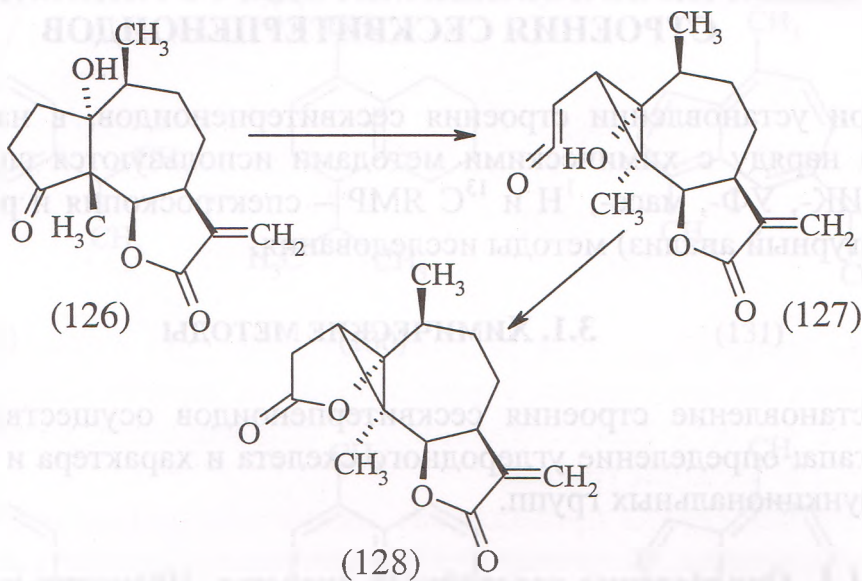
Из продуктов фотолиза коронопилина секо-амброзанолид (124) образуется при облучении при 254 нм в бензоле атмосфере азота [79], а другой - ангидропсилостахин (125) при фотолизе коронопилина при 350 нм в растворе этилацетата в присутствии кислорода.

Ангидропсилостахин может быть получен также при окислении секо-амброзанолида (124) хромовым ангидридом [80] (схема 2.2.3).

Интересную фотолитическую перегруппировку претерпевает и партенин (126). В ходе этого процесса образуется промежуточный продукт - циклопропановый кетон (127), который взаимодействуя с ОН-группой при С-1 дает дилактон (128) [80] (схема 2.2.4).



Так как запасы природных растительных ресурсов, в основном не всегда удовлетворяют потребность в сырье для получения необходимого количества ценными фармакологическими свойствами сесквитерпеновых лактонов велик интерес исследователей к синтезу этой группы природных соединений. К настоящему времени осуществлен синтез сесквитерпеновых лактонов, таких как сантонин, костунолид, дигидрокостунолид, эстафиатин, кампрессинолид, тубериферины, амброзин, дамсин, геленалин, конфертин, партенин [31, 66, 78, 81-96, 107-109] и другие [97, 98].



ГЛАВА III. ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ УСТАНОВЛЕНИЯ СТРОЕНИЯ СЕСКВИТЕРПЕНОИДОВ

При установлении строения сесквитерпеноидов, в настоящее время наряду с химическими методами используются спектральные (ИК-, УФ-, масс-, ^1H и ^{13}C ЯМР – спектроскопия и рентгено-структурный анализ) методы исследования.

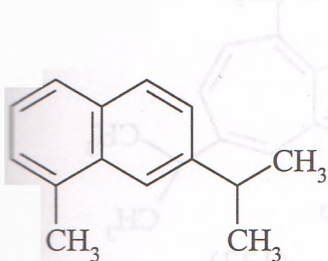
3.1. ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Установление строения сесквитерпеноидов осуществляется в два этапа: определение углеродного скелета и характера и положения функциональных групп.

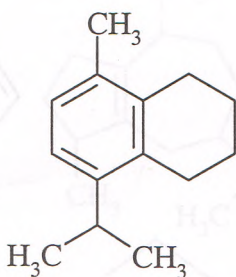
3.1.1. Определение углеродного скелета. Несмотря на давнее знакомство с сесквитерпеновыми соединениями строение их долгое время оставалось невыясненными. Достаточно отметить, что структура сантонина - первого представителя обсуждаемой группы природных соединений, выделенный еще 1830 году до 1922 года, оставалось не ясной, хотя его исследованию было посвящено более 40 научных статей, известных химиков того времени [5, 33]. Применяемые в то время методы деструктивного расщепления не приводили к желаемым результатам.

Большой вклад в изучение структуры сесквитерпеноидов внес Ружичка, впервые, в 1922 году предложивший метод дегидрирования для установления углеродного скелета. Метод дегидрирования в сочетании с деструктивным расщеплением позволил за сравнительно небольшой срок установить структуры бисаболена, кадинена, эвдесмола, гвайола, сантонина и др [2].

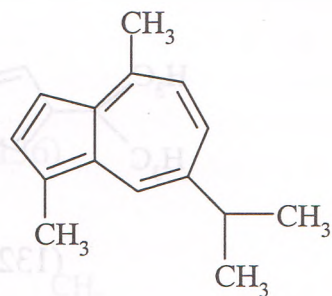
Дегидрирование, которое протекает в жестких условиях (при 180-200°C в присутствии серы и при 250-360°C в присутствии селена или палладия) обычно приводит к соответствующим ароматическим углеводородам. Например, при дегидрировании эвдесмола получен углеводород названный эвдалином (129); кадинена, каламена и цингиберена – кадалин (130), а гвайола-S - гвайазулен (131).



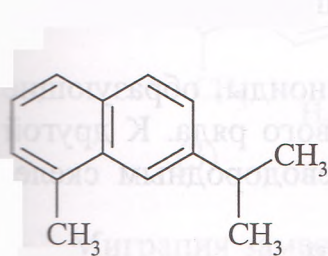
(129)



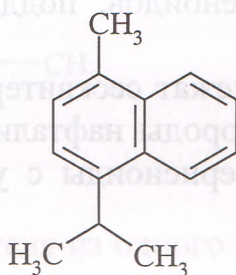
(130)



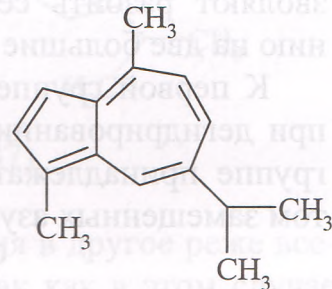
(131)



(129)

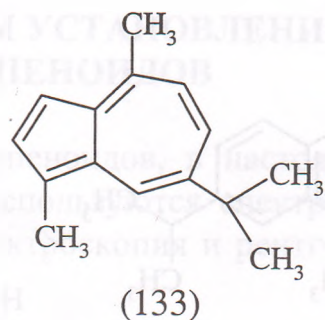
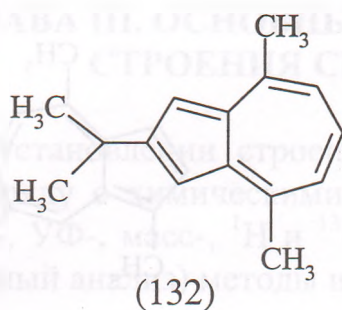


(130)



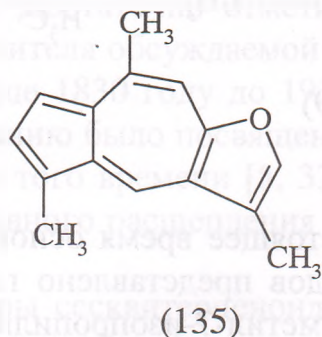
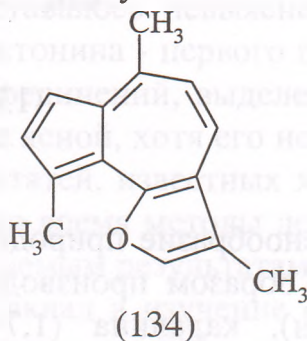
(131)

В настоящее время основное разнообразие природных сескви-терпеноидов представлено главным образом производными эвдалина (4-метил-7-изопропилнафталин), кадалина (1,7-диметил-4-изопропилнафталин) и S-гвайазулена (4,10-диметил-7-изопропилазулен). Кроме того доказано существование производных ветивазулена (132), хамазулена (133). Известны также фураазулены-артемазулен (134) и линдеразулен (135), иногда образуемые гвайанолидами в процессе дегидрирования в результате восстановления карбонильной группы лактонного цикла и образования простой эфирной связи.

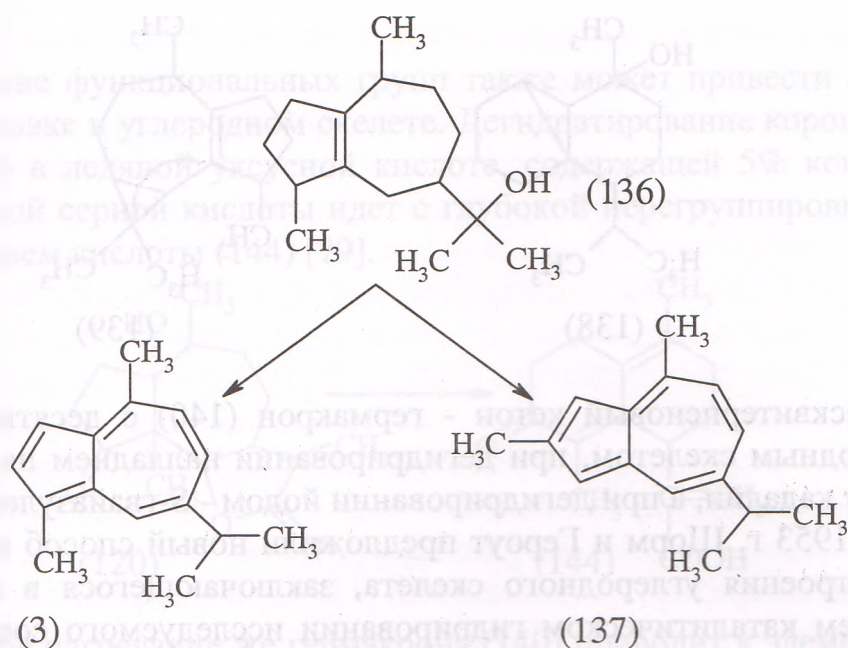


При применении этой реакции оказалось, что структуры образующихся ароматических углеводородов не многочисленны и позволяют разбить сесквитерпеноидов, поддающиеся дегидрированию на две большие группы.

К первой группе принадлежат сесквитерпеноиды, образующие при дегидрировании углеводороды нафталинового ряда. К другой группе принадлежат сесквитерпеноиды с углеводородным скелетом замещенных азуленов.



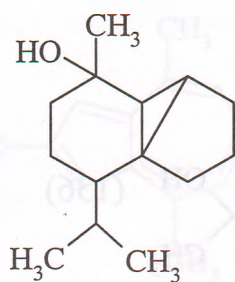
Хотя реакция дегидрирования помогла установить строение многих сесквитерпеновых соединений, высокая температура, которая требуется для проведения этой реакции, часто вызывает изомеризацию дегидрируемого соединения. Последнее обстоятельство может привести к неправильному выводу относительно строения углеродного скелета исследуемого соединения. Характерным примером может служить дегидрирование гвайола (136) серой, приводящему к S-гвайазулену (131). Дегидрирование же его селеном, требующее более высокой температуры приводит к Se-гвайазулену (137), вследствие миграции метильной группы из положения «4» в положение «3» [99, 100].



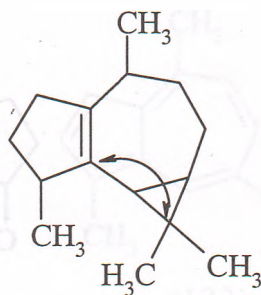
Миграция заместителя из одного положения в другое реже всего наблюдается при дегидрировании серой, так как в этом случае оно идет при более низкой температуре, чем в случае применения других катализаторов (Se, Pd, Ni, Pt). При повышении температуры дегидрирования изомеризация происходит даже при применении серы, как катализатора. Кроме высокой температуры, имеет значение также и продолжительность дегидрирования. При долгом дегидрировании менее стабильная азуленовая структура может изомеризоваться в нафталиновое.

Например, дегидрирование ледола при 300°C 38 часов дает кадалин (130) и небольшое количество гвайазулена (131). На основании этих данных ледолу была предложена ошибочная структура (138).

Дегидрирование же в более мягких условиях ледол образует только гвайазулен, что дало основание к пересмотру структуры (138) и предложить новую структуру (139) [100].



(138)

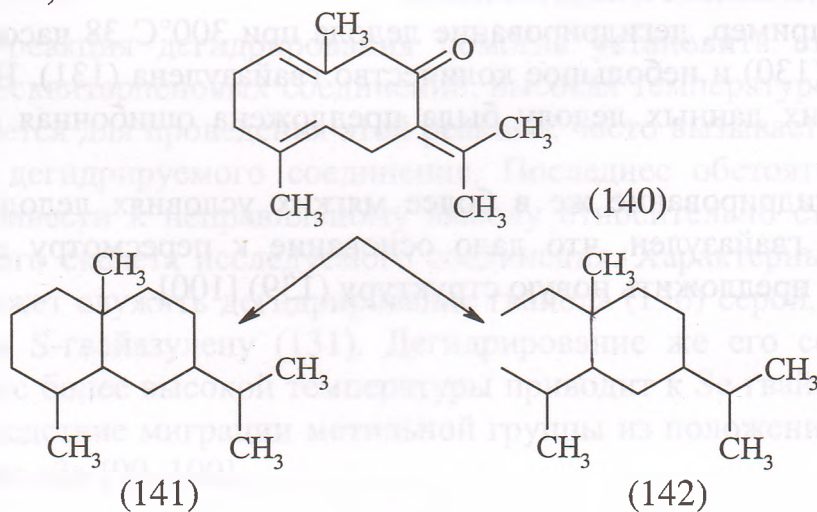


(139)

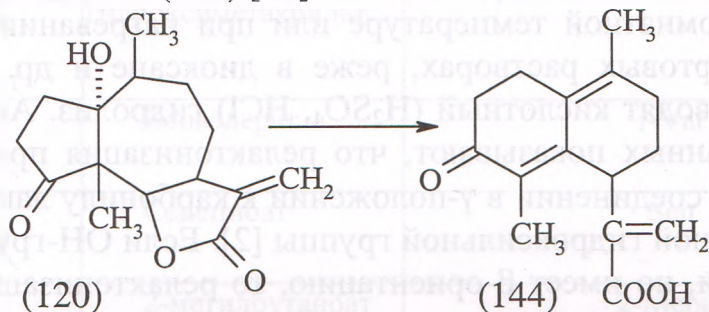
Сесквитерпеновый кетон - гермакрон (140) с десятичленным углеродным скелетом, при дегидрировании палладием на угле образует кадалин, а при дегидрировании йодом - S-гвайазулен [60].

В 1953 г. Щорм и Героут предложили новый способ определения строения углеродного скелета, заключающегося в исчерпывающем каталитическом гидрировании исследуемого соединения, предварительно переводив их в соответствующие углеводороды в мягких, исключающих глубокую изомеризацию условиях [101]. Метод исчерпывающего гидрирования широко применялся при установлении строения ряда сесквитерпеноидов [102-105].

Однако, как показывают литературные данные [60], перегруппировка в углеродном скелете некоторых сесквитерпеноидов происходит при простейшем исчерпывающем гидрировании даже без удаления функциональных групп. Так, исчерпывающее гидрирование гермакрона (140) приводит к углеводородам селинану (141) и элеману (142).

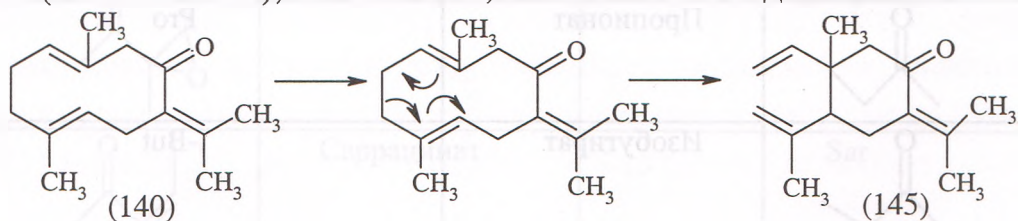


Удаление функциональных групп также может привести к перегруппировке в углеродном скелете. Дегидратирование коронопиллина (120) в ледяной уксусной кислоте, содержащей 5% концентрированной серной кислоты идет с глубокой перегруппировкой и образованием кислоты (144) [79].



Простое нагревание же гермакрона (140) приводит к элеменону (145) [102]. Подобная перегруппировка обусловлена расположением двойных связей в молекуле гермакрона, способствующей именно этой реакции.

Таким образом, химические методы, применяемые при определении углеродного скелета может привести к ошибочным результатам. Примечателен тот факт, что как было выше отмечено, из сесквитерпеноида гермакрона или его производных можно получить производные четырех разных сесквитерпеновых типов: эвдесмановый (селинановый), элемановый, гвайановый и кадинановый.



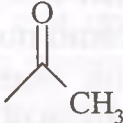
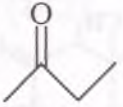
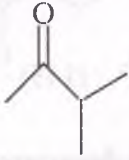
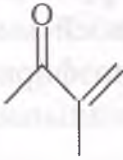
3.1.2. Установление характера и положения функциональных групп. Многие сесквитерпеновые лактоны в своей молекуле содержат различные функциональные группы: сложноэфирная (см. таблицу 3.1.2.1), гидроксильная, эпоксидная, карбонильная, перекисная и др.

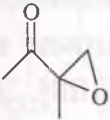
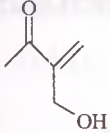
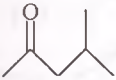
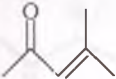
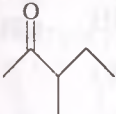
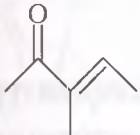
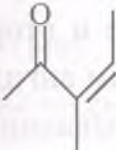
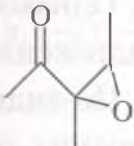
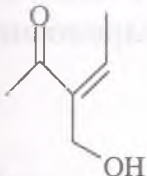
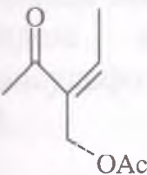
Для химического доказательства присутствия, характера и по-

ложения сложноэфирной группы в молекуле применяют реакцию омыления. При омылении не редко происходит релактонизация, дегидратация, образование простой эфирной связи, перегруппировка и др. Поэтому это реакция одна из трудных и условия ее проведения для каждого сесквитерпенового лактона специфичны. Омыление осуществляют при помощи K_2CO_3 , $Ba(OH)_2$, KOH , $NaOH$ и др. при комнатной температуре или при нагревании водных или водно-спиртовых растворах, реже в диоксане и др. Кроме того, также проводят кислотный (H_2SO_4 , HCl) гидролиз. Анализ литературных данных показывают, что релактонизация происходит при наличии в соединении в γ -положении к карбонилу лактона α -ориентированной гидроксильной группы [2]. Если OH -группа в том же положении, но имеет β -ориентацию, то релактонизация не наблюдается. Например, салонитенолид (146) при омылении превращается в артемизифолин (147) [106]. Релактонизация также происходит при омылении элефантипина (148) и др. [42].

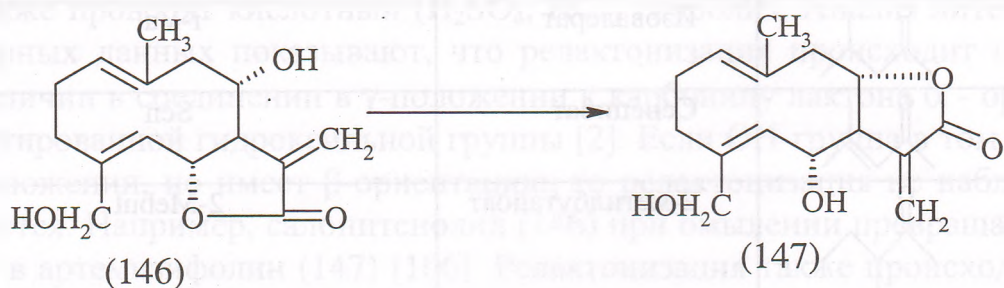
Таблица 3.1.2.1

Общие сложноэфирные группы сесквитерпеновых лактонов

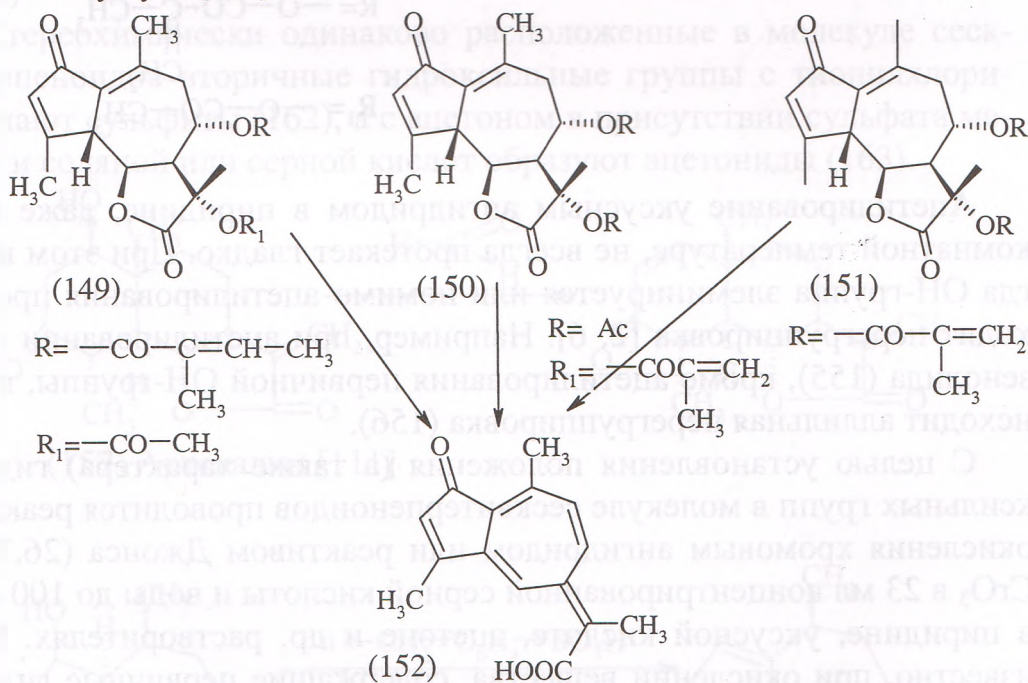
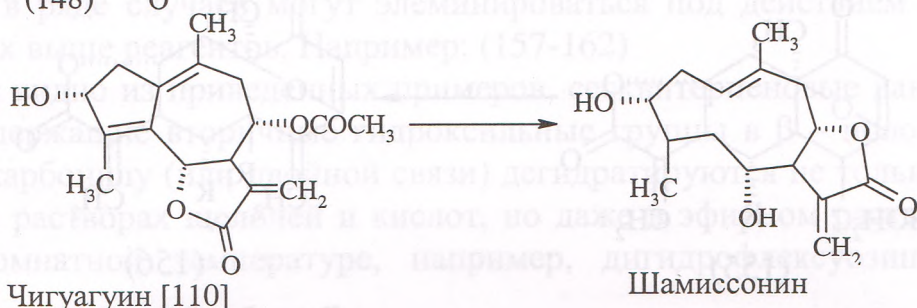
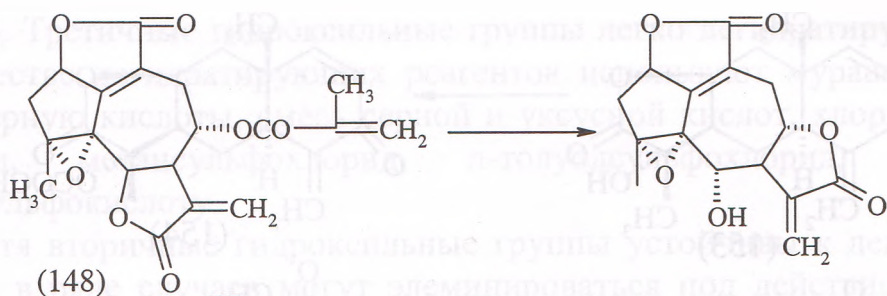
Структурная формула	Название	Сокращения, принятые в литературе
	Ацетат	Ac
	Пропионат	Pro
	Изобутират	i-But
	Метакрилат	Mac

1	2	3
	Эпоксиметакрилат	Ерохумас
	4- гидроксиметакрилат	Мас-4-ОН
	Изовалерат	i-Val
	Сенециоат	Sen
	2-метилбутаноат	2-Mebut
	Тиглат	Tig
	Ангелат	Ang
	Эпоксиангелат	Ерохуанг
	Саррацинат	Sar
	Ацетилсаррацинат	Sarac

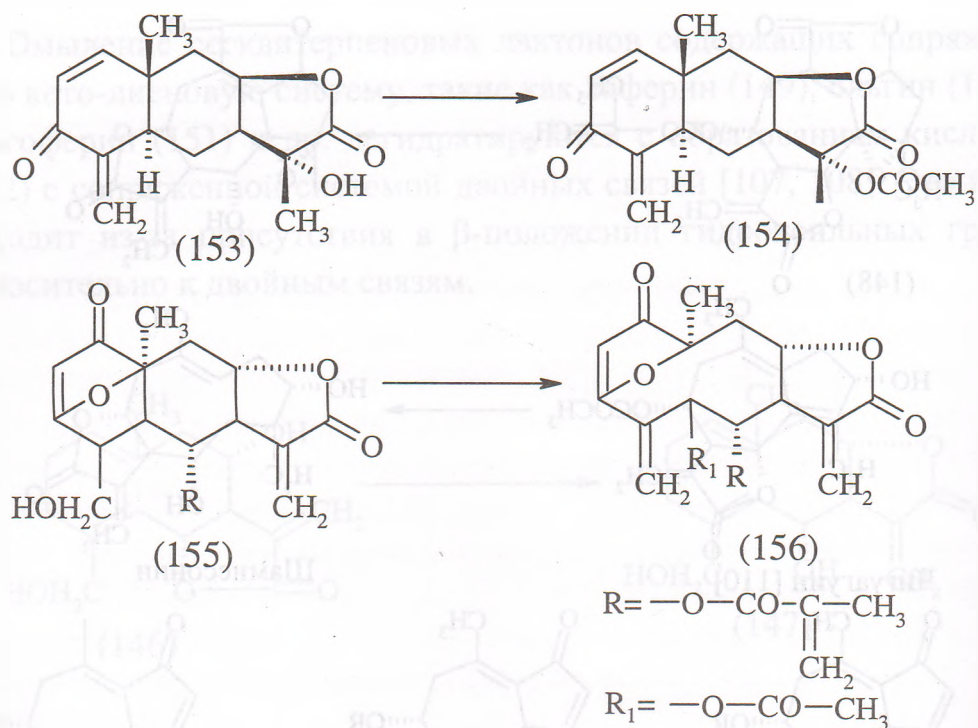
Омыление сесквитерпеновых лактонов содержащих сопряженную кето-диеновую систему, такие как лаферин (149), ольгин (150), ольгоферин (151) и др. дегидратируются с образованием кислоты (152) с сопряженной системой двойных связей [107, 108]. Это происходит из-за присутствия в β -положении гидроксильных групп относительно к двойным связям.



Присутствие гидроксильной группы в молекуле сесквитерпеновых лактонов и ее характер устанавливают путем ацетилирования, окисления и дегидратации. Известно, что первичные и вторичные гидроксильные группы легко ацетируются уксусным ангидридом в пиридине при комнатной температуре или при нагревании, а третичные - в этих условиях обычно не ацетируются. Однако, некоторые сесквитерпеновые лактоны с третичными гидроксильными группами в указанных условиях ацетируются. По-видимому, этому способствует α -положения третичной ОН-группы относительно карбонилу γ -лактонного цикла. Например, фаринозин (153) [109].



Иногда взаимодействия третичной OH-группы с уксусным ангидридом в присутствии серной кислоты (или п-толуолсульфокислоты) также приводит к ацетилпроизводным (154) [109].



Ацетилирование уксусным ангидридом в пиридине, даже при комнатной температуре, не всегда протекает гладко. При этом иногда ОН-группа элиминируется или помимо ацетилирования происходит перегруппировка [2, 6]. Например, при ацетилировании генолида (155), кроме ацетилирования первичной ОН-группы, происходит аллильная перегруппировка (156).

С целью установления положения (а также характера) гидроксильных групп в молекуле сесквитерпеноидов проводится реакция окисления хромовым ангидридом или реактивом Джонса (26,72). CrO_3 в 23 мл концентрированной серной кислоты и воды до 100 мл в пиридине, уксусной кислоте, ацетоне и др. растворителях. Известно, при окислении вещества, содержащие первичные гидроксильные группы, образуются производные с альдегидной или кетоксильной группой, а окисление же соединения, содержащие вторичные гидроксильные группы приводят к производным с кетонной группой. Третичные гидроксильные группы не окисляются.

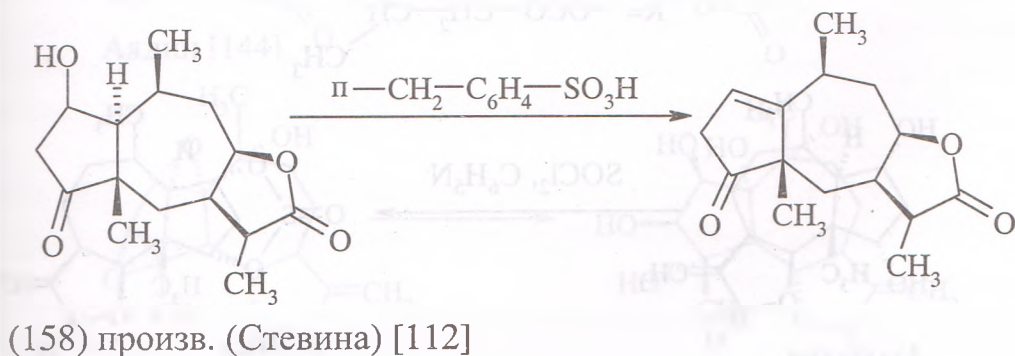
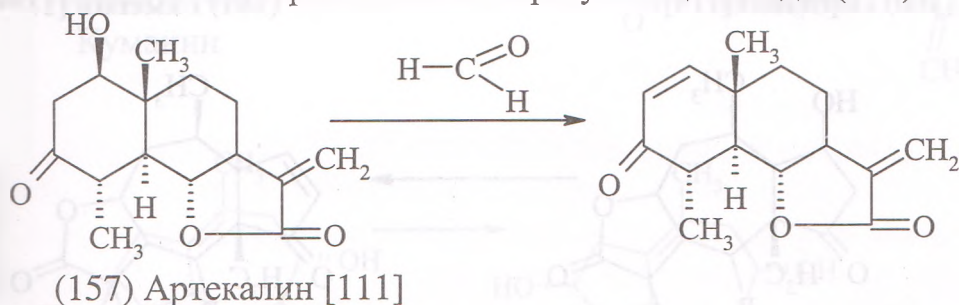
Для установления положения гидроксильных групп часто используется реакция дегидратации (элиминирование гидроксильных

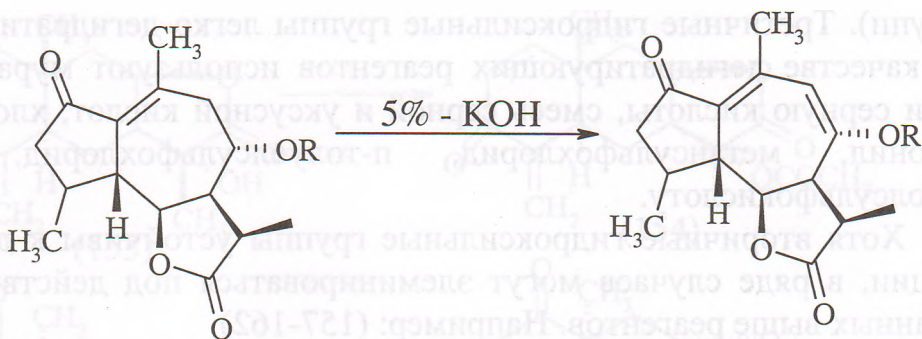
групп). Третичные гидроксильные группы легко дегидратируются. В качестве дегидратирующих реагентов используют муравьиную или серную кислоты, смесь серной и уксусной кислот, хлористый тионил, метансульфохлорид, п-толуолсульфохлорид, п-толуолсульфокислоту.

Хотя вторичные гидроксильные группы устойчивы к дегидратации, в ряде случаев могут элиминироваться под действием названных выше реагентов. Например: (157-162)

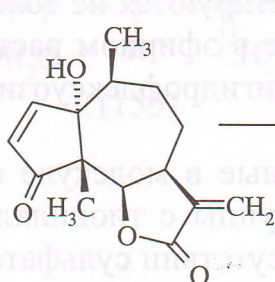
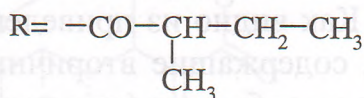
Как видно из приведенных примеров, сесквитерпеновые лактоны, содержащие вторичные гидроксильные группы в β – положении к карбонилу (или двойной связи) дегидратируются не только в слабых растворах щелочей и кислот, но даже в эфирном растворе при комнатной температуре, например, дигидрофлексуозин В (161a)

Сtereoхимически одинаково расположенные в молекуле сесквитерпеноидов вторичные гидроксильные группы с тионилхлоридом дают сульфиты (162), а с ацетоном в присутствии сульфата меди или соляной или серной кислот образуют ацетониды (163).

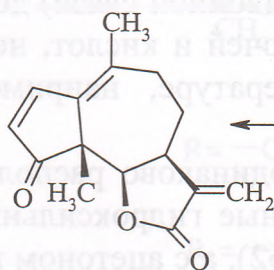




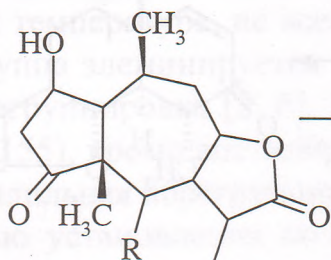
(159) Тетрагидробадхизин [44]



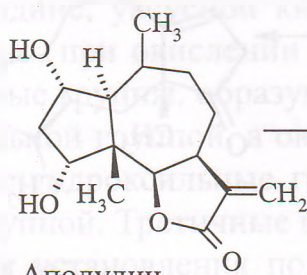
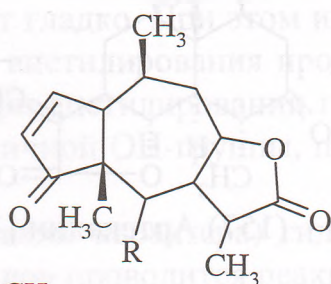
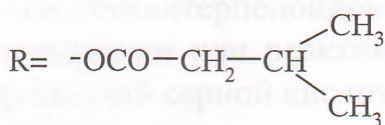
(160) Партенин [113]



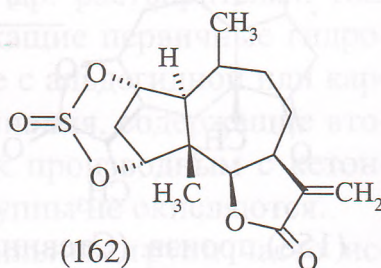
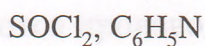
(161) Гименин [113]



(161a)

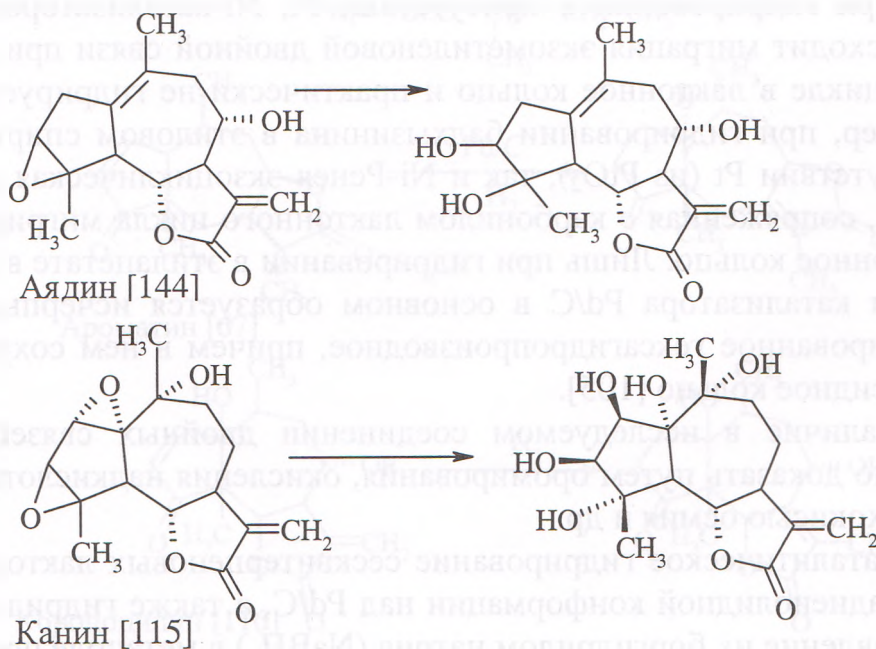
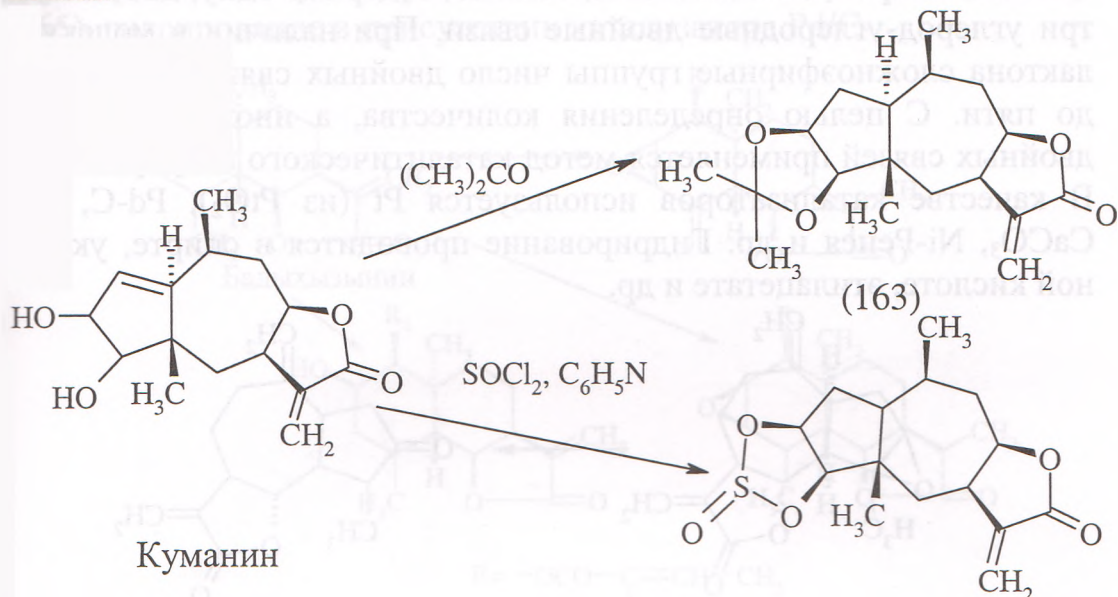


Аполудин



(162)

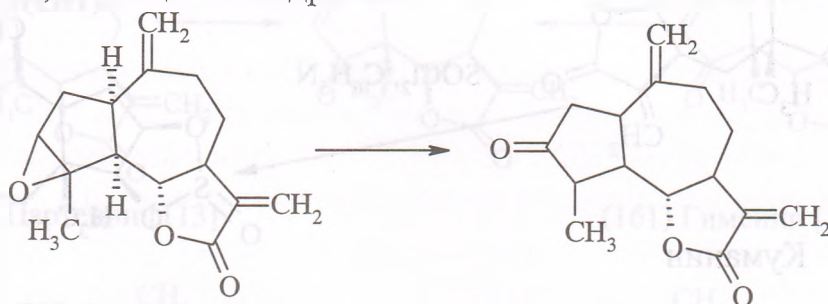
Присутствие эпоксидной группы в молекуле исследуемого соединения можно подтвердить обработкой растворами хлорной кислоты или смесью серной и уксусной кислот, или соляной кислотой, либо гидратом окиси натрия. При этом происходит раскрытие эпоксидного цикла с образованием гидроксилсодержащих соединений.



Эпоксидная группа также раскрывается при каталитическом гидрировании, образуя гидроксилсодержащие производные [105].

Под действием трехфтористого бора эпоксины изомеризуются до кетонов, а при нахождении рядом с лактонным циклом, раскрываясь образуют гидроксильную группу и двойную связь или циклизуются.

Сесквитерпеновые лактоны, обычно, содержат одну, две иногда три углерод-углеродные двойные связи. При наличии в молекуле лактона сложноэфирные группы число двойных связей возрастает до пяти. С целью определения количества, а иногда характера двойных связей применяется метод каталитического гидрирования. В качестве катализаторов используется Pt (из PtO_2), Pd-C, Pd- $CaCO_3$, Ni-Ренея и др. Гидрирование проводится в спирте, уксусной кислоте, этилацетате и др.



Эстафиатин

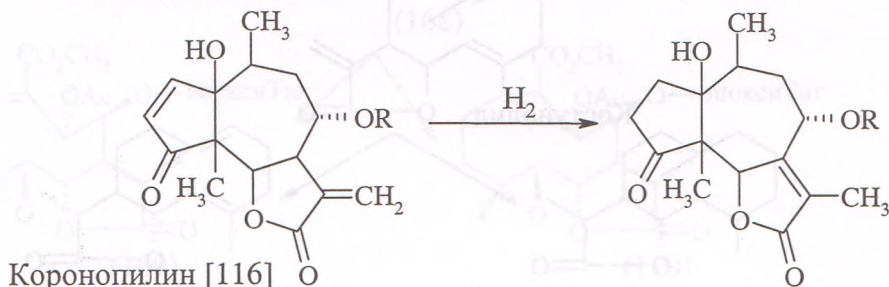
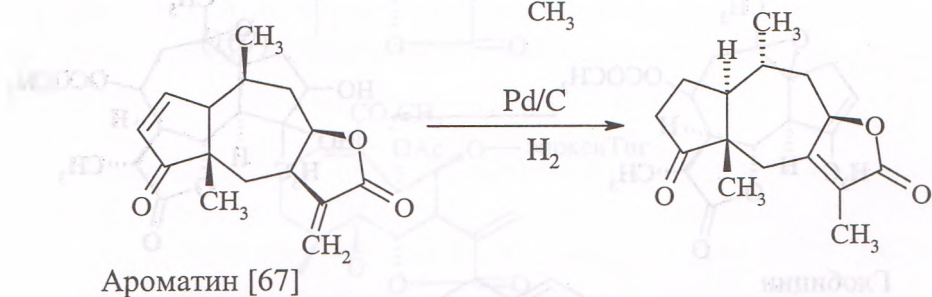
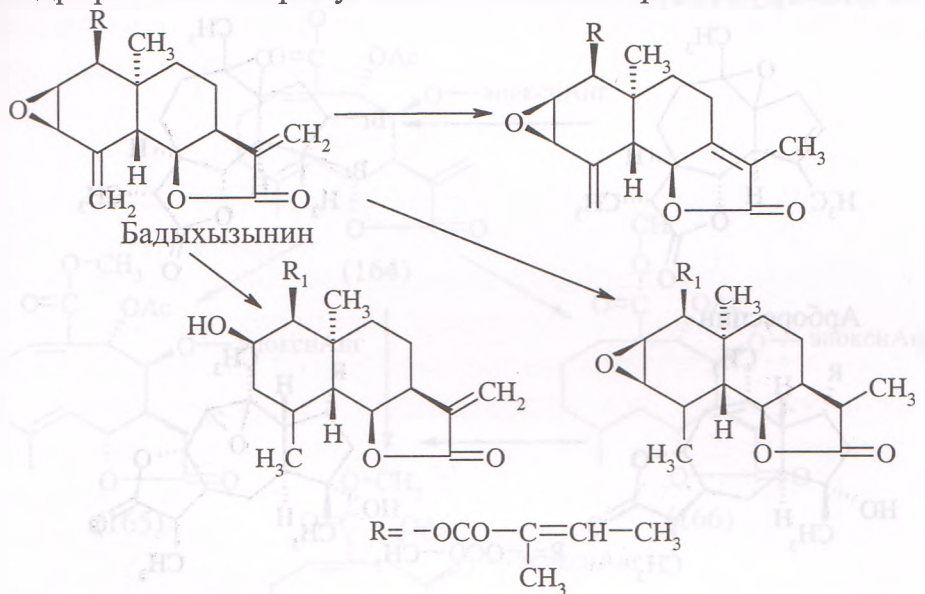
При гидрировании в присутствии Pt, Ni-катализаторов, часто происходит миграция экзометиленовой двойной связи при лактонном цикле в лактонное кольцо и практически не гидрируется. Например, при гидрировании бадхызинина в этиловом спирте как в присутствии Pt (из PtO_2), так и Ni-Ренея экзоциклическая двойная связь, сопряженная с карбонил лактонного цикла мигрирует в лактонное кольцо. Лишь при гидрировании в этилацетате в присутствии катализатора Pd/C в основном образуется исчерпывающее гидрированное гексагидропроизводное, причем в нем сохраняется эпоксидное кольцо [105].

Наличие в исследуемом соединении двойных связей также можно доказать путем бромирования, окисления надкислотами, четырехокисью осмия и др.

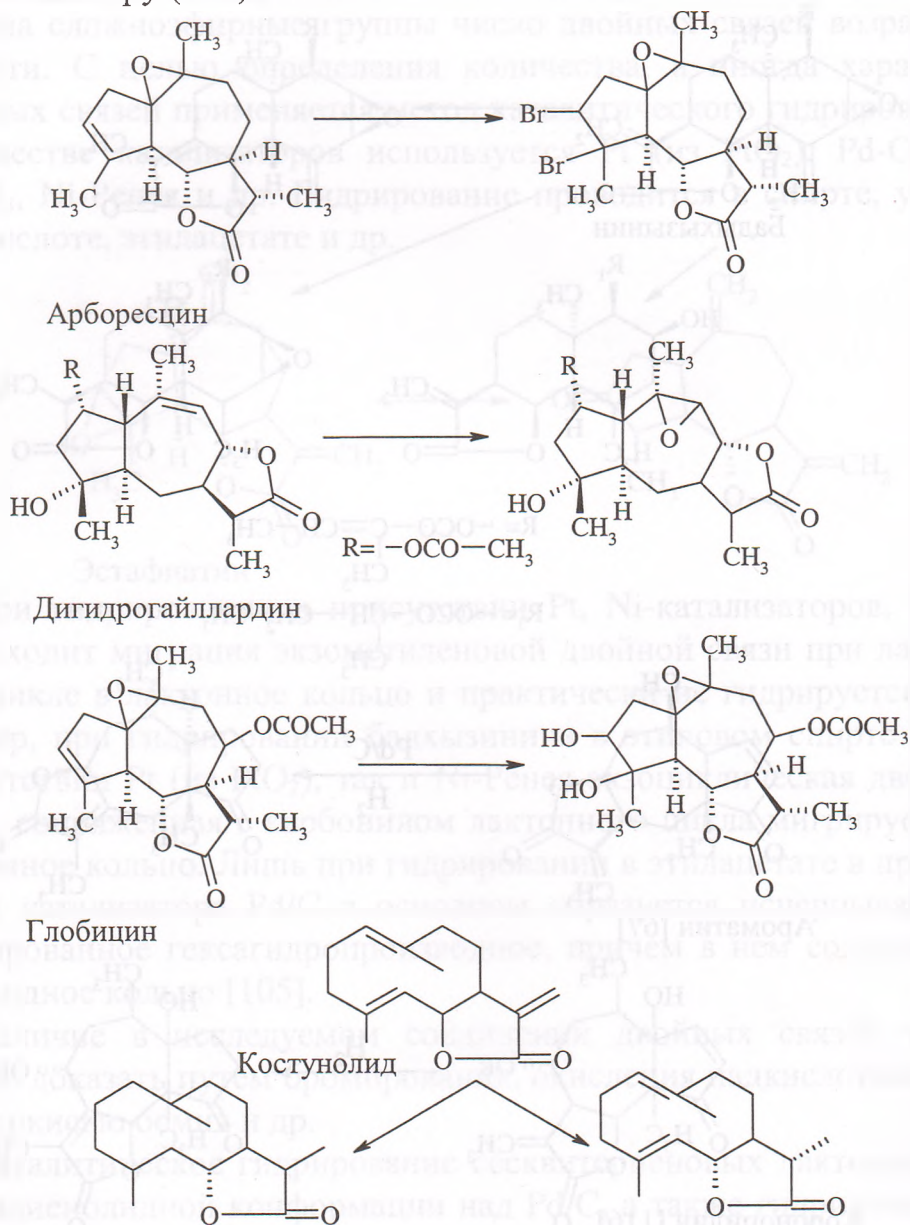
Каталитическое гидрирование сесквитерпеновых лактонов гермакрадиенолидной конформации над Pd/C, а также гидридное восстановление их боргидридом натрия ($NaBH_4$) в метаноле протекают

легко с насыщением экзометиленовой группы лактона и образованием 11,13 – дигидропроизводного.

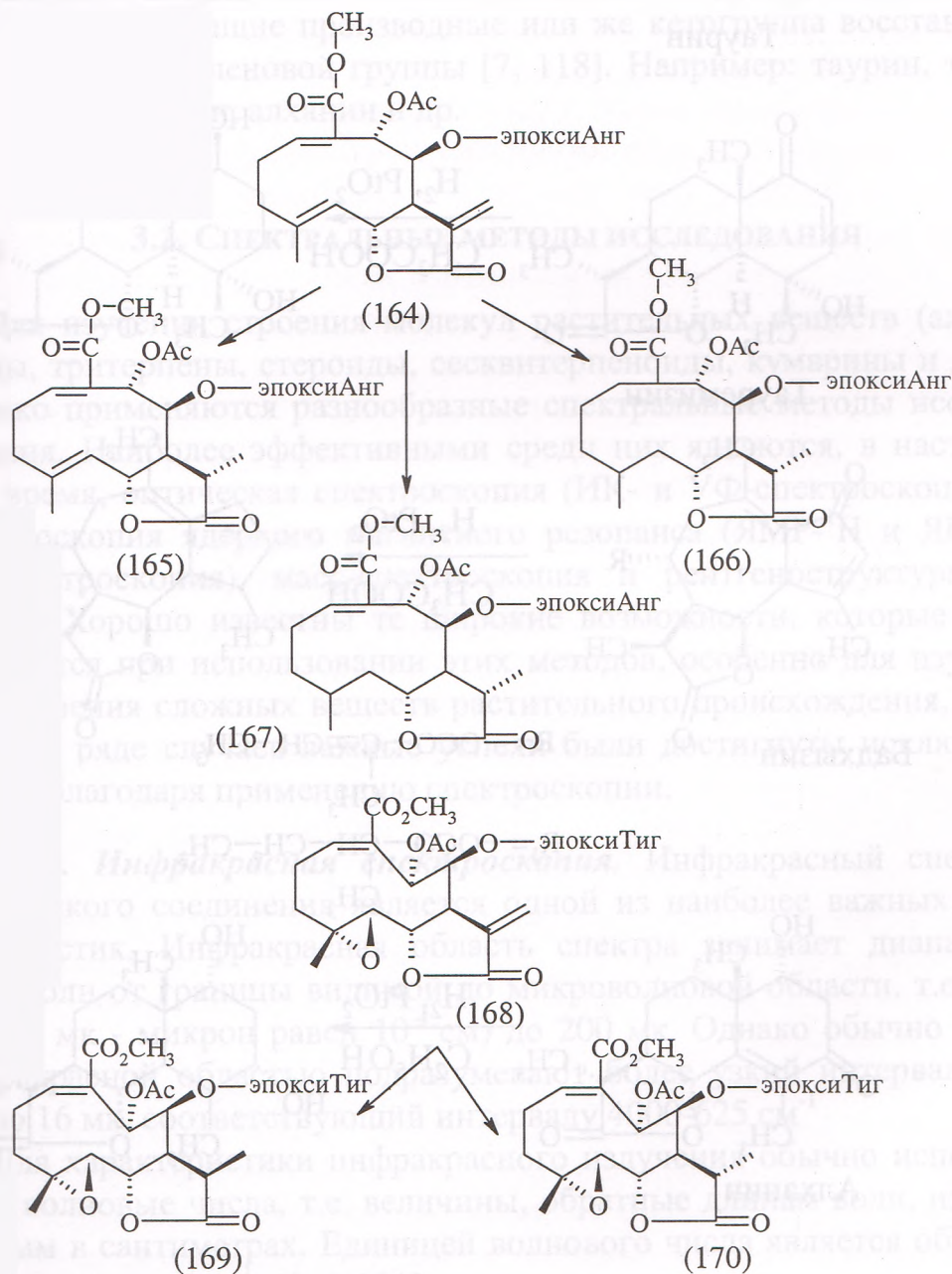
Наблюдалось, однако, что гидрирование и восстановление гермакрадиенолидов может привести к образованию и более насыщенных соединений. Например, восстановление уведалина (164) боргидридом натрия приводит к 11,13 -дигидропроизводному (165), гидрирование в присутствии катализатора Pd/C-

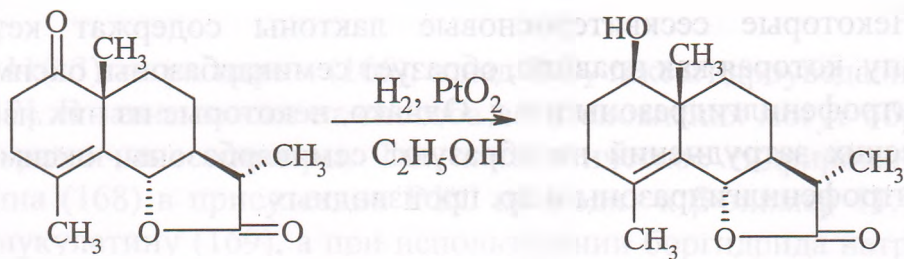


4(5), 11(13)-тетрагидро - (166), а над PtO_2 -гексагидроуведалин (167) [117]. В зависимости от способа восстановления могут образоваться различные эпимеры. Так, каталитическое гидрирование макулатина (168) в присутствии Pd/C приводит к β -эпимер 11,13-дигидромукулатину (169), а при использовании боргидрида натрия – 11- α эпимеру (170).

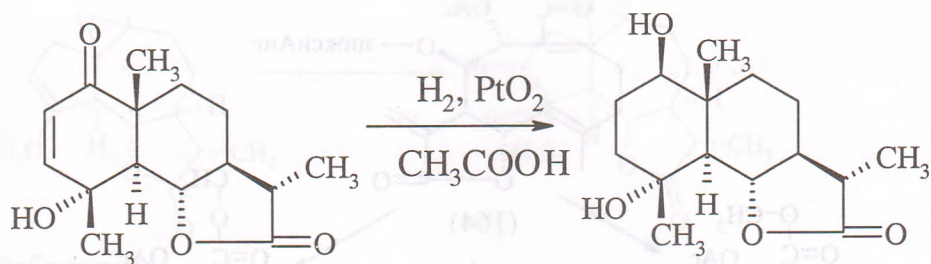


Некоторые сесквитерпеновые лактоны содержат кетонную группу, которая как правило, образует семикарбазоны, оксимы, 2,4-динитрофенилгидразоны и т.д. Однако, некоторые из них из-за стерических затруднений не образуют семикарбазоны, оксимы, 2,4-динитрофенилгидразоны и др. производных.

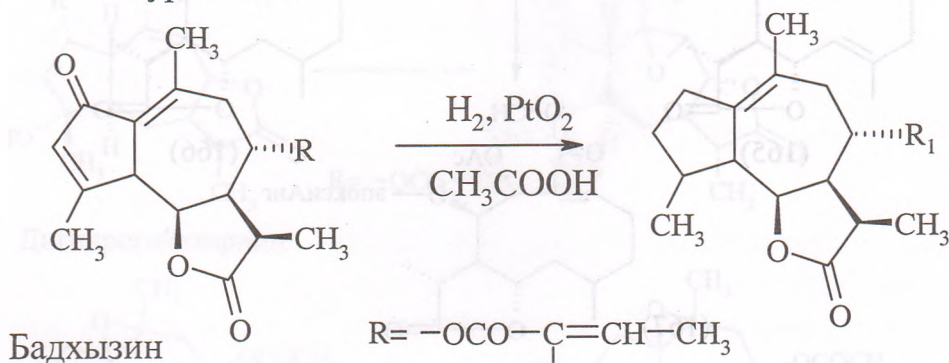




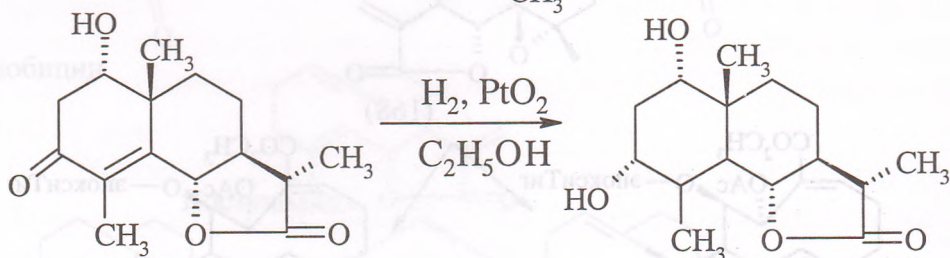
Таурин



Тауремизин



Бадхызин



Алханин

Для лактонов, содержащих кетогруппу в соседстве с метиленовой группой положительная проба Циммермана может служить хорошим доказательством присутствия в молекуле кетонной группы.

Присутствие в молекуле кетонной группы также можно доказать путем каталитического гидрирования. В большинстве случаев при гидрировании вещества, содержащего кетогруппу образуются гидроксилсодержащие производные или же кетогруппа восстанавливается до метиленовой группы [7, 118]. Например: таурин, тауремизин, бадхызин, алханин и др.

3.2. СПЕКТРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для изучения строения молекул растительных веществ (алкалоиды, тритерпены, стероиды, сесквитерпеноиды, кумарины и др.) широко применяются разнообразные спектральные методы исследования. Наиболее эффективными среди них являются, в настоящее время, оптическая спектроскопия (ИК- и УФ-спектроскопия), спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР- ^1H и ЯМР- ^{13}C -спектроскопия), масс-спектроскопия и рентгеноструктурный анализ. Хорошо известны те широкие возможности, которые открываются при использовании этих методов, особенно для изучения строения сложных веществ растительного происхождения, где в целом ряде случаев важные успехи были достигнуты исключительно благодаря применению спектроскопии.

3.2.1. Инфракрасная спектроскопия. Инфракрасный спектр химического соединения является одной из наиболее важных характеристик. Инфракрасная область спектра занимает диапазон длин волн от границы видимой до микроволновой области, т.е. от 0,75 (1 мк - микрон равен 10^{-4} см) до 200 мк. Однако обычно под инфракрасной областью подразумевают более узкий интервал от 2,5 до 16 мк, соответствующий интервалу $4000\text{--}625\text{ см}^{-1}$

Для характеристики инфракрасного излучения обычно используют волновые числа, т.е. величины, обратные длинам волн, измеряемым в сантиметрах. Единицей волнового числа является обратный сантиметр (см^{-1}) [119-121].

Как известно, все молекулы состоят из атомов, соединенных между собой химическими связями. Движение химически связанных атомов напоминает непрерывное колебание системы шариков, связанных пружинами. Их движение можно рассматривать как результат наложения двух колебаний - растягивающего и изгибающего. Частицы колебаний зависят не только от самой природы отдельных связей, таких как С-Н или С-О, но и от всей молекулы и ее окружения. Аналогично в системе шариков, связанных пружинами, на колебание одной пружины воздействует вся система в целом. В результате удара амплитуды колебаний в такой системе возрастают. Подобно этому амплитуды колебаний связей и вместе с ними колебаний электрических зарядов увеличиваются, когда на них воздействуют электромагнитные волны (инфракрасные лучи). Различие между молекулой и системой шариков на пружинах заключается в том, что электрические уровни молекулы квантованы. Поэтому молекулой поглощаются только те частоты инфракрасного излучения, энергия которых точно соответствует разностями между двумя уровнями энергии связи; амплитуда данного колебания, следовательно, возрастает не постепенно, а скачком. Значит, при облучении образца инфракрасным светом с непрерывно меняющейся частотой определенные участки спектра излучения должны поглощаться молекулой, вызывая растяжение или изгиб соответствующих связей. Луч, проходящий через вещество, ослабляется в области поглощения. Регистрируя интенсивность прошедшего излучения в зависимости от волновых чисел или длин волн, получают кривую, на которой видны полосы поглощения. Это и есть инфракрасный спектр.

Изучение спектров поглощения молекул в инфракрасной области имеет важное значение для идентификации и установления строения растительных веществ вообще, и сесквитерпеновых лактонов в частности.

Низкочастотная область инфракрасного спектра ($1300-650\text{ см}^{-1}$) известна как область «отпечатков пальцев». В этом интервале каждое соединение имеет свою специфическую спектральную кривую. Поэтому инфракрасная спектроскопия позволяет более эффективно идентифицировать соединения, чем стандартный метод измерения

температуры плавления и даже широко используемый метод молекулярной рефракции.

Теперь вкратце рассмотрим факторы, определяющие положение и интенсивность полос поглощения. Положение полосы определяется силой связи и массой связываемых атомов. В настоящее время твердо установлено, что, чем сильнее связь и чем меньше масса атомов, тем выше частота поглощения данной связи, т.е. тем больше энергии нужно затрачивать на колебание связи. Например, сила связи возрастает при переходе от одинарной к двойной и тройной валентных колебаний от 700-1500 до 1600-1800 и до 2000-2500 см^{-1} . Частота валентного колебания связи О-Н, равна 3600 см^{-1} , но она снижается до 2630 см^{-1} для связи О-D, у которой сила связи та же самая, а масса одного из атомов больше. Частота валентного колебания С=О проявляется в области 2000-1500 см^{-1} и очень чувствительна к изменениям структуры молекулы и ее окружения, а поэтому информация о поглощении карбональной группы оказывается чрезвычайно полезной при исследовании природных соединений.

Следует отметить, что колебание не обязательно сопровождается появлением инфракрасной полосы поглощения. Поглощение имеет место только тогда, когда колебание приводит к изменению распределения заряда внутри молекулы. Чем больше это изменение, тем сильнее поглощение. Соответственно полосы углеводов, состоящих только из атомов углерода и водорода, являются слабыми, а полосы, относящиеся к связям, соединяющим атомы, сильно различаются между собой по степени электроотрицательности, например С-N, С-O, С=О, С \equiv N - обычно довольно сильными. Несмотря на то, что частоты деформационных и валентных колебаний одинарных связей расположены в одной и той же области спектра и тем не менее полосы поглощения валентных колебаний С-O и С-N могут быть обнаружены достаточно легко, так как они сильнее, чем полосы валентных колебаний С-С.

Интенсивные полосы поглощения проявляющиеся в области характерной группы и пригодные для идентификации этой группы, называются характеристическими полосами поглощения или характеристическими частотами.

В настоящее время многие полосы в области «отпечатки пальцев» также эффективно используются для характеристики различных групп. Например, полосы поглощения гидроксильной группы проявляются вне зависимости от состава молекулы.

Особенно полезной для идентификации являются полосы валентных колебаний О–Н и С–О из-за высокой частоты и интенсивности, соответственно, ИК-спектр всех сесквитерпеновых γ -лактонов имеет хорошо выраженную полосу поглощения карбонила γ -лактонного цикла в области $1760\text{--}1780\text{ см}^{-1}$. При наличии в α -положении к лактонному карбонилу заместителей - ОН-группа или сложноэфирная группа полоса поглощения лактонного карбонила смещается в сторону высоких частот и обнаруживается в области $1790\text{--}1800\text{ см}^{-1}$.

Большинство сесквитерпеновых лактонов в молекуле содержат метиленовую двойную связь в сопряжении с лактонным карбониллом. В этом случае полоса поглощения лактонного карбонила сдвигается в основном, в область $1740\text{--}1765\text{ см}^{-1}$.

Необходимо помнить, что в области $1730\text{--}1750\text{ см}^{-1}$ также проявляются полосы поглощения кетонного карбонила пятичленного цикла (циклопентанон) и карбонила насыщенных сложных эфиров. Поэтому для характеристики α , β -ненасыщенного γ -лактона необходимо использовать информацию представляемой областью «отпечатков пальцев» спектра ($1140\text{--}1150$, $1410\text{--}1420$ и $1650\text{--}1690\text{ см}^{-1}$). При наличии метиленовой двойной связи при лактонном цикле полосы в области $1140\text{--}1150$ и $1410\text{--}1420\text{ см}^{-1}$ более выражены, а полоса поглощения в области $1650\text{--}1690\text{ см}^{-1}$ является слабой.

Если двойная связь находится в лактонном кольце полоса поглощения, карбонила лактона проявляется в области $1740\text{--}1750\text{ см}^{-1}$ а полоса двойной связи – в области $1650\text{--}1690\text{ см}^{-1}$.

При наличии в молекуле сесквитерпенового лактона наряду с карбониллом γ -лактонного цикла и циклопентанона полосы поглощения этих групп зачастую сливаясь образуют широкую полосу поглощения в области $1740\text{--}1750\text{ см}^{-1}$.

3.2.2. Ультра-фиолетовая спектроскопия. Существенными элементами, обуславливающими наличие электронных спектров органических молекул, являются кратная связь и неподеленная

электронная пара. Поглощение этими важнейшими хромофорами и их многочисленными сочетаниями объясняет всю совокупность электронных спектров органических соединений в ближней ультрафиолетовой области.

Так, кривая зависимости интенсивности поглощения от длины волны и частоты называется просто ультрафиолетовым спектром поглощения.

Для того, чтобы эффективно использовать спектры в решении структурных проблем нужно довольно подробно изучить важнейшие хромофоры.

УФ-спектры при исследовании сесквитерпеновых лактонов используются, главным образом, для определения наличия и характера сопряжения. Многие сесквитерпеноиды (эвдесманолиды, гвайанолиды, гермакранолиды и др) содержат экзоциклическую метиленовую группу в сопряжении с лактонным карбонилем. В УФ-спектре этот хромофор дает максимум в области 197-225 нм с интенсивностью 8000-14000 ϵ .

Если соединение содержит α , β -ненасыщенную сложноэфирную и кетонную группы (см. таблицу 3.2.2.1) характеристические полосы поглощения этих групп в УФ-спектре обнаруживаются в пределах 214-255 нм, причем полосы поглощения их сливаются и увеличивается коэффициент молярного поглощения (ϵ). Для изолированного карбонила ($C=O$) характерно наличие в спектре полосы слабой интенсивности при 200-340 нм [119].

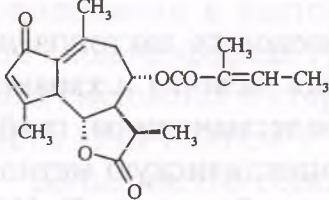
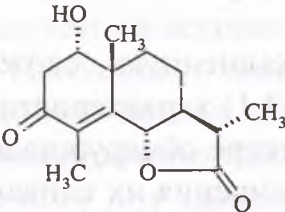
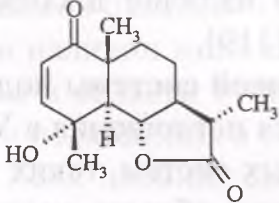
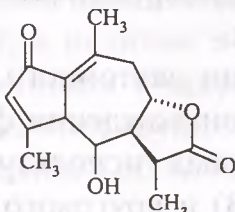
При наличии в веществе «Кросс»-сопряженной системы подобно кетодиенлактону (см. таблицу 3.2.2.1) полоса поглощения в УФ-области, характерная для обычных сопряженных систем, таких как в ферулидине, леукомизине и др. передвигается в область спектра, характерная для изолированных кето-групп с одновременным увеличением коэффициента молярного поглощения.

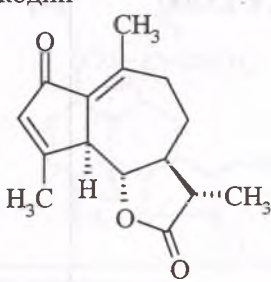
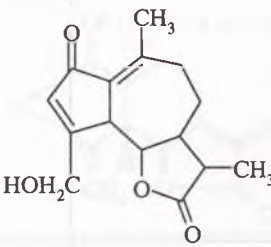
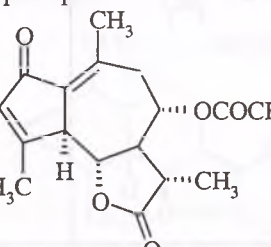
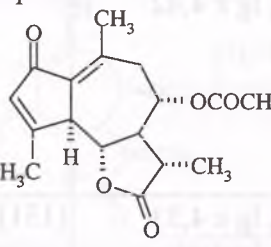
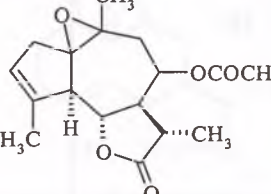
При установлении абсолютной конфигурации лактонного цикла, асимметрических центров, уточнении местонахождения функциональных групп в сесквитерпеновых лактонах используются данные дисперсии оптического вращения (ДОВ) и кругового дихроизма (КД). Основой для объяснения наблюдаемых значений ДОВ лактонов является известное правило секторов [61, 136, 137]. Эф-

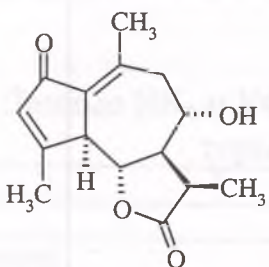
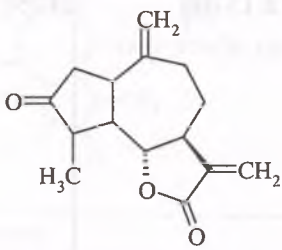
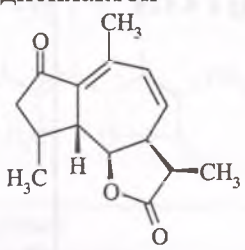
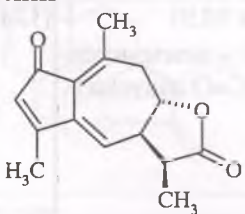
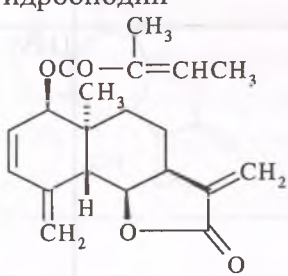
фект Коттона (ЭК) для сесквитерпеновых лактонов проявляется в области λ 230-310 нм, обусловленный $\pi \rightarrow \pi^*$ - переходом в лактонном хромофоре, и определяется двумя факторами:

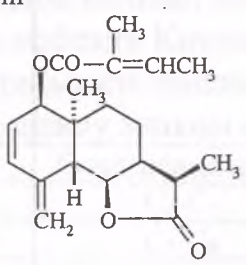
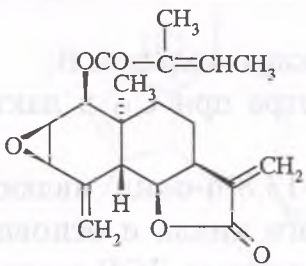
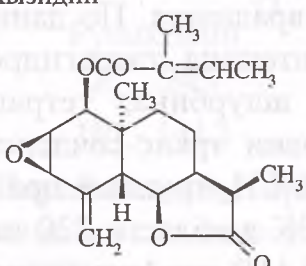
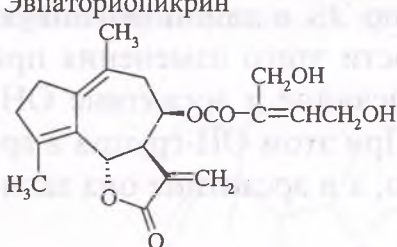
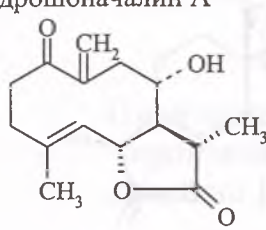
Таблица 3.2.2.1

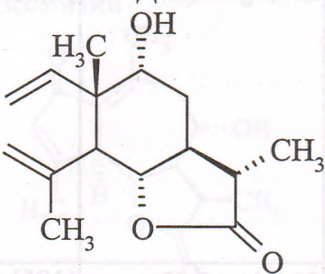
Данные ИК- и УФ- спектров и характеристических групп некоторых сесквитерпеновых лактонов

1	ν макс., см^{-1}	λ макс., нм	Ссылки
2	3	4	
<p>Бадхизин</p> 	<p>1760 (CO - γ-лактона) 1705 (CO - α, β - ненасыщенной сложноэфирной группы) 1678 (CO - цикlopентaдиeнoнa) 1645, 1615 (сопряженные двойные связи)</p>	<p>254, lg ϵ 4,125 334, lg ϵ 1,74</p>	[122]
<p>Алханин</p> 	<p>3400 (ОН) 1775 (C=O γ-лактона) 1670 (C=O циклогексeнoнa) 1620 (сопряженная двойная связь)</p>	<p>248, lg ϵ 3,98</p>	[123]
<p>Тауремизин</p> 	<p>3460 (ОН) 1770 (CO - γ-лактона) 1665 (α, β-ненасыщенный кетон)</p>	<p>216 ϵ 6440 328 ϵ 41</p>	[123, 124]
<p>Ферулидин</p> 	<p>3400 (ОН) 1762 (C=O γ-лактона) 1672 (C=O цикlopентaдиeнoнa) 1630, 1615) сопряженные двойные связи)</p>	<p>252, lg ϵ 4,02</p>	[125]

1	2	3	4
<p>Леукодин</p> 	<p>1788 (C=O γ-лактона) 1688 (C=O циклопентадионона) 1640, 1628 (сопряженные двойные связи)</p>	255, ϵ 13400	[124]
<p>Яквинеллин</p> 	<p>3480, 3380 (ОН) 1770 (C=O γ-лактона) 1680 (C=O циклопентадиенона) 1635, 1615 (сопряженные двойные связи)</p>	255 ϵ 13700	[126]
<p>Матрикарин</p> 	<p>1793 (C=O γ-лактона) 1745 и 1250 (C=O ацетоксигруппы) 1693 (C=O циклопентадиенона) 1645, 1623 (сопряженные двойные связи)</p>	256, lg ϵ 4,128	[127]
<p>Эстафиатин</p> 	<p>1755, 1668 (α, β-ненасыщенный C=O γ-лактона) 1640, 903 ($>C=CH_2$)</p>	214, ϵ 9850 (α , β - ненасыщенный C=O лактона)	[128]
<p>Глобицин</p> 	<p>1783 (C=O γ-лактона) 1743 (C=O ацетоксигруппы)</p>		[129]

1	2	3	4
<p>Гроссмизин</p> 	<p>3520 (ОН) 1775 (C=O γ-лактона) 1670 (C=O циклопентадиенона) 1630, 1605 (сопряженные с кетонной группой двойные связи)</p>	255, ε 15500	[2]
<p>Гроссгемин</p> 	<p>3480 (ОН) 1743 (C=O групп γ-лактона и циклопентанона) 1652 (двойные связи)</p>		[2]
<p>Кетодиенлактон</p> 	<p>1787 (C=O γ-лактона) 1700 (C=O циклопентенона) 1630, 1595 (сопряженные двойные связи)</p>	288, lg ε 4,47	[44]
<p>Ферулин</p> 	<p>1775 (C=O γ-лактона) 1690 (C=O циклопентенона) 1620, 1610 (сопряженные двойные связи)</p>	258, lg ε 4,45 244, lg ε 4,42	[130]
<p>Дегидрооподин</p> 	<p>1760 (C=O γ-лактона) 1705 (C=O α, β-ненасыщенной сложно-эфирной группы)</p>	224, lg ε 4,33 232, lg 4,32	[131]

1	2	3	4
<p>Ооподин</p> 	<p>1760 (C=O γ-лактона) 1710 (C=O α, β-ненасыщенной сложноэфирной группы) 1643, 1600 (двойные связи)</p>	233, lg ε 4,35	[131]
<p>Бадхизинин</p> 	<p>1765 (C=O γ-лактона) 1710 (C=O α, β-ненасыщенной сложноэфирной группы) 1668, 1640 (двойные связи)</p>	214, lg ε 3,63	[105]
<p>Бадхизидин</p> 	<p>1770 (C=O γ-лактонного цикла) 1710 (C=O α, β-ненасыщенной сложноэфирной группы) 1650 (двойные связи)</p>		[132]
<p>Эвпаториопикрин</p> 	<p>3620, 3400 (ОН) 1764 (C=O γ-лактона) 1711 (C=O α, β-ненасыщенной сложноэфирной группы)</p>	211, ε 15000	[133]
<p>Дегидрошоначалин А</p> 	<p>3200-3370 (ОН) 1770 (C=O γ-лактона) 1670 (C=O сопряженной кетонной группы) 1625 (двойные связи)</p>	241, lg ε 3,98	[134]

1	2	3	4
Шоначалин Д 	3480 (ОН) 1750 (C=O γ-лактона) 1670 (двойные связи)		[135]

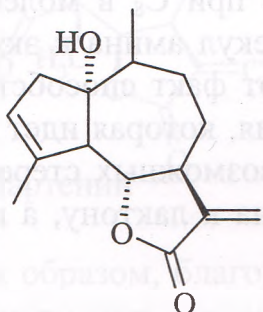
1. Характером сочленения лактонного цикла с кольцом В;
2. Конфигурацией асимметрического центра при C_{11} в лактонном цикле.

Так, эвдесман-13,6- α -олид и эвдесман-13,8- α -олид являются квазиэнантиомерами относительно лактонного цикла и основного углеродного скелета. В соответствии с этим кривые ДОВ противоположны по знаку, но близки по величине вращения. По данным КД для арабсина, арсанина, тетрагидро- α -сантонины, татрагидро- β -сантонины, арсубина, артесина, таурина, ашурбина, тетрагидроалантолактона определено, что при условии транс-сочленения колец В/С все лактоны с α -ориентированной CH_3 -группой при C_{11} (11S-конфигурация) имеет положительный ЭК в области 220 нм, а соединения β -ориентированной CH_3 -группой 11R-конфигурацией – отрицательный [61, 137, 138. По смещению ЭК в длинноволновую область, изменению его знака и по скорости этого изменения при дегидратации было установлено, что в арсанине и арсантине ОН-группа расположена при C_1 , а не при C_8 . При этом ОН-группа в арсанине имеет экваториальную ориентацию, а в арсантине она аксиальна [139].



Многие сесквитерпеновые лактоны содержат α -метилен- γ -лактонное кольцо, которое является оптически активным. Рассмотрение эффекта Коттона, наблюдавшегося в области 245-260 нм для значительного числа таких лактонов, позволило вывести зависимость между знаком и стереохимией лактонного цикла:

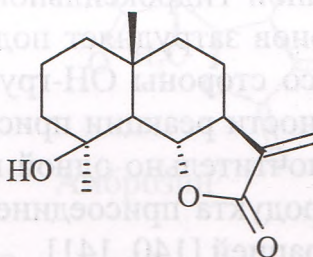
Сочленение цикла	цис	транс
C ₆ -C ₇	+	-
C ₇ -C ₈	-	+



Рупиколин

λ_{\max} 245

$[\theta]$ - 1412

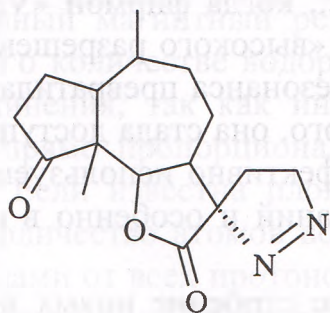


Изомер арбусколина А

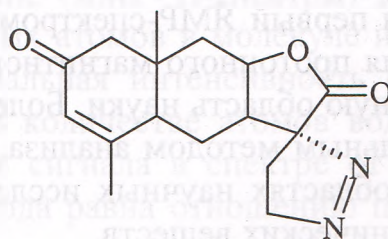
λ_{\max} 252

$[\theta]$ - 2500

Пиразолиновые производные сесквитерпеновых лактонов, содержащих экзометиленовую группу при лактонном цикле, показывают ЭК при длине волны от 330 до 230 нм и преимущественно сильно отрицательный круговой дихроизм при 330 нм [136].



Пиразолиновое
производное
дамсина [136]



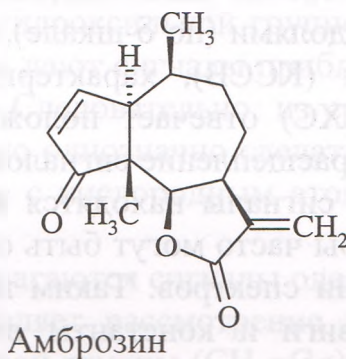
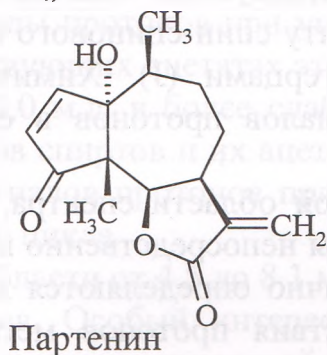
Пиразолиновое
производное
пиннатифидина [136]

При аминировании рупиколинов-А и -В, кумамбрина, хризартемина аянина, артеглаизина, аядина диэтиламиновом-пиперидином и морфолином в спектре циркулярного дихроизма этих производных в области 250-270 нм уменьшается до нуля, а в области 220-230 нм появляется дополнительный ЭК, обусловленный $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходом насыщенного лактонного хромофора. Положительный ЭК в области 220-230 нм при условии транс-сочленения лактонного цикла свидетельствует об s-конфигурации асимметрического центра при C₁₁, образующего при аминировании. Наличие α -ориентированной гидроксильной группы при C₈ в молекуле указанных лактонов затрудняет подход молекул амина к экзометиленовой связи со стороны ОН-группы. Этот факт способствует стереоспецифичности реакции присоединения, которая идет с образованием предпочтительно одной из двух возможных стереохимических форм продукта присоединения амина к лактону, а именно, с 11S-конфигурацией [140, 141].

3.2.3. Спектроскопия ядерного магнитного резонанса. Первые эксперименты по обнаружению явления ядерного магнитного резонанса в конденсированном веществе были осуществлены в 1945 г. в лаборатории Блоха и Перселла. Первые измерения были осуществлены на протонах воды и парафина. Только в 1951 г. Арнольд, Дарматти и Паккард сообщили о «разрешении» спектра этилового спирта, регистрировав три отдельных сигнала (CH₃, CH₂ и ОН). За время, прошедшее с 1953 г., когда фирмой «Varian» был выпущен первый ЯМР-спектрометр «высокого разрешения», спектроскопия протонного магнитного резонанса превратилась в самостоятельную область науки. Более того, она стала доступным инструментальным методом анализа, эффективно используемым в различных областях научных исследований и особенно в исследовании органических веществ.

В настоящее время установление строения новых веществ не мыслима без информации, получаемые при интерпретации ЯМР-спектров. Благодаря данным ЯМР-спектров Герц с сотрудниками [65] в 1962 г. обнаружили, что ранее предложенные для партенина и амброзина и др. гвайановые структуры не верны, так как они не

согласуются с мультиплетностью их ЯМР-спектров. В спектрах этих соединений в области метильных групп обнаруживается синглет, указывающий на наличие в молекуле третичной метильной группы ($\text{CH}_3\text{-C-}$). Это не согласуется с гвайановыми ранее предложенными структурами и требует переноса одной метильной группы (при C_4) на стык пяти и семичленного колец.



Таким образом, благодаря ЯМР-спектроскопии возникла новая группа природных соединений (сесквитерпеновых лактонов), названная псевдогвайанолидами (амброзанолидами, изогвайанолидами).

Спектроскопия ЯМР можно разделить на две взаимодополняющие части, данные которых одинаково необходимы в структурных исследованиях.

1. Протонный магнитный резонанс (ПМР или ЯМР- ^1H);
2. Ядерный магнитный резонанс углерода - ^{13}C (ЯМР- ^{13}C).

Протонный магнитный резонанс (ЯМР- ^1H -спектры) дают информацию о количестве водородных атомов в молекуле исследуемого соединения, так как интегральная интенсивность сигналов протонов прямо пропорциональна количеству атомов водорода в молекуле. Если известна площадь сигнала в спектре от протона (1H), то количество атомов водорода равно отношению площадей под сигналами от всех протонов к площади одного протона. Обычно найти протонную единицу в растительных веществах - сесквитерпеновых лактонах, кумаринах, терпеноидных кумаринах, терпеноидных эфирах и др. не трудно, поскольку они, как правило, содержат метильные, метокси группы (3H), дающие весьма характерные сигналы. Кроме того, лактонный протон, экзоциклические ме-

тиленовые группы (обычно два сигнала от каждого протона), олефиновые (включая протоны ароматического кольца в кумаринах), а также некоторые другие функциональные группы дает отдельные сигналы, легко различимые в спектре.

При анализе ЯМР-спектра определяют следующие два параметра: химический сдвиг сигналов, характеризуемый обычно миллионными долями (по δ -шкале), и константу спин-спинового взаимодействия (КССВ), характеризуемую герцами (J). Химическому сдвигу (ХС) отвечает положение сигналов протонов в спектре, КССВ – расщепление сигналов.

Если сигналы находятся в отдельной области спектра, то эти параметры часто могут быть определены непосредственно при рассмотрении спектров. Таким путем обычно определяются химические сдвиги и константы взаимодействия протонов метильных групп, олефиновых протонов и протонов, находящихся в геминальном положении к гидроксильной и ацетильной группам.

Использование химического сдвига для установления строения вещества (например, сесквитерпеновых лактонов) связано с тем обстоятельством, что в разных соединениях сигналы некоторых протонов скелета, а также функциональных групп располагаются в характерных областях спектра и мало изменяется при переходе от одного соединения к другому. Наиболее интенсивными сигналами протонов являются сигналы метильных групп. Сигналы протонов вторичных (дублеты), ($J=5-7$ Гц) и третичных (синглеты) метильных групп находятся в области 0,6-1,4 м.д.

Наличие трехпротонных синглетов метильных групп в более слабом поле 1,3-1,6 м.д. свидетельствуют о том, что в геминальном положении к метильной группе находится гетероатом (например, кислород).

Метильные группы при двойной связи дают сигналы в еще более слабом поле (1,5-2,5 м.д.). В этой же области находятся сигналы протонов ацетильных групп (1,8-2,2 м.д.). В отличие от сигналов протонов метильных групп при кислороде, сигналы протонов метильных групп при двойной связи не редко значительно уширены или слабо расщеплены ($J \leq 2$ Гц). Сигналы протонов ацетильной группы, как правило, острые синглеты. В более слабом поле (2,2-

2,5 м.д.) дают сигналы протоны метильных групп при двойной связи, сопряженной с карбонилем.

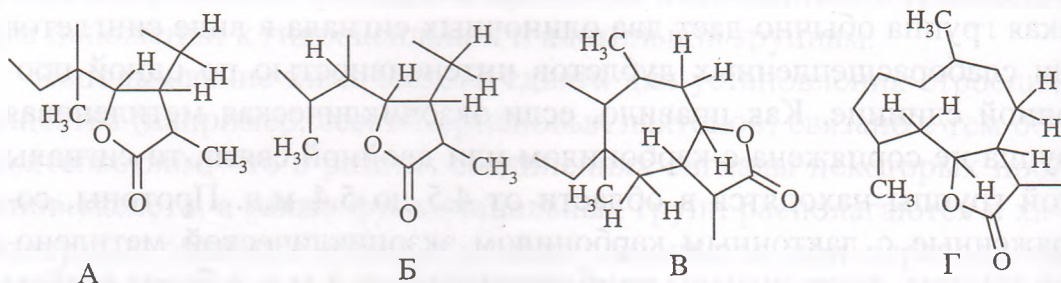
Весьма характерным из числа растительных веществ для сесквитерпеновых лактонов является наличие в их спектрах в области 3,6-5,1 м.д. сигнала протона, находящегося в геминальном положении к лактонному кислороду. В этой же области могут находиться и сигналы протонов при углероде с гидроксильной группой. В соответствующих ацетатах эти протоны дают сигналы приблизительно на 1,0 м.д. в более слабом поле. Следовательно, из сравнения спектров спиртов и их ацетатов можно однозначно сделать отнесение сигналов протонов при углероде с кислородным атомом лактонного цикла.

В области от 4,5 до 8,1 м.д. располагаются сигналы олефиновых протонов. Особый интерес представляет рассмотрение сигналов протонов экзоциклической метиленовой группы ($\text{CH}_2=\text{C}<$). Каждая такая группа обычно дает два одиночных сигнала в виде синглетов или слабодисцепленных дублетов интенсивностью по одной протонной единице. Как правило, если экзоциклическая метиленовая группа не сопряжена с карбонилем или двойной связью, то сигналы этой группы находятся в области от 4,5 до 5,4 м.д. Протоны, сопряженные с лактонным карбонилем экзоциклической метиленовой группы, дают сигналы приблизительно на 1 м.д. в более слабом поле. При этом расстояние между сигналами в большинстве случаев равно 0,5-0,7 м.д. и мало изменяется при переходе от одного лактона к другому, если даже относятся разным типам. Тем не менее, если в β -положении к двойной связи находятся гидроксильная группа, расстояние иногда уменьшается до 0,1 м.д. Эти особенности сигналов экзоциклических метиленовых групп, сопряженных с карбонилем, позволяют однозначно идентифицировать их в ЯМР-спектрах таких соединений, как сесквитерпеновые лактоны разных типов, а также отличать их от подобных групп, не находящихся в сопряжении.

Из данных ЯМР-спектров можно сделать вывод о месте присоединения отдельных колец (например, сесквитерпеновых лактонов – лактонного, фурукумаринов – фуранового цикла), гидроксильной, ацильной и других функциональных групп. Место при-

соединения лактонного цикла в молекуле сесквитерпеновых лактонов может быть определено по мультиплетности сигнала протона, геминального к кислороду лактонного цикла (лактонного протона), который в большинстве случаев четко проявляется в спектре. Во фрагментах А и Б сигнал лактонного протона являясь двух- и трех-спиновых систем, будет расщепляться не более чем четыре линии, а во фрагментах В и Г сигнал лактонного протона, как правило, будет содержать большое число линий.

Непосредственно в спектре по количеству линий в сигнале лактонного протона можно определить количество атомов водорода, вицинальных к лактонному водороду. Однако при этом нельзя исключать также дополнительного расщепления сигнала из-за дальнего гомоаллильного взаимодействия, а также влияния других особенностей строения молекулы [2].



Если в спектре есть олефиновые или гемацильные протоны, дающие сигналы в той же области спектра, что и лактонный протон, отнесение сигнала лактонного протона бывает затруднительным. Следует иметь в виду, что константа спин-спиновой взаимодействия лактонного протона с вицинальным протоном лактонного цикла, как правило, не меньше 6 Гц.

Рассмотрение химических сдвигов протонов позволяет ответить на вопросы, какие функциональные группы присутствуют в молекуле исследуемого соединения и есть ли в молекуле двойные связи.

Рассмотрение второго параметра спектра – константы взаимодействия протонов – дает информацию о положении функциональных групп, о конфигурации и конформации молекулы, а в некоторых случаях и об углеродном скелете.

Большинство сигналов в спектрах ЯМР расщеплены. Величина этого взаимодействия, характеризуемая константой спин-


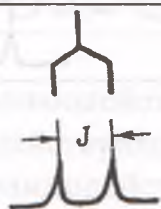
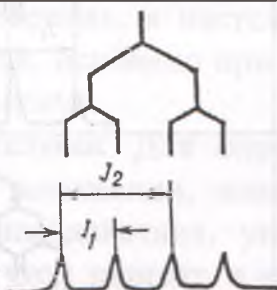
спинового взаимодействия, зависит от состояния электронных облаков между ядрами.

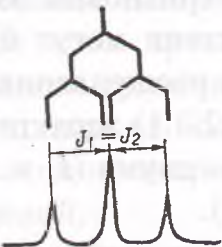
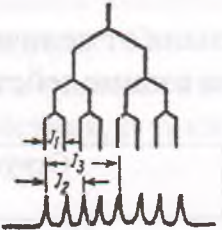
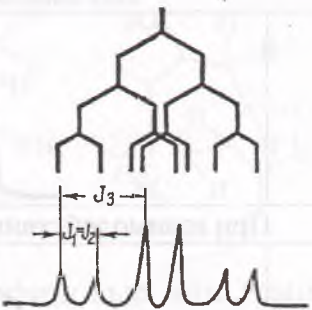
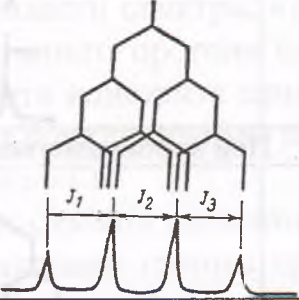
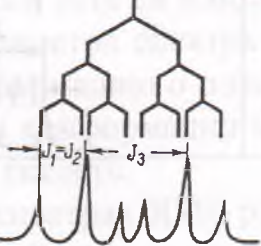
В спектрах сесквитерпеновых лактонов в большинстве случаев константы взаимодействия могут быть найдены непосредственно при изучении констант расщепления сигналов [120].

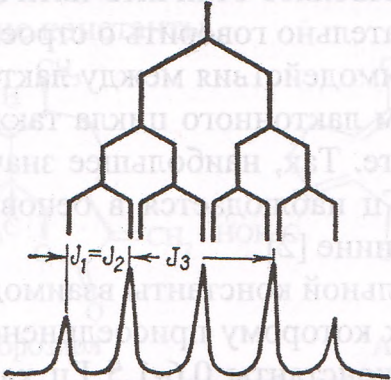
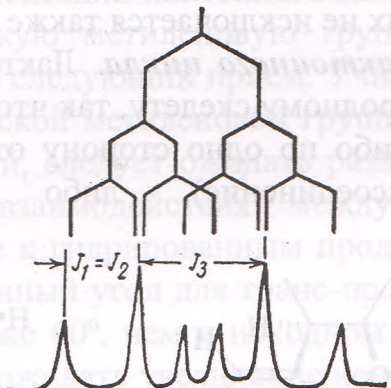
Дублет (таблица 3.2.3.1) характеризуется одной константой (J), триплеты и квартеты – двумя (J_1 и J_2), секстеты и октеты – тремя константами (J_1 , J_2 и J_3).

Таблица 3.2.3.1

Зависимость вида сигнала от величин констант взаимодействия и количества взаимодействующих протонов

№	Значение	Структура сигнала	Вид сигнала
1	Нет взаимодействия		
	$J=0$		Синглет
2	При взаимодействии с одним протоном		
	$J \neq 0$		Дублет
3	При взаимодействии с двумя протонами		
	а) $J_1 J_2$		Квартет

1	2	3	4
	б) $J_1 \neq J_2$		Триплет
4	При взаимодействии с тремя протонами		
	а) $J_1 < J_2 < J_3$		Октет
	б) $J_1 = J_2 > J_3$		Секстет
	в) $J_1 = J_2 = J_3$		Квартет
	г) $J_1 = J_2 < J_3$ $J_3 < J_1 + J_2$		Секстет

1	2	3	4
	$J_3 = J_1 + J_2$		Квинтет
	$J_3 < J_1 + J_2$		Секстет

Константы спин-спинового взаимодействия сильно зависят от ориентации связей С-Н взаимодействующих протонов. Зависимость констант спин-спинового взаимодействия от двугранного угла между взаимодействующими протонами, находящимися в вицинальном или аллильном положениях, в настоящее время хорошо изучена и успешно применяется, особенно при решении вопросов, связанных со стереохимией молекул.

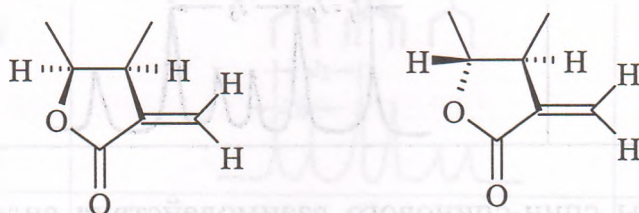
Строение углеродного скелета. Для олефиновых протонов, находящихся в вицинальном положении, имеется также зависимость между константой взаимодействия, углом между С-Н и двойной связью [2, 120]. Этот угол зависит, в частности, от того, в каком цикле находится двойная связь. С увеличением цикла возрастает константа взаимодействия вицинальных протонов, при этом угол между связями С-Н и С=С уменьшается. Если в пяти-

членных циклах соответствующая константа взаимодействия равна приблизительно 5-6 Гц, то в шестичленных циклах – около 10 Гц. Такое различие позволяет отличить пятичленные циклы от шестичленных и следовательно говорить о строении углеродного скелета.

Константа взаимодействия между лактонным протоном и вицинальным протоном лактонного цикла также несет информацию об углеродном скелете. Так, наибольшее значение константы взаимодействия $J_{6,7}=11$ Гц наблюдается в основном в эвдесманолидах – дугланине и аргланине [2].

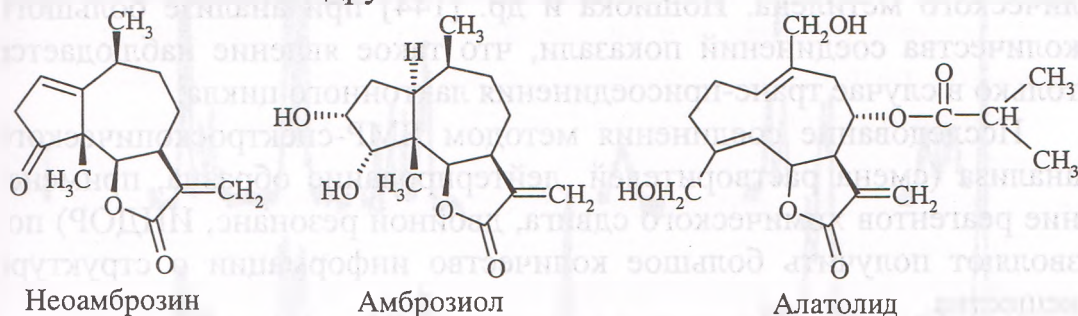
Значение аллильной константы взаимодействия также связаны с размером цикла, к которому присоединено лактонное кольцо: значение аллильной константы 0,6-1,5 Гц характерно для эвдесманолидов, хотя для них не исключается также константа в 3 Гц.

Положение лактонного цикла. Лактонный цикл может быть присоединен углеродному скелету, так что связи $C_{\text{цикл}}-O_{\text{лакт.}}$ и $C_{\text{лакт.}}-C_{\text{лакт.}}$ находится либо по одну сторону от плоскости углеродного цикла (цис-присоединение), либо по разные (транс-присоединение).

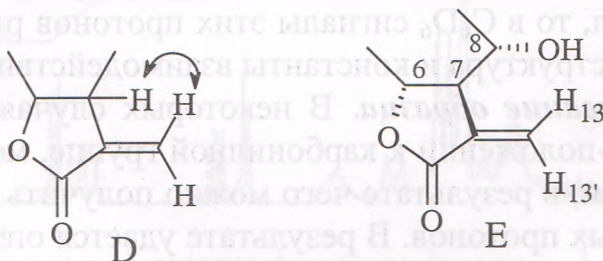


В большинстве случаев константа взаимодействия между протонами, находящимися в геминальном положении к лактонному кислороду и вицинальному к нему протону лактонного цикла, имеет значение 6-11 Гц. Константа взаимодействия 8 Гц и меньше отвечает взаимодействию цис-протонов и говорить о цис-присоединении лактонного цикла. Большая величина (9,5-11 Гц) отвечает взаимодействию протонов, двугранной угол между которыми приближается к 180° . Таким образом, большая величина константы взаимодействия указывает на транс-присоединение лактонного цикла. Однако соединения неоамброзин и амброзиол, являясь цис-лактонами, имеют константы взаимодействия $J_{6,7}=10$ и 9 Гц, соответственно, а алатолид с транс-сочленением лактонного цикла имеет $J_{6,7}=7$ Гц.

Это объясняется влиянием конформации основного углеродного скелета на двугранный угол протонов лактонного цикла. Для определения ориентации присоединения лактонного цикла предлагается использовать и другие константы.



Для определения ориентации лактонного цикла в соединениях, имеющих экзоциклическую метиленовую группу при лактоном цикле, можно применять следующий прием. Учитывая, что лактонный цикл с экзоциклической метиленовой группой более плоский, чем с метильной группой, следует ожидать различного изменения величины константы взаимодействия между цис- и транс-протонами при переходе к гидрированным продуктам. В гидрированном продукте двугранный угол для транс-протонов ближе 180° , а для цис-протонов ближе 60° , чем в исходном. В этой связи для транс-протонов следует ожидать увеличение константы взаимодействия, а для цис-протонов – ее уменьшение при переходе к гидрированным продуктам. Самек предлагает также для выяснения способа присоединения лактонного цикла использовать значения аллильных констант взаимодействия (см. фрагмент D) [143]. Величины $J_{алл.}$ больше 3,2 Гц указывают на транс-присоединение лактонного цикла, а меньше 2,5 Гц – на цис-присоединение.



Для соединений, имеющих фрагмент E, наблюдается сильное смещение сигнала H_{13} в слабом поле, т.е. расстояние между сигналами

лами протонов H_{13} и $H_{13'}$ уменьшается. При этом происходит увеличение константы взаимодействия $J_{H_{13}H_{13'}}$, до 2,2 Гц, что приводит к дополнительному расщеплению сигналов протонов экзоциклического метилена. Йошиока и др. [144] при анализе большого количества соединений показали, что такое явление наблюдается только в случае транс-присоединения лактонного цикла.

Исследование соединения методом ЯМР-спектроскопического анализа (смена растворителей, дейтерирование образца, применение реагентов химического сдвига, двойной резонанс, ИНДОР) позволяют получить большое количество информации о структуре вещества.

Влияние растворителей. Химические сдвиги между сигналами изменяются при переходе от одного растворителя к другому. Это происходит из-за различия полярности среды растворителя и взаимодействия молекулы растворителя с элементами молекулы органического вещества [2]. Например, взаимодействие карбонильной группы вещества с молекулой бензола. Как известно [145] бензол склонен к образованию молекулярных комплексов с молекулами, имеющими центры частичного положительного заряда. Для характеристики вещества и сравнения параметров спектров желательно проводить съемку спектров в растворителях (CCl_4 , $CDCl_3$), не влияющих на исследуемое вещество. Применение в качестве растворителя не инертных растворителей в некоторых случаях позволяет разделить сигналы, относящихся к разным протонам. На рисунке представлен спектры бадхызинина (H_2 и H_3), полученный при использовании в качестве растворителя $CDCl_3$ и C_6D_6 . Если в $CDCl_3$ сигналы H_2 и H_3 имеют двухпротонный совмещенный сигнал, то в C_6D_6 сигналы этих протонов разделены и рассматриваются структура и константы взаимодействия (Рис. 3.2.3.1).

Дейтерирование образца. В некоторых случаях протоны, находящиеся в α -положении к карбонильной группе, могут быть заменены дейтерием, в результате чего можно получить спектр без сигналов названных протонов. В результате удастся определить структуру сигналов, перекрывающихся с сигналами от α -протонов к карбонильной группе, а также облегчить отнесение сигналов.

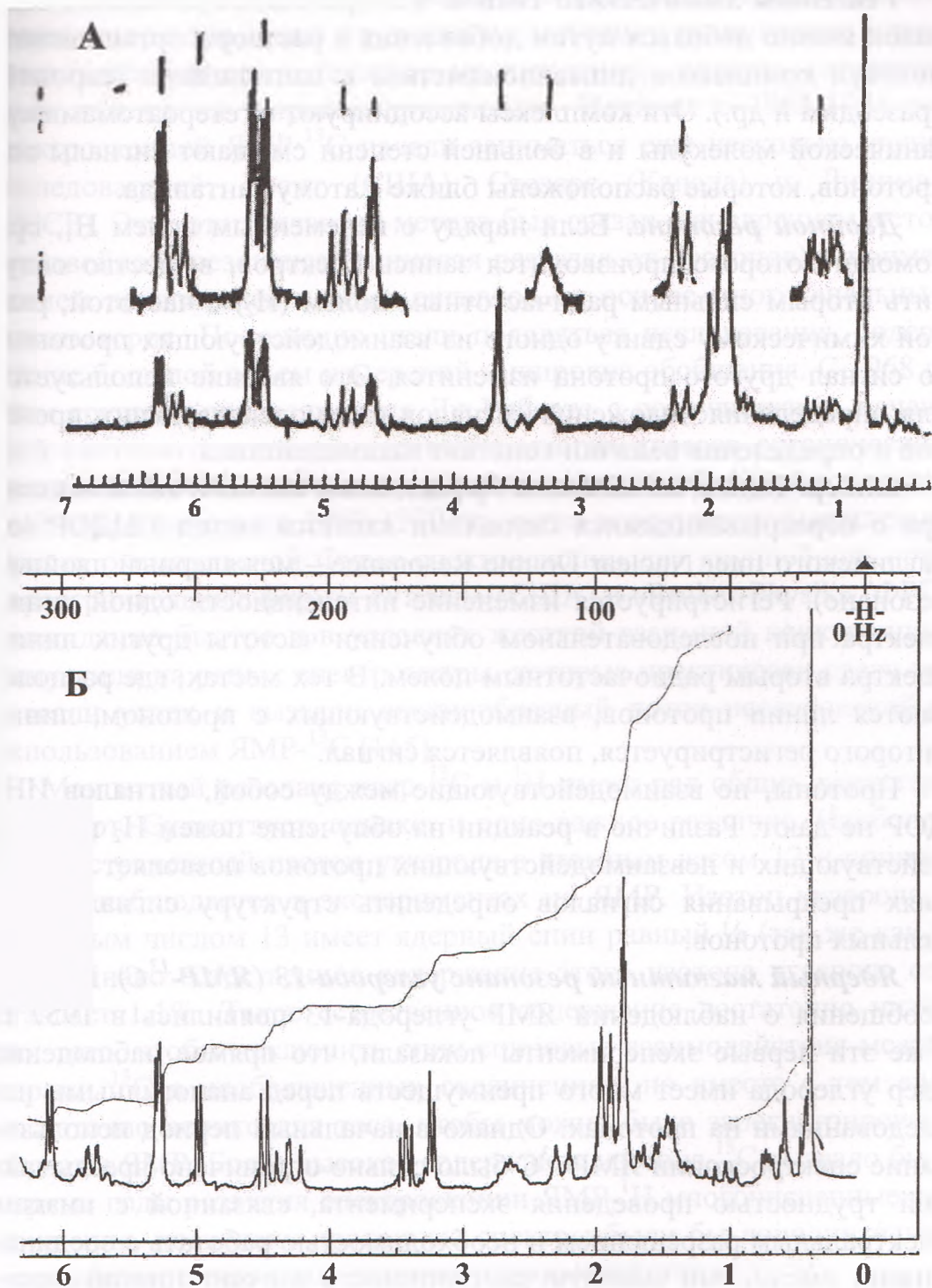


Рис. 3.2.3.1. ЯМР-спектр бадхызинина в CDCl_3 (а) и C_6D_6 (б)

Реагенты химического сдвига. Избирательное смещение сигналов можно добиться путем добавления в растворы органических молекул комплексов дипевилоилметана с лантанидами (европий, празеодим и др.). Эти комплексы ассоциируют с гетероатомами органической молекулы и в большей степени смещают сигналы тех протонов, которые расположены ближе к атому лантанида.

Двойной резонанс. Если наряду с переменным полем H_1 , при помощи которого производится запись спектров, вещество облучить вторым сильным радиочастотным полем (H_2) с частотой, равной химическому сдвигу одного из взаимодействующих протонов, то сигнал другого протона изменится. Это явление используется для определения положения сигналов взаимодействующих протонов и определения величин констант взаимодействия.

Индор. Одним из наиболее эффективных методов анализа спектра с перекрывающимися сигналами является метод ИНДОР (от английского Inter Nuclear Double Resonance – межядерный двойной резонанс). Регистрируется изменение интенсивности одной линии спектра при последовательном облучении частоты других линий спектра вторым радиочастотным полем. В тех местах, где располагаются линии протонов, взаимодействующих с протоном, линия которого регистрируется, появляется сигнал.

Протоны, не взаимодействующие между собой, сигналов ИНДОР не дают. Различие в реакции на облучение полем H_2 взаимодействующих и не взаимодействующих протонов позволяет в условиях перекрывания сигналов определить структуру сигналов отдельных протонов.

Ядерный магнитный резонанс углерода-13 (ЯМР- ^{13}C). Первые сообщения о наблюдении ЯМР углерода-13 появились в 1957 г. Уже эти первые эксперименты показали, что прямое наблюдение ядер углерода имеет много преимуществ перед аналогичными исследованиями на протонах. Однако в начальный период использование спектроскопии ЯМР- ^{13}C было сильно ограничено чрезвычайной трудностью проведения эксперимента, связанной с низким спектральным разрешением и необходимостью работать с соединениями, имеющими высокую растворимость и очень низкий молекулярный вес. Лаутербур начиная с 1956 г. опубликовал данные

изучения спектров ЯМР- ^{13}C простейших классов органических молекул, используя очень трудоемкую методику регистрации спектров (адиабатическое быстрое прохождение), которая оставляла мало надежд на широкое применение. Начиная с 1963-1964 гг. спектроскопией ЯМР- ^{13}C начали заниматься еще несколько групп исследователей: Грант (США), Стозерс (Канада) и Липпмаа (СССР). Этот этап развития метода был связан с внедрением методов двойного резонанса (спиновая развязка от протонов) с применением накопителей слабых сигналов на основе многоканальных анализаторов. Постепенно стали появляться исследования, содержащие большой объем измерений и широкие обобщения. С 1968 г. этим группам присоединился Дж.Робертс с сотрудниками, начавший систематическое исследование многих классов органических соединений, в том числе и природных соединений. Однако настоящий «бум» начался в 1969-1970 гг., когда воодушевленные идеями Эрнста о импульсной Фурье-спектроскопии две крупнейшие приборостроительные фирмы «Varian» (США) и «Bruker-Physik» (ФРГ) неожиданно быстро и в условиях жесткой взаимной конкуренции выпустили на рынок спектрометры, которые практически сразу завоевали успех и вызвали лавинообразный поток исследований с использованием ЯМР- ^{13}C [145].

Мангитный резонанс ядер ^{13}C и ^1H имеет ряд общих характерных черт. Существует, однако, и одно важное различие. Наиболее распространенный изотоп углерода с атомным весом 12 и спином $I=0$ не наблюдается в экспериментах по ЯМР. Изотоп углерода с массовым числом 13 имеет ядерный спин равный $\frac{1}{2}$ (так же как и ^1H). Однако естественное содержание этого изотопа углерода составляет 1,1%. Такое естественное содержание достаточно низко для того, чтобы исключить спин-спиновые взаимодействия между ядрами ^{13}C в необогащенных соединениях, но вместе с тем еще достаточно велико для того, чтобы можно было зарегистрировать сигналы ЯМР. Более высокое содержание изотопа ^{13}C вызвало бы в первые годы развития спектроскопии ЯМР- ^1H многочисленные осложнения, поскольку протонные спектры были бы дополнительно усложнены за счет спин-спинового взаимодействия ^{13}C - ^1H .

В большинстве органических соединений каждый атом углеро-

да связан спин-спиновым взаимодействием с протонами этой же молекулы. Для протонов, связанных с ^{13}C непосредственно, константа взаимодействия велика и, как правило, превышает 125 Гц, однако спин-спиновое взаимодействие может происходить и с более удаленными протонами (через две, три и даже четыре связи) с константами взаимодействия менее 20 Гц.

Таким образом, при отсутствии развязки от протонов, спектр углерода выглядит как набор мультиплетов, компоненты которых еще дополнительно уширены за счет неразрешенных дальних констант спин-спинового взаимодействия.

Первой серьезный прогресс в области спектроскопии ЯМР- ^{13}C связан с применением полного подавления спин-спинового взаимодействия с протонами (широкополосная развязка от протонов), введенный в 1965 г. Это приводит к слиянию (коллапсу) мультиплетов с образованием синглетных линий (если в исследуемом соединении отсутствуют другие магнитные ядра, такие как ^{19}F или ^{31}P). Техника широкополосной развязки от протонов позволяет подавлять спин-спиновое взаимодействие одновременно со всеми протонами образца, и, таким образом, все линии спектра углерода становятся синглетными, при этом в результате слияния мультиплетов увеличивается интенсивность сигналов.

Следовательно, при регистрации спектров в условиях широкополосной развязки от протонов чувствительность возрастет. Это также связано с ядерным эффектом Оверхаузера (ЯЭО) [145]. Такое увеличение чувствительности имеет свои недостатки. Поскольку все сигналы углерода имеют теперь вид синглетов, то теряется вся информация о константах спин-спинового взаимодействия ^{13}C - ^1H . Поэтому предложен способ, который носит название монохроматической развязки в условиях неполного двойного резонанса (неполная развязка от протонов – off resonance), который позволяет частично восстановить информацию о прямых константах спин-спинового взаимодействия C-H и при этом, сохраняет большую часть преимуществ широкополосной развязки. Эта процедура позволяет обнаружить сигналы от непротонированных атомов углерода, поскольку последние не имеют непосредственно связанных с ^{13}C протонов и проявляются в спектрах при неполной развязке от

протонов как синглеты. Группы CH , CH_2 и CH_3 обнаруживаются соответственно как дублеты, триплеты и квартеты. Наблюдаемые расщепления в спектрах при неполном подавлении спин-спинового взаимодействия с протонами не равны истинным константам спин-спинового взаимодействия, а представляют собой остаточные (уменьшенные) расщепления. В таких спектрах значительно легче провести отнесение сигналов, поскольку перекрывание сигналов, находящихся по соседству атомов углерода менее вероятно. Наблюдаемое остаточное расщепление является функцией истинной константы спин-спинового взаимодействия ^{13}C - ^1H .

Существует еще и третий метод полного подавления спин-спинового взаимодействия с протонами, которые оказались также чрезвычайно полезным при отнесении сигналов, а именно монокроматическая селективная развязка. Этот метод очень напоминает эксперименты по протон-протонной развязки («протон А наблюдается, протон В облучается»). Если только данному протону может быть приписана определенная частота в спектре ^1H , то можно облучать только эти протоны с низким уровнем Вч-поля. При этом в спектре ^{13}C будет наблюдаться слияние мультиплетов для того атома углерода, к которому непосредственно присоединен облучаемый протон. Сигналы остальных протонированных атомов углерода сохранять в такой же степени остаточные расщепления. Это дает возможность соотнести спектры ^1H и ^{13}C . Четвертый метод протонной развязки основывается на непрерывном или импульсном облучении протонов [145].

Примеры исследования некоторых сесквитерпеновых лактонов методом спектроскопии ЯМР- ^{13}C . Спектры ЯМР- ^{13}C бадхызина и его производных. Бадхызин ($\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{O}_5$, т.пл. $139\text{--}140^\circ\text{C}$) – сесквитерпеновый лактон имеет строение 2-око-8 α -ангелоилокси-5 βH ,6 αH ,7 αH ,11 αH -гвай-1(10),3(4)-диен-6,12-олида [146, 147].

В спектрах ЯМР- ^{13}C бадхызина (Рис. 3.2.3.2) и тетрагидробадхызина (II) четко проявляются сигналы всех 20 sp^3 - и sp^2 -гибридизованных атомов углерода, которые по мультиплетности полностью соответствуют предложенным структурам [147]

Соединение	Количество групп и мультиплетность			
	CH ₃ -	CH ₂ -	-CH-	$\begin{array}{c} \\ -C- \\ \end{array}$
Бадхызин (I)	5q	1t	7d	7s
Тетрагидробадхызин (II)	5q	3t	7d	5s

Отнесение сигналов сделали путем взаимного сопоставления спектров ЯМР-¹³C, полученных в условиях полной и неполной развязки (Off resonance) от протонов.

В сильном поле Off resonance спектра бадхызина обнаруживаются квартеты sp^3 -гибридизованных метильных атомов углерода. Из них углерод метильной группы при лактоном цикле (C-13) резонирует при 13,0 м.д. Углероды остальных четырех метильных групп в спектре найдены при 15,0; 20,0; 20,5 и 21,0 м.д. (C-20, C-18, C-14, C-15). На принадлежность сигналов при 15,0; 20,0 и 20,5 м.д. соответственно углеродам C-20, C-18 и C-14 указывает Off resonance спектр тетрагидробадхызина, в котором квартет C-20 сдвинут в сторону сильного поля на 3,5, C-14 – на 4,1 м.д. и находятся при 11,5 и 16,4 м.д. соответственно, а сигнал C-18 в спектре тетрагидробадхызина сдвинут в сторону слабого поля на 1,2 м.д. Подобное поведение сигнала метильной группы боковой цепи бадхызина можно объяснить цис-формой сложноэфирной группы, т.е. бадхызин – это ангелат ненасыщенного оксикетолактона.

Как известно [145], сигнал метильной группы при двойной связи в цис-алкенах при переходе в соответствующие алканы сдвигается в сторону слабого поля. Например, химический сдвиг метильной группы при двойной связи (12,3 м.д.) в цис-пентен-2 в пентане обнаруживается на 1,2 м.д. в слабом поле, т.е. при 13,5 м.д. и т.д. [145]. Сигнал углеродного атома C-15 в спектре тетрагидробадхызина обнаруживается при 21,5 м.д.

Углерод единственной метиленовой группы молекулы бадхызина в спектре проявляется при 44,0 м.д.

Спектр ЯМР ¹³C тетрагидробадхызина, снятый с частичным подавлением спин-спинового взаимодействия, обнаруживает, как и следова-

ло ожидать, три триплетных сигнала (при 26,3; 43,6 и 48,2 м.д.) и семь дублетных (при 33,5; 36,2; 40,9; 45,2; 50,1; 66,9; 82,4 м.д.), принадлежащих соответственно трем углеродам (C-19, C-9, C-3) метиленовой и семи углеродам (C-4, C-7, C-17, C-11, C-5, C-8, C-6) >CH-групп. Следует отметить, что триплетные сигналы C-9 и C-3 в спектре тетрагидробадхызина, как и триплет C-9 в спектре бадхызина, более дезэкранирован по отношению к сигналу C-19 в II. Слабополюсный сдвиг указанных сигналов обусловлен дезэкранирующим влиянием двойной связи, сложноэфирной группы и кетогруппы при C-2 соответственно.

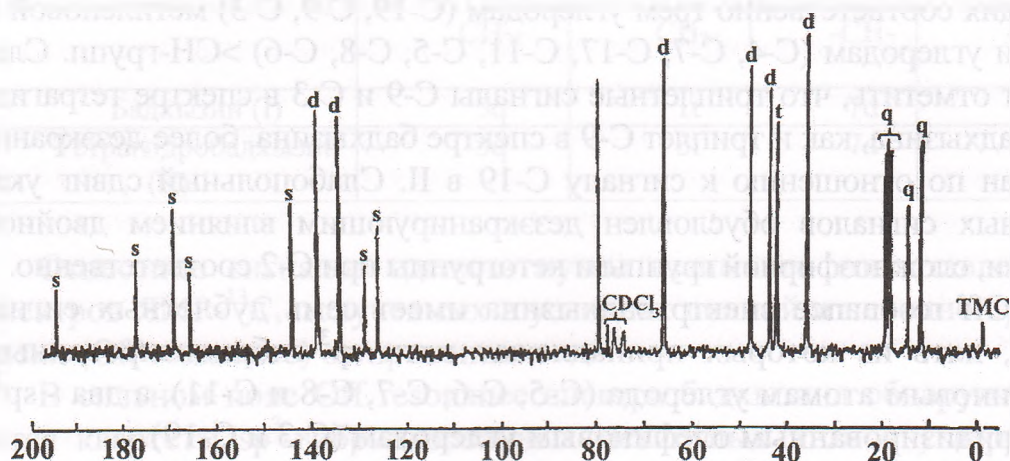
Off resonance спектр бадхызина имеет семь дублетных сигналов, пять из которых принадлежат пяти sp^3 -гибридизированным метиновым атомам углерода (C-5, C-6, C-7, C-8 и C-11), а два - sp^2 -гибридизированным олефиновым углеродам (C-3 и C-19).

Дублетные сигналы при 49,0; 67,0 и 81,0 м.д. соответствуют C-11, C-8 и C-6. Метиновый атом углерода C-5 резонирует при 49,0 м.д. Последний дезэкранирован на 12,5 м.д. по сравнению с дублетом при 37,5 м.д., принадлежащим C-7. Слабополюсный сдвиг объясняется наличием в его (C-5) α -положении двойных связей [145].

Резонансные сигналы олефиновых атомов углерода лежат в той же области, что и сигналы углеродных атомов ароматических соединений [145]. Причиной этого является тот факт, что в обоих классах соединений указанные атомы углерода гибридизированы по sp^2 -типу. Обнаруживаемые в Off resonance спектре I дублетные сигналы при 135,0 и 140,0 м.д. относятся к олефиновым углеродам C-19 и C-3 (соответственно). Сдвиг на 5,0 м.д. в сторону слабого поля сигнала C-3 по сравнению с таковым C-19 вызван слабополюсным влиянием карбонильной группы, которая находится в α -положении к C-3.

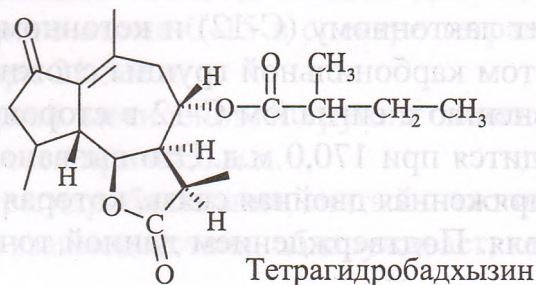
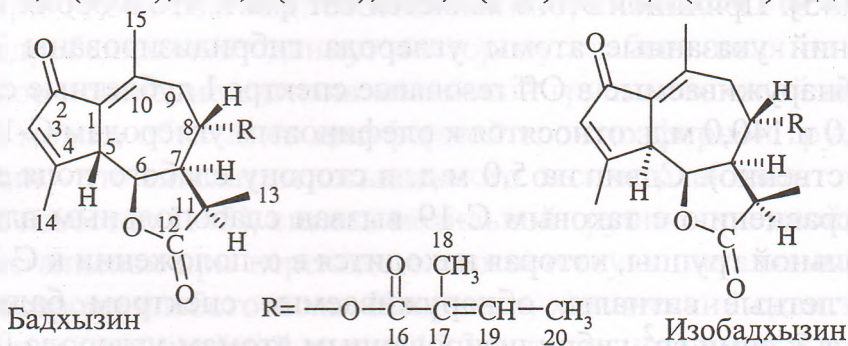
Синглетные сигналы, обнаруживаемые спектром бадхызина, относятся к семи sp^2 -гибридизированным атомам углерода (C-1, C-2, C-4, C-10, C-12, C-16, C-17). Из них два (при 178,2 и 195,15 м.д.) принадлежат лактонному (C-12) и кетонному (C-2) углеродам. Углеродный атом карбонильной группы сложного эфира (C-16) сдвинут по сравнению с сигналом C-12 в сторону сильного поля на 8,2 м.д. и находится при 170,0 м.д. Это вызвано тем, что рядом с C-16 имеется сопряженная двойная связь, которая сдвигает его в сторону сильного поля. Подтверждением данной точки зрения является па-

рамагнитный сдвиг на 4,2 м.д. сигнала атома С-16 в спектре тетрагидробадхызина.



3.2.3.2. Спектр ЯМР ^{13}C бадхызина в CDCl_3 .

Синглеты при 128,0; 130,0; 145,5 и 166,5 м.д. относятся к атомам С-4, С-10, С-1 и С-17 соответственно. Такое отнесение сделано на том основании, что в спектре тетрагидробадхызина отсутствуют сигналы 128,0 и 166,5, а имеются пять синглетных сигналов при 205,4 (С-2), 178,2 (С-12), 174,2 (С-16), 148,3 (С-1) и 131,7 (С-10) м.д.



Как известно [145], введение в α -положение кетона, α -, β -ненасыщенности вызывает существенный сдвиг сигнала углерода карбонильной группы в сторону сильного поля, поэтому в спектре тетрагидробадхызина и дезэкранирован сигнал углерода кетонной группы (С-2). Последний резонирует при 205,4 м.д. и по сравнению с аналогичным сигналом бадхызина дезэкранирован на 10,1 м.д. Этот сдвиг вызван уменьшением степени сопряженности кетонной группы тетрагидробадхызина.

Изобадхизин (III) отличается от бадхызина в стереохимическом отношении (по центру С-5). Спектр ЯМР ^{13}C изобадхызина содержит 19 разрешенных линий при наличии 20 неэквивалентных атомов углерода в молекуле. Это результат совпадения химических сдвигов двух ядер ^{13}C либо результат неправильного набора заданных параметров при накоплении спектра. В Off resonance спектре изобадхызина имеются пять квартетных, один триплетный, пять дублетных и шесть синглетный (против семи синглетов в спектре бадхызина) сигналов. Сравнение спектров ЯМР ^{13}C бадхызина и изобадхызина показало, что изменение стереохимии С-5 приводит к смещению (как в сторону сильного поля, так и в сторону слабого поля) большинства сигналов:

Атом углерода	Соединение		
	I	II	III
1	145,1s	148,3s	143,39s
2	195,15s	205,4s	195,16s
3	140,0d	48,2t	139,65d
4	128,0s	33,5d	126,88s
5	49,0d	50,1d	48,29d
6	81,0d	82,4d	75,96d
7	37,5d	36,2d	40,5d
8	67,0d	66,9d	67,0d
9	44,0t	43,6t	41,08t
10	130,0s	131,7s	129,72s
11	45,0d	45,2d	47,0d
12	178,2s	178,2s	177,1s
13	13,0q	13,1q	10,0 q
14	20,5q	16,3q	16,03q
15	21,0q	21,5q	20,25q

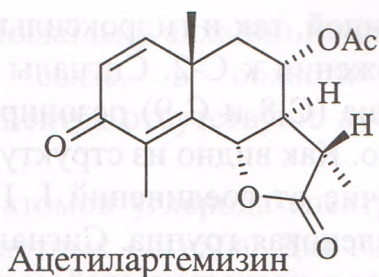
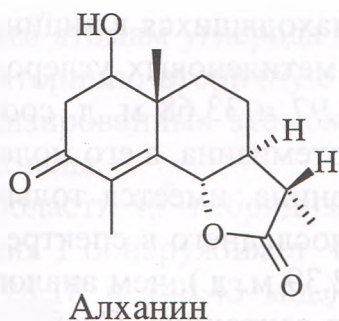
16	170,0s	174,4s	-
17	166,5s	40,9d	166,15s
18	20,0q	21,2q	19,5q
19	135,0d	26,3t	135,14d
20	15,0q	11,4q	15,62q

Спектры ЯМР ^{13}C алханина, ацетилартемизина и тауремизина. Исследовали спектры алханина, ацетилартемизина и тауремизина, полученные в условиях полной и неполной развязки (Off resonance) от протонов. В спектрах ЯМР ^{13}C указанных соединений проявляются сигналы всех углеродных атомов, соответствующих по числу и мультиплетности предложенным структурам.

Резонансные линии идентифицированы путем взаимного сопоставления химических сдвигов указанных лактонов, а также сравнением с литературными данными [145, 148].

Соединение	Количество мультиплетности				Гибридизированы	
	q	t	d	s	sp^3 -	sp^2 -
Алханин (I)	3	3	4	5	11	4
Ацетилартемизин (II)	4	1	6	6	10	7
Тауремизин (III)	3	2	6	4	11	4

Off resonance спектр алханина (здесь и далее при указании мультиплетности сигнала имеется в виду вид сигнала в условиях неполной развязки от протонов) обнаруживает три квартетных сигнала при 12,22; 11,12; 24,73 м.д., относящихся к трем sp^3 -гибридизированным атомам углерода (C-13, C-14 и C-15 соответственно).



Как известно, конфигурация асимметрических центров при С-6, С-7, С-10 и С-11 алханина, артемизина и тауремизина одинакова с конфигурацией таковых α -сантонина, ЯМР ^{13}C -спектр которого изучен [142]. Сравнение химических сдвигов (ХС) квартетных сигналов углеродов метильных групп при лактонном цикле алханина (12,22 м.д.) и тауремизина (12,23 м.д.) с ХС CH_3 -группы при С-11 α -сантонина (12,5 м.д.) показало, что они мало различаются, однако сигнал углерода CH_3 -группы при С-11 ацетилартемизина по сравнению с аналогичным сигналом I, III и α -сантоина дезэкранирован.

Наблюдаемый сдвиг в сторону слабого поля, вероятно, вызван наличием в его γ -положении (С-8) сложноэфирной группы. Этот сдвиг может быть вызван также цис-ориентацией лактонного цикла в молекуле артемизина подобно сдвигу, наблюдаемому при превращении α -сантонина в α -эписантонин. Однако лактонное кольцо в молекуле артемизина имеет транс-ориентацию.

Один из трех триплетных сигналов в спектре алханина (при 43,30 м.д.) в отличие от других триплетов CH_2 -групп (С-8 и С-9) сдвинут в сторону слабого поля. Этот сигнал отнесли к углеродному атому С-2. Такая интерпретация обусловлена тем, что в спектрах II и III ни один триплет не дезэкранирован так сильно, как сигнал С-2 в I. Это происходит из-за слабополюсного влияния как

кетонной, так и гидроксильной групп, находящихся в вицинальном положении к С-2. Сигналы остальных метиленовых углеродов алханина (С-8 и С-9) резонируют при 23,97 и 33,68 м. д. соответственно. Как видно из структуры ацетилартемизина, в его молекуле, в отличие от соединений I, III и α -сantonина, имеется только одна метиленовая группа. Сигнал углерода последнего в спектре проявляется в несколько слабом поле (при 42,39 м. д.), чем аналогичный сигнал (С-9) алханина, тауремизина и α -сantonина. Слабополюный сдвиг обусловлен вицинальной сложноэфирной функцией.

Атом углерода	Соединение		
	Алханин	Ацетилартемизин	Тауремизин
1	74,41d	153,12d	201,50s
2	43,30t	125,76d	125,36d
3	200,7s	185,58s	151,59d
4	128,18s	129,42s	69,82s
5	149,43s	148,75s	54,32d
6	81,91d	77,68d	79,33d
7	52,01d	55,98d	52,13d
8	23,97t	69,35d	22,44t
9	33,68t	42,39t	33,96t
10	43,68s	39,75s	46,07s
11	41,66d	40,02d	40,30d
12	177,60s	176,42s	178,08s
13	12,22q	13,62q	12,23q
14	11,12q	10,62q	19,51q
15	24,73q	26,10q	23,52q
16	-	170,00s	-
17	-	20,68q	-

Углеродные атомы, которые в спектрах исследуемых лактонов демонстрируют дублетные сигналы, гибридизованы следующим образом: в алханине все четыре атома углерода СН-групп гибридизованы по типу sp^3 , в ацетилартемизине и тауремизине в каждом четыре sp^3 , два гибридизованы по типу sp^2 . Поэтому в спектрах ЯМР ^{13}C соединений I, II, III можно выделить две области с границами 10-82 и 120-205 м.д., в которых соответственно проявляются сигналы от sp^3 - и sp^2 -гибридизованных атомов углерода.

Имеющиеся в спектрах соединений II (при 125,76 и 153,12 м.д.) и III (при 125,36 и 151,59 м.д.) дублетные сигналы отнесены к оле-

финовым атомам углерода ($\text{CH}=\text{CH}$). Поскольку алханин не содержит вторично-вторичную двойную связь, в области sp^2 -гибридизированных атомов углерода спектра отсутствуют дублетные сигналы.

В области sp^2 -гибридизированных атомов углерода спектр соединения I обнаруживает четыре синглетных сигнала. Два из них (при 128,18 и 149,43 м.д.) принадлежат углеродам четырехзамещенной двойной связи (C-4 и C-5 соответственно), один (при 177,60 м. д.) - углероду лактонной карбонильной группы (C-12) и последний (при 200,7 м. д.) - кетонному углеродному атому (C-3). Сопоставление значений ХС C-4, C-5 и C-12 соединений I и II показывает, что в основном они совпадают с таковыми α -сantonина. Однако сигнал атома углерода кетонной группы II (185,58 м.д.), по сравнению с аналогичными сигналами I и III, смещен в сторону сильного поля на ~15 м.д. Сдвиг в сторону сильного поля происходит под влиянием сопряженных двойных связей [145].

ЯМР ^{13}C артемина и его производных. Ранее [146] рассматривались спектры ЯМР ^{13}C сесквитерпеновых лактонов, относящихся к двум группам: гвайанолидам и эвдесманолидам с сопряженными системами. Приводим данные исследования спектров ЯМР ^{13}C гидроксилсодержащих эвдесманолидов - артемина (I), дигидроартемина (II) и ацетилартемина (III). В спектрах указанных соединений проявляются сигналы всех углеродных атомов, которые по гибридизации и мультиплетности соответствуют предложенным структурам [150].

Интерпретацию спектров сделали путем взаимного сопоставления спектров ЯМР ^{13}C I, II и III, полученных в условиях полной и неполной развязки (Off resonance) от протонов, и с учетом литературных данных [149].

В спектрах I, II и III можно выделить область сигналов sp^3 -гибридизированных атомов (12-81м.д.) и область sp^2 -гибридизированных атомов углерода (82-180 м.д.).

Атом углерода	Химические сдвиги, м.д.		
	I	II	III
1	71,66d	71,82d	74,57d
2	30,28t	30,65t	26,82t
3	29,60t	29,20t	29,28t

4	145,02s	33,43d	144,54s
5	76,80s	75,10s	76,80s
6	81,74d	85,06d	81,31d
7	41,17d	40,82d	41,11d
8	22,75t	22,75t	22,60t
9	29,84t	29,68t	29,78t
10	44,52s	44,73s	43,77s
11	45,37d	45,94d	45,17d
12	179,29s	179,29s	179,09s
13	12,37q	12,35q	12,36q
14	112,27t	16,69q	112, 62t
15	13,18q	13,48q	14,45q
16	-	-	170,39s
17	-	-	21,12q

Углероды при вторичной (C_1) и третичной гидроксильных группах (C_5) артемина в спектре Off resonance обнаруживаются в виде дублета (при 71,66 м.д.) и синглета (при 76,8 м.д.) соответственно. Из них последний сигнал в спектрах артемина и его ацетата проявляется в области центрального пика триплета от растворителя – $CDCl_3$. При переходе к дигидропроизводному (II), как и следовало ожидать, синглетный сигнал углерода C_5 сдвигается в сторону сильного поля на 1,62 м.д.. Введение в молекулу I ацетильной группы (моноацетат-I) приводит к парамагнитному сдвигу (на 2,91 м.д.) дублета углерода C_1 .

Метиленовые углероды артемина представлены четырьмя триплетами при 30,28; 29,84; 29,60 и 22,75 м.д. Поскольку ОН-группа обладает определенным слабopольным влиянием [151] на вицинальную метиленовую группу, сигнал при 30,28 м.д. относится к углероду C_2 . Сигнал при 22,75 м. д. мы отнесли к углероду C_8 . Из остальных двух триплетных сигналов метиленовых групп сигнал при 29,84 м.д. принадлежит углероду C_9 . Дезэкранирование на 0,24 м.д. последнего по сравнению с сигналом углерода C_3 (29,60 м. д.) происходит из-за β -влияния метильной группы при C_{10} .

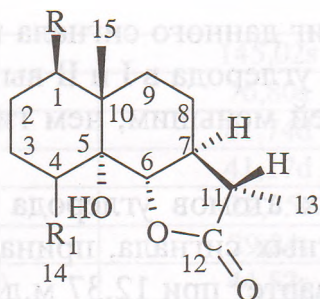
При сопоставлении химических сдвигов (ХС) углеродов метиленовых групп I, II и III заметно, что, за исключением триплета при 26,82 м.д. в III, все ХС хорошо совпадают. Триплет при 26,82 м.д. в спектре Off resonance ацетилартемина отнесен к углероду метиле-

новой группы C_2 . Диамагнитный сдвиг данного сигнала по сравнению с таковыми аналогичных атомов углерода в I и II вызван наличием ацетильной группы, обладающей меньшим, чем гидроксильная группа, β -вкладом [145, 151].

В области sp^3 -гибридизированных атомов углерода в спектре артемина также имеются два квартетных сигнала, принадлежащих двум углеродам метильных групп. Квартет при 12,37 м.д. по значению соответствует углероду метильной группы при лактонном цикле C_{13} с транс-сочлененным лактонным кольцом. Правомерность отнесения сигнала при 12,37 м.д. к C_{13} подтверждает значение ХС квартетного сигнала в II, III. Как видно из данных, значение ХС сигнала C_{13} в спектрах II (12,35 м.д.) и III (12,36 м.д.) остается без изменения.

Лактонный атом углерода (C_6) в спектре проявляется в виде дублета при 81,74 м.д. Значение ХС обсуждаемого сигнала характерно для транс-ориентированного лактонного цикла. Следует отметить, что, согласно имеющимся данным, величина ХС лактонного углерода зависит от ориентации лактонного цикла в молекуле. При транс-ориентации сигнал лактонного углерода обнаруживается в более (~4-5 м.д.) слабом поле, чем при цис-ориентации. Например, сигнал лактонного углерода α - и β -сантионинов при переходе в соответствующие α - и β -эписантионины сдвигается в сторону сильного поля. Аналогичным образом ведет себя этот сигнал в спектре ЯМР ^{13}C бадхызина при переходе в эпи-производное (изобадхызин) [65].

Спектр Off resonance артемина имеет четыре синглетных сигнала, два из которых принадлежат двум sp^3 -гибридизированным углеродам (C_5 и C_{10}), а два - sp^3 -гибридизированным атомам углерода (C_4 и C_{12}). Сигнал при 44,52 м.д. относится к C_{10} . Этот сигнал в спектре ацетилпроизводного (III) обнаруживается на 0,75 м.д. в сильном поле. В отличие от этого квартет метильной группы при C_{10} в спектре III по сравнению с таковым I сдвигается на 1,27 м.д. в сторону слабого поля. Диамагнитный сдвиг сигнала C_{10} и парамагнитный сдвиг квартета метильной группы при C_{10} можно объяснить наличием в молекуле III ацетильной группы.



- I. $R = -OH$; $R_1 = -CH_2$
 II. $R = -OH$; $R_1 = -CH_3$
 III. $R = -OCOCH_3$; $R_1 = =CH_2$

Остальные синглетные сигналы, соответствующие C_4 и C_{12} , в спектре I найдены при 142,02 и 179,29 м.д.

Сигнал экзометилена при C_4 (C_{14}) в Off resonance спектре артемина обнаружили в виде триплета при 112,27 м.д. Принадлежность последнего C_{14} доказана гидрированием I. В спектре II C_{14} проявляется при 16,69 м.д. в виде квартетного сигнала.

3.2.4. МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ

Изучение процессов распада сложных молекул под действием ионизирующего излучения привело к созданию новой области органической химии – структурной масс-спектрометрии, развитие которой приближает решение одной из основных проблем анализа органических соединений: определения состава и строения молекулы по ее масс-спектру. При исследовании структуры неизвестного соединения одной из важнейших характеристик является масса молекулярного иона, характеризующая молекулярный вес соединения. Обычно, молекулярными считают ионы, обладающих наибольшей массой. Чтобы выявить не являются ли эти ионы осколочными, спектр снимают при различных энергиях ионизирующих электронов. Если отношение интенсивности пика рассматриваемого иона к полному ионному току растет при уменьшении энергии электронов, данный ион можно интерпретировать как молекулярный.

Пик молекулярных ионов может быть идентифицирован также по связанному с ним метастабильному распаду, как это было сделано при исследовании масс-спектра вещества, которому приписывалось формула симметричного триоксана. Предполагалось, что

малоинтенсивный пик ионов с массой 90 представляет собой изотопный пик весьма распространенных ионов с массой 89. Однако, наличие в спектре пика метастабильных ионов с массой 88 соответствующих переходу $90^+ \rightarrow 89^+ + \text{H}$, указывало на присутствие соединения с молекулярной массой 90.

Информация, получаемая при рассмотрении молекулярных ионов, должна быть дополнена изучением распределения интенсивностей в остальной части масс-спектра. Тем более, что спектры соединений, содержащих гидроксил, галогены и некоторые другие группы, имеют малоинтенсивный молекулярный пик или вовсе лишены его. Рассматривая различные осколочные ионы, можно установить связь их с предполагаемой структурой, так как, в конечном счете, интенсивность тех или иных осколочных ионов всегда соответствует общим химическим представлениям о структуре исходной молекулы. При структурных исследованиях пользуются определенными эмпирическими правилами, в соответствии с которыми интенсивность пиков основных осколочных ионов определяется перечисленными ниже факторами.

1. Вероятность отрыва небольших радикалов R от исходной молекулы при разрыве химически слабой связи (например, отрыв метильной группы, находящиеся в β -положении к ненасыщенной связи). При этом образуется довольно интенсивный пик ионов $(\text{M-R})^+$. В ряде случаев гетероатомы N, O, S влияют на распад аналогично двойной связи, т.е. в цепи происходит разрыв связи, находящейся в β -положении к этому атому. При наличии монозамещенной циклической системы интенсивный пик отвечает ионам, образующимся при разрыве α -связи по отношению к кольцу, если оно насыщено, и β -связи, если оно ненасыщено. Соединения с разветвленной алкильной цепью претерпевают распад в месте разветвления. При наличии карбонильной группы происходит разрыв связей, находящихся «по обе стороны» от этой группы.
2. Возможность удаления из исходной молекулы или из образовавшихся осколочных ионов частиц H_2O , CO, C_2H_2 , C_2H_4 и

т.д. с образованием интенсивных пиков ионов $(M - H_2O)^+$, $(M - CO)^+$ и т.д.

3. Вероятность образования (при отрыве радикала или радикалов от исходной молекулы или от образующихся осколков) заряженной стабильной ненасыщенной системы.
4. Возможность образования промежуточной (обычно циклической) системы, распадающейся в дальнейшем на стабильные ионы (ионы тропилия или его аналогов с атомами S, O или N в цикле).
5. Возможность образования благодаря стерическим факторам таутомерных структур на первой или последующих стадиях распада молекулярного иона.

При установлении структуры неизвестного соединения значение механизма распада часто позволяет обнаружить такие «тонкие черты» исследуемого соединения, как взаимное положение заместителей в сложных многоядерных системах, компланарность колец и др.

После принятия ряда альтернативных структур, детального рассмотрения их гипотетических путей распада при электронном ударе и сопоставления с экспериментальными данными осуществляется выбор той или иной структуры [152-154].

Этот метод установления структур сложных соединений сыграл весьма важную роль при исследовании ряда биологически активных веществ и родственных соединений.

Масс-спектрометрический метод применен для определения последовательности аминокислот в пептидах, содержащих остатки аспарагиновой и глутаминовой кислот и в депсипептидах. На основании масс-спектрометрических данных установились размеры кольца циклических депсипептидов. Характер окси- и аминокислотного остатков, входящих в состав 2,5-дикетоморфолинов и структура тетра- и гексациклодепсипептидов и т.д.*

По масс-спектрам удалось установить конфигурацию эписмер-

* Шемякин М.М., Вульфсон Н.С., Пучков В.А. и др. Изв. АН СССР, отд. хим. наук. 1966. С. 1539.

ных третичных спиртов в ряду D-гомостероидов^{**} вторичных стероидных спиртов [2].

Весьма широкие перспективы для установления структуры сложных органических, в том числе природных соединений открываются при применении масс-спектрометрии высокого разрешения, малолинейчатой масс-спектрометрии и, наконец, комплексного применения хроматографии и масс-спектрометрии высокого разрешения. Последний метод является сейчас наиболее важным, дающим максимальную информацию о качественном составе исследуемой смеси и идентификации отдельных компонентов.

Дальнейшее развитие рассматриваемой области привело к качественно новому подходу в масс-спектрометрической идентификации органических соединений, созданию прибора и методов хромато-масс-спектрометрического анализа.

Необходимо принимать во внимание, что применение хромато-масс-спектрометрии затруднительно лишь в случае сильно реакционноспособных, легко изомеризующихся или термически нестабильных соединений, которые не могут быть «безболезненно» подвергнуты разделению.

Ниже даны несколько примеров по масс-спектрометрическому исследованию сесквитерпеновых лактонов [2].

Арнифолин – сесквитерпеновый лактон состава $C_{20}H_{26}O_6 \cdot H_2O$ с т.пл. 128-137⁰С (с разложением).

Масс-спектр арнифолина (Рис. 3.2.4.1 и 3.2.4.2) содержит пик молекулярного иона низкой интенсивности. Начальным этапом фрагментации арнифолина является как показано на схеме, распад молекулярного иона по нескольким параллельным конкурирующим направлениям. Фрагмент с m/e 344 образуется в результате отщепления молекулы воды от молекулярного иона. Наличие в молекуле арнифолина лактонного карбонила приводит к выбросу из молекулярного иона СО-группы. В результате лактонный цикл переходит в дигидрофурановой и образуется фрагмент с m/e 334.

^{**} Вулфсон Н.С., Торгов И.В., Зарецкий В.И. Изв. АН СССР, сер. хим. 1964. №1. С. 184.

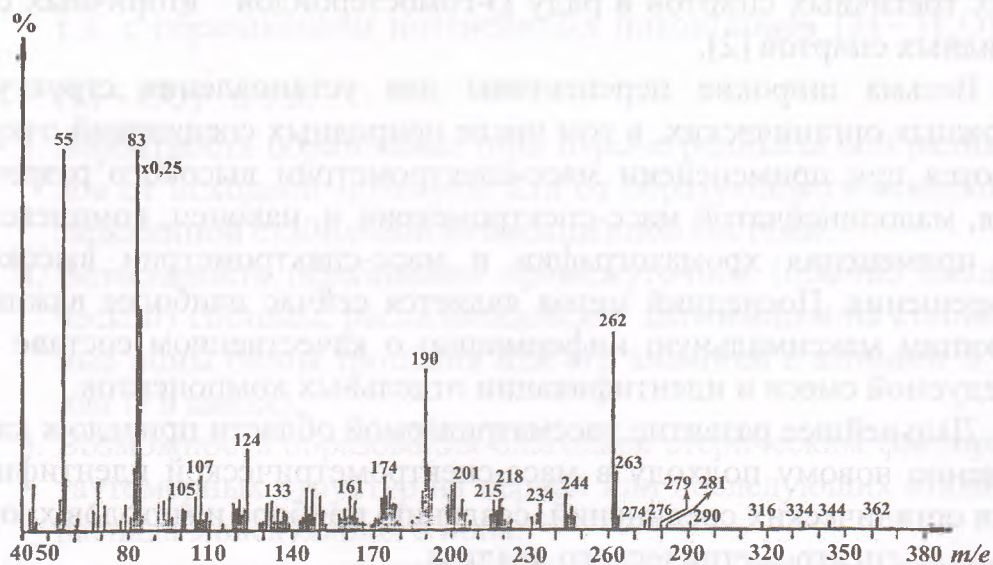


Рис. 3.2.4.1. Масс-спектр арнифолина.

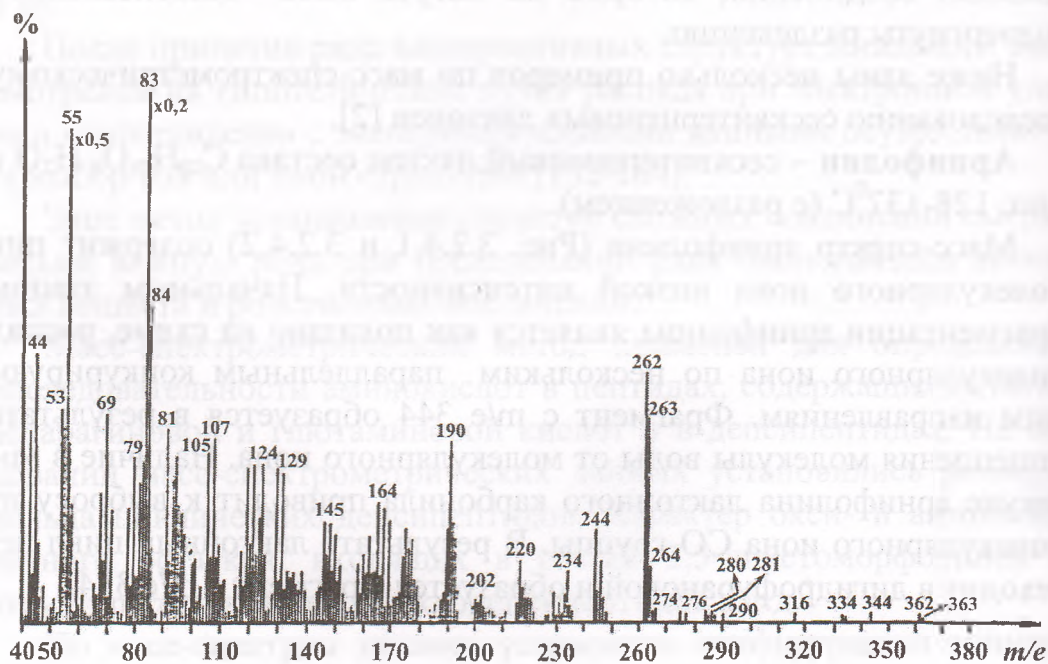


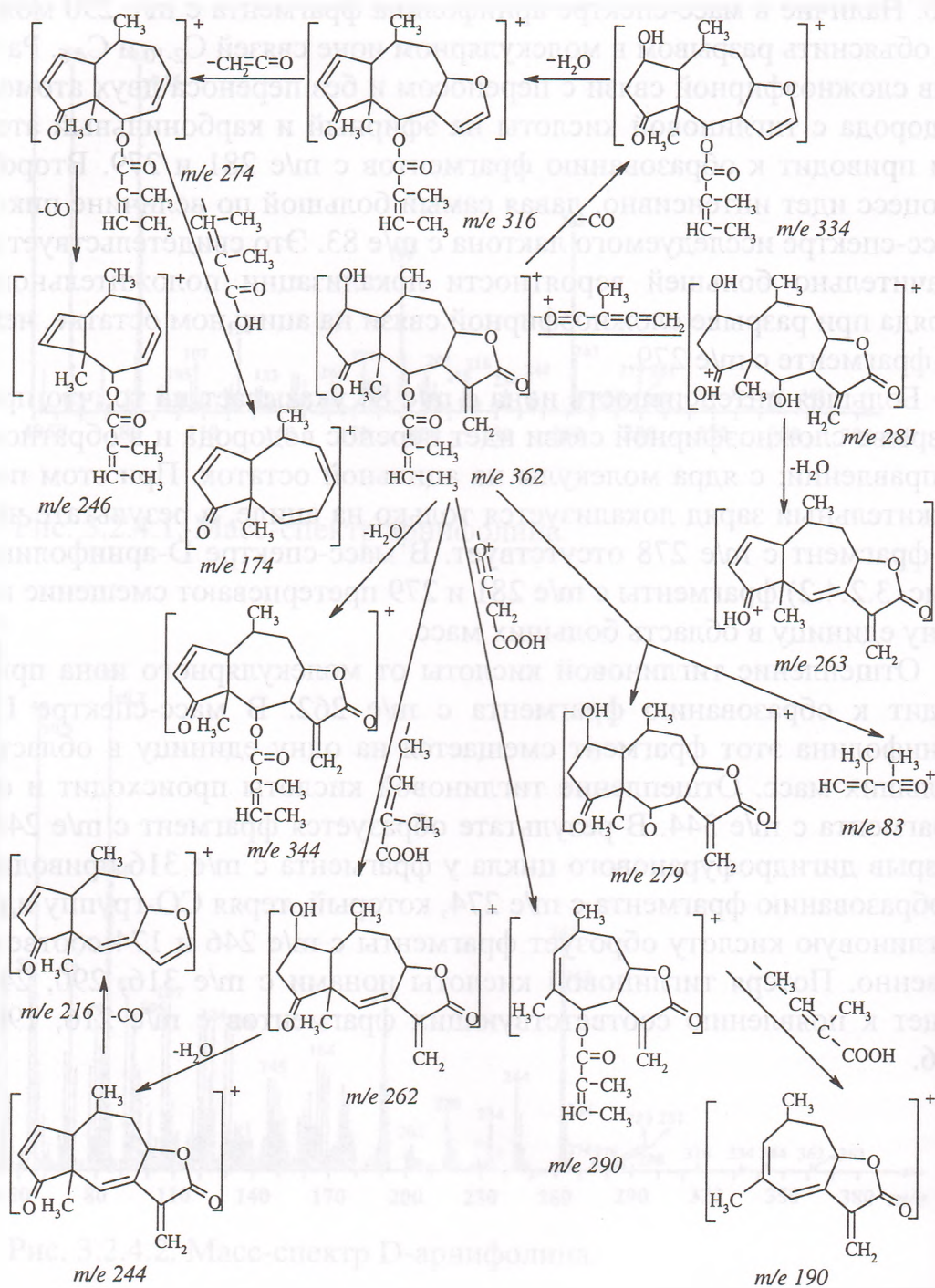
Рис. 3.2.4.2. Масс-спектр D-арнифолина.

Потеря ионом с m/e 334 молекулы воды, а ионом с m/e 344 СО-группы приводит к образованию одного и того же фрагмента с m/e 316. Наличие в масс-спектре арнифолина фрагмента с m/e 290 можно объяснить разрывом в молекулярном ионе связей C_{2-10} и C_{4-5} . Разрыв сложноэфирной связи с переносом и без переноса двух атомов водорода с тиглиновой кислоты на эфирный и карбонильный атомы приводит к образованию фрагментов с m/e 281 и 279. Второй процесс идет интенсивно, давая самый большой по величине пик в масс-спектре исследуемого лактона с m/e 83. Это свидетельствует о значительно большей вероятности локализации положительного заряда при разрыве сложноэфирной связи на ацильном остатке, чем на фрагменте с m/e 279.

Большая интенсивность иона с m/e 84 указывает на то, что при разрыве сложноэфирной связи идет перенос водорода и в обратном направлении: с ядра молекулы на ацильный остаток. При этом положительный заряд локализуется только на ациле, в результате чего фрагмент с m/e 278 отсутствует. В масс-спектре D-арнифолина (Рис. 3.2.4.2) фрагменты с m/e 281 и 279 претерпевают смещение на одну единицу в область больших масс.

Отщепление тиглиновой кислоты от молекулярного иона приводит к образованию фрагмента с m/e 262. В масс-спектре D-арнифолина этот фрагмент смещается на одну единицу в область больших масс. Отщепление тиглиновой кислоты происходит и от фрагмента с m/e 344. В результате образуется фрагмент с m/e 244. Разрыв дигидрофуранового цикла у фрагмента с m/e 316 приводит к образованию фрагмента с m/e 274, который, теряя СО-группу или тиглиновую кислоту образует фрагменты с m/e 246 и 174 соответственно. Потеря тиглиновой кислоты ионами с m/e 316, 290, 246 ведет к появлению соответствующих фрагментов с m/e 216, 190, 146.

Предполагаемая схема распада арнифолина



Таким образом, из приведенных выше данных видно, что основные фрагменты в масс-спектре обусловлены наличием в молекуле арнифолина спиртовой гидроксильной группы, ацила тиглиновой кислоты и карбонила лактонного цикла.

Германин А – гермакранолид состава $C_{20}H_{22}O_6$ с т.пл. 150-153°C (с разложением). Масс-спектр его содержит пик молекулярного иона очень низкой интенсивности с m/e 362 (0,05%), соответствующий бруттоформуле данного соединения. В условиях дейтерообмена с парами D-O-метилового спирта ион M^+ смещается на одну единицу в область больших масс, что указывает на присутствие одного гидроксила в молекуле исследуемого соединения (Рис. 3.2.4.3 и 3.2.4.4).

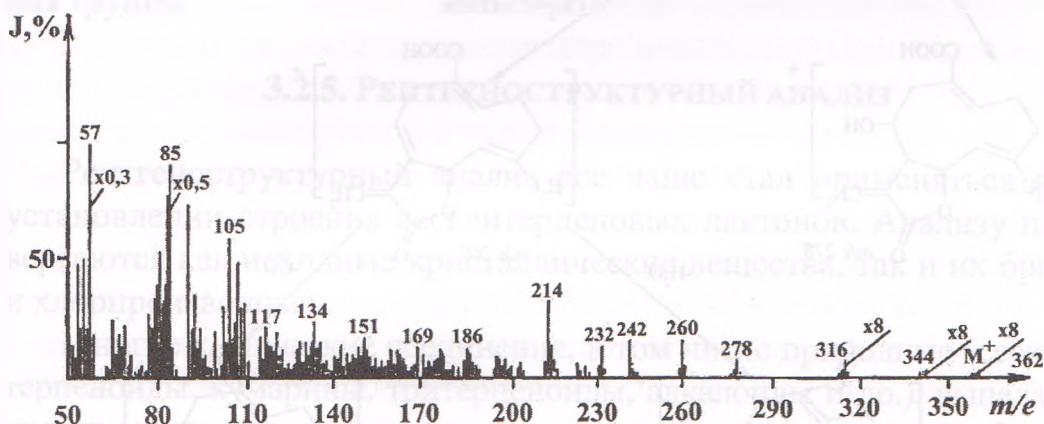


Рис. 3.2.4.3. Масс-спектр германина А.

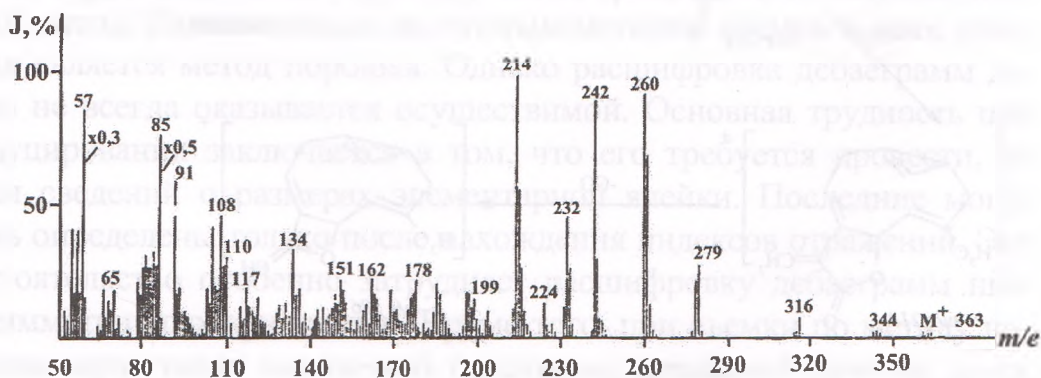
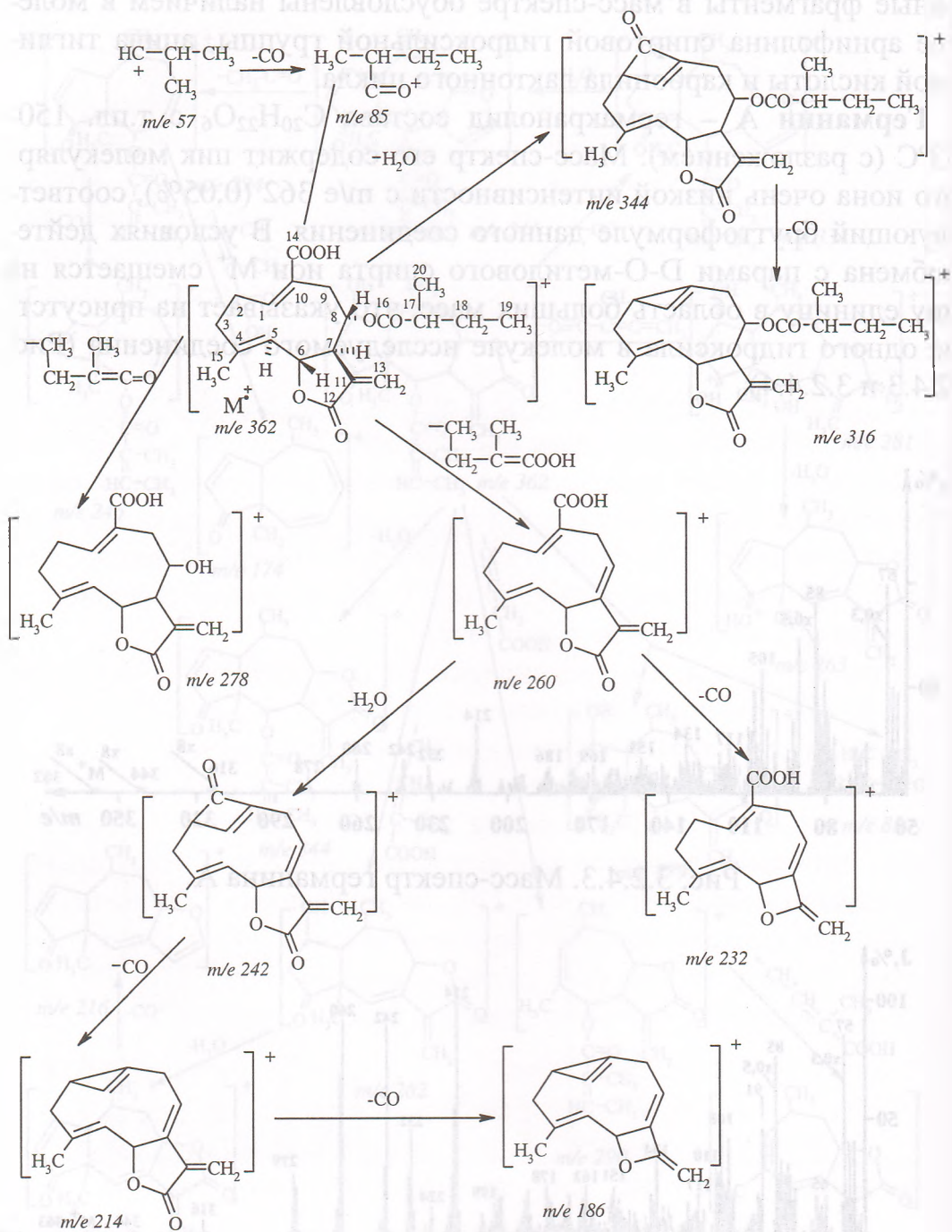


Рис. 3.2.4.4. Масс-спектр D-германина А.

Предполагаемая схема распада германина А



Основным направлением его распада является элиминирование ацильного остатка α -метилмасляной кислоты с образованием иона m/e 85 (54%), который затем теряя CO-группу дает фрагмент с m/e 57 (100%). Это указывает на присутствие в молекуле германина А сложнэфирной группы. Основные ионы в области высоких и средних масс при диссоциативной ионизации германина А образуются за счет отщепления молекул H_2O , групп $-CO$, $ROOH$ и молекулы кетена (см. схему распада германина А).

Ион M^+-H_2O (m/e 344; 0,1%) обусловлен наличием карбоксильной группы, а фрагмент M^+-H_2O-CO (m/e 316; 0,25%) – наличием в его молекуле карбонильной группы, лактонного цикла и ацильного остатка. Таким образом, масс-спектр германина А полностью подтверждает установленную структуру, в которой имеет карбоксильная группа.

3.2.5. РЕНТГЕНОСТРУКТУРНЫЙ АНАЛИЗ

Рентгеноструктурный анализ все чаще стал применяться при установлении строения сесквитерпеновых лактонов. Анализу подвергаются как исходные кристаллические вещества, так и их бром- и хлорпроизводные.

Многие химические соединения, в том числе природные (сесквитерпеноиды, кумарины, тритерпеноиды, алкалоиды и др.), выпадают при кристаллизации в виде мелкокристаллических порошков. Отсутствие сколько-нибудь крупных монокристаллов не позволяет использовать для определения структуры метод вращения и полихроматический метод. Единственным доступным методом съемки в этих условиях является метод порошка. Однако расшифровка дебаеграмм далеко не всегда оказывается осуществимой. Основная трудность при индуцировании заключается в том, что его требуется провести, не имея сведений о размерах элементарной ячейки. Последние могут быть определены только после нахождения индексов отражений. Это обстоятельство особенно затрудняет расшифровку дебаеграмм низкосимметричных кристаллов. Кроме того, при съемки по методу порошка вероятность наложений отдельных отражений друг на друга значительно выше, чем при использовании других методов.

Отражения перекрываются тем чаще, чем больше размеры элементарной ячейки (и чем короче длина волны). Многие соединения вследствие несовершенства кристаллической решетки дают дебаеграммы с весьма размытыми, нечеткими линиями, что тоже существенно увеличивает количество наложений и затрудняет индентирование линий дебаеграмм. Как правило, низкосимметричные кристаллические соединения с параметрами решетки, превышающими 8-10Å, не дающие кристаллов достаточных размеров, остаются недоступными для полного рентгеноструктурного исследования [155]. Как отмечают авторы работы [155] во многих случаях рентгенографический метод анализа структуры можно заменить электронографическим, в котором в качестве объекта используется не монокристалл, текстурированный поликристаллический образец – тонкий слой вещества, в котором осуществляется некоторая преимущественная ориентация кристалликов. Однако электронографический метод имеет свои принципиальные затруднения, часто препятствующие проведению надежного и исчерпывающего анализа сложных структур. Из вышеприведенного ясно, насколько важной задачей является для структурного анализа выращивание кристаллов, пригодных для исследования методами вращения и Лауэ.

Таким образом, в направлении полного структурного исследования метод порошка имеет сравнительно ограниченное применение, а при решении других вопросов, побочных, с точки зрения кристаллического структурного анализа, этот метод применяется очень широко. К таким вопросам относятся задачи идентификации и определения фазового состава образцов, выявление кристаллических модификаций, существующих при разных температурах, исследование текстур (преимущественных ориентировок в поликристаллическом агрегате), определение размеров кристалликов. Метод порошка применяется также при прецизионных определениях констант решетки высокосимметричных (главным образом, кубических) кристаллов и при рентгенографическом определении коэффициента теплового расширения.

Из всех вышеотмеченных вопросов считаем целесообразным рассмотреть проблемы определения фазного состава по дебаеграмме исследуемого образца.

Каждое кристаллическое вещество характеризуется своей решеткой, определенным химическим составом и определенным распределением атомов по элементарной ячейке решетки. Геометрия определяет собой набор межплоскостных расстояний (а следовательно брегговских углов θ при дифракции на заданном излучении), а индивидуальность и распределение атомов - интенсивность дифрагированных лучей. Очень возможен случай, когда два вещества имеют геометрически одинаковую решетку. Не существует, однако, двух разных химических соединений, которые содержали бы в геометрически равных ячейках одинаково размещенные и идентичные (с точностью до подобия в рассеивающей способности) атомы. Хотя, исключение иногда составляют неупорядоченные твердые растворы, которые могут имитировать, например, простое вещество как по своей структуре, так и по параметрам решетки (при соответствующей концентрации компонентов).

Иначе говоря, можно представить вещества, дающие рентгенограммы, одинаковые по расположению рефлексов, но мало вероятности встретиться с двумя разными соединениями, рентгенограммы которых совпадали бы и по направлениям и по относительной интенсивности всех отражений. По этой причине дифракционная картина может служить своеобразным «паспортом» химического соединения, его «дактилоскопическим отпечатком», по которому можно установить, с каким именно из известных уже ранее соединений имеет дело исследователь. Смесь нескольких индивидуальных веществ дает рентгенограмму, представляющую собой наложение дифракционных эффектов, характеризующих отдельные фазы. Анализируя полученную дифракционную картину можно определить фазовый (а, следовательно, и химический) состав вещества.

Наиболее простым и удобным дифракционным паспортом является дебаеграмма, содержащая всегда полный набор отражений, даваемых соединением на данном излучении.

Преимуществом метода порошка является также отсутствие необходимости выращивать и ориентировать монокристаллы соединения, простота устройства рентгеновских камер, относительная несложность необходимых расчетных операций, сводящихся к нахождению списка d/n и оценке интенсивности линий дебаеграммы.

В силу этих причин применение метода порошка для идентификации веществ и определения фазового состава твердых смесей получило весьма широкое распространение как в химии, так и в минералогии.

Рентгеновский метод, как и всякий другой метод анализа состава препарата, имеет свои преимущества и недостатки. Его главным недостатком является малая чувствительность. Фазовые составляющие смеси, содержащиеся в количестве меньшем, чем 0,5-1%, как правило, выявить уже не удастся.

Преимущества рентгеновского метода заключаются в следующем: 1) препарат не разрушается при анализе; 2) для анализа требуется очень небольшое количество вещества; 3) анализ позволяет установить не только химический, но и фазовый состав препарата и, в частности, различать модификации и изомеры одного и того же химического соединения. Эти преимущества и объясняют широкое распространение рентгенофазового метода веществ наряду с такими методами как химический, спектральные (ИК-, УФ-, ЯМР- ^1H , ЯМР- ^{13}C , масс-) и рентгеноспектральный.

Используя метод рентгеноструктурного анализа установлена структура и стереохимия сесквитерпеноидов мискандерина и дигидромиканолида [156], цитотоксического гермакранолида молефантина, выделенного из *Elephantus mollis* [157] и вернодесмина [158].

При исследовании структуры и стереохимии сесквитерпеновых лактонов силеролида, изосилеролида и лазолида установлено, что в основе эвдесманолидов, выделенных из семейства зонтичных (*Apiaceae*) лежит совершенно новый углеродный скелет, охарактеризованный как $5\beta\text{H}, 6\alpha\text{H}, 7\alpha\text{H}, 10\alpha\text{CH}_3$ -эвдесман-6,12-олид, взамен ранее принятого углеродного скелета – $5\alpha\text{H}, 6\beta\text{H}, 7\alpha\text{H}, 10\beta\text{CH}_3$ -эвдесман-6,12-олида [159].

Исследование гвайанолидов бадхызина, изобадхызина и эвдесманолидов бадхызинина и бадхызидина, выделенные из ферулы яйцевидной (*Ferula oopoda* (Boiss. et Bushe) Boiss. – сем. *Apiaceae*) X-лучами показало, что стереохимия как гвайанолидов, а также эвдесманолидов при C_5 , C_6 , C_7 и C_{11} одинаково [160, 161], т.е. этим лактонам соответствует строение:

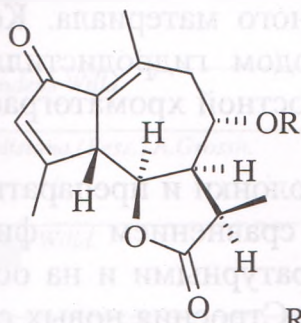
Бадхызин – 2-оксо-8 α -ангелоилокси- $5\beta\text{H}, 6\alpha\text{H}, 7\alpha\text{H}, 11\beta\text{CH}_3$ -гвай-

1(10), 3(4)-диен-6,12-олид (1).

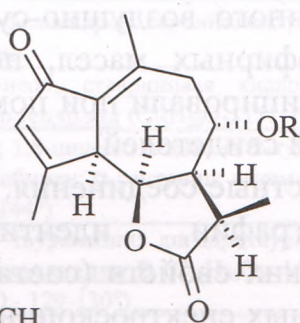
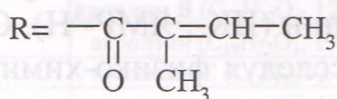
Изобадхызин (C_5 -эпимер бадхызина) – 2-оксо-8 α -ангелоилокси-5 α H,6 α H, 7 α H,11 β CH₃-гвай-1(10),3(4)-диен-6,12-олид (2).

Бадхизинин – 1 β – ангелоилокси - 2,3 β -эпокси-5 β H, 6 α H, 7 α H, 10 α CH₃ - эвдесм -4(14),11(13)-диен-6,12-олид (3).

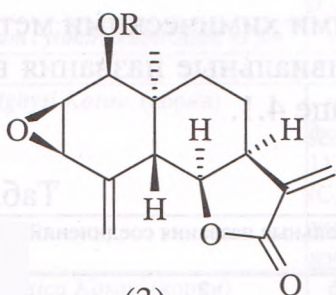
Бадхизидин – 1 β -ангелоилокси-2,3 β -эпокси-5 β H,6 α H, 7 α H,11 α H,10 α CH₃-эвдесм-4(14)-ен-6,12-олид (4).



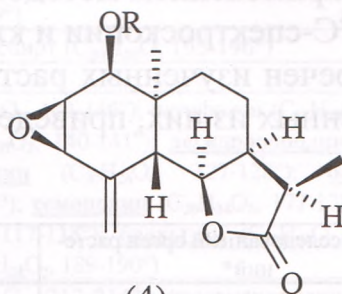
(1)



(2)



(3)



(4)

ГЛАВА IV. ХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВИДОВ ИЗ СЕМЕЙСТВ

ASTERACEAE И APIACEAE

Вещества выделяли методами колоночной (нейтральная Al_2O_3 и силикагель), препаративной (на пластинках «Silufol») хроматографии суммы экстрактивных веществ, полученных путем экстракции измельченного воздушно-сухого растительного материала. Компоненты эфирных масел, полученные методом гидродистилляции идентифицировали при помощи газо-жидкостной хроматографии с добавкой свидетелей.

Известные соединения, выделение из колонки и препаративной хроматографии, идентифицировали сравнением физико-химических свойств (состав, т.пл.) с литературными и на основании данных спектроскопии (ИК-, ЯМР- 1H). Строения новых соединений устанавливали исследуя физико-химические свойства и широким применением методов спектроскопии – ИК-, УФ-, ЯМР- 1H и ЯМР- ^{13}C -спектроскопии и классическими химическими методами.

Перечен изученных растений и тривиальные названия веществ, выделенных из них, приведены в таблице 4.1.

Таблица 4.1

Виды и исследованный орган растения*	Тривиальные названия соединений**
1	2
Сем. <i>Asteraceae</i>	
<i>Artemisia absinthium</i> L.	абзиндиол*** ($C_{15}H_{22}O_4$, 124-125°); артабин ($C_{15}H_{22}O_3$, 161-163°)
<i>A. chazarica</i> Rzazade	α -сантонин ($C_{15}H_{18}O_3$, 171-172°С); тауремизин ($C_{15}H_{20}O_4$, 176-177°С)
<i>A. feodorovii</i> Rzazade	шоначалин А ($C_{15}H_{22}O_4$, вязкое масло); шоначалин В ($C_{15}H_{22}O_4$, 127-129°); шоначалин С ($C_{15}H_{22}O_4$, 203-205°); шоначалин D ($C_{15}H_{22}O_3$, 110-112°)
<i>A. fragrans</i> Willd.	α -пинен; β -пинен; 1,8-цинеол; п-цимол; α -туйон; β -туйон; камфен; камфора; мирцен; сабинен; лимонен; β -фелландрен; ериванин ($C_{15}H_{22}O_4$, 204-205°); алханен ($C_{15}H_{22}O_3$, 167-168°); алханин ($C_{15}H_{20}O_4$, 201-203°); алханол ($C_{15}H_{22}O_4$, 179-181°); артапшин ($C_{15}H_{22}O_4$, вязкое масло); джейранбатанолил ($C_{15}H_{20}O_4$, 186-188°); артапшинин ($C_{15}H_{22}O_4$, вязкое масло)

1	2
<i>A. hanseniana</i> var. <i>phylostachys</i> Grossh.	таурин ($C_{15}H_{20}O_3$, 117-118°); дезокси-ψ-сantonин ($C_{15}H_{20}O_3$, 97-98°); артемин ($C_{15}H_{22}O_4$, 231-232°); тауремизин, срыванин
<i>A. incana</i> (L.) Druce= <i>A. fasciculata</i> M.B.	аустрицин ($C_{15}H_{18}O_4$, 149-150°)
<i>A. nachitschevanica</i> Rzazade	α-сantonин; β-сantonин ($C_{15}H_{18}O_3$, 216-216°)
<i>A. santonica</i> L.	α-сantonин; артемизин ($C_{15}H_{18}O_4$, 201-203°)
<i>A. spicigera</i> C.Koch.	α-пинен; β-пинен; 1,8-цинеол; камфен; камфора; лимонен; сабинен; мирцен; β-фелландрен; терпинолен; γ-терпинен; α-сantonин; β-сantonин
<i>A. splendens</i> Willd.	d-камфора; l-борнеол; стеариновая кислота; β-ситостерин; аустрицин; сплендолид ($C_{15}H_{20}O_3$, 151-152°)
<i>A. szovitsiana</i> (Bess.) A.Grossh.	α-пинен; β-пинен; 1,8-цинеол; п-цимол; α-гуйон; β-гуйон; камфен; лимонен; сабинен; α-сantonин; артемизин; артесовин ($C_{15}H_{20}O_3$, 142-144°)
<i>A. taurica</i> Willd.	таурин; артемин; тауремизин; дигидротаурин ($C_{15}H_{22}O_3$, 173-175°); дегидрошоначалин В ($C_{15}H_{20}O_4$, 166-168°); шоначалин В ($C_{15}H_{22}O_4$, 129-130°)
<i>Acroptilon repens</i> (L.) DC.	акроптин ($C_{19}H_{22}O_4$, 199-201°)
<i>Inula britanica</i> L.	пулхелин С ($C_{15}H_{20}O_4$, 199-202°)
<i>Inula helenium</i> L.	алантолактон ($C_{15}H_{20}O_2$, 76-77°); изоалантолактон ($C_{15}H_{20}O_2$, 117-119°)
<i>Xeranthemum cylindricetum</i> Sibth. et Sm.	тритерпеновый спирт ($C_{30}H_{50}O$, 195-196°)
Сем. <i>Apiaceae</i>	
<i>Ferula badghysi</i> Korov. (корни)	скопорон ($C_{11}H_{10}O_4$, 144-146°); латифолон ($C_{11}H_{12}O_4$, 90-92°); фероподин ($C_{15}H_{20}O_2$, 140-141°); дегидроооподин ($C_{20}H_{24}O_4$, 113-114°); ооподин ($C_{20}H_{26}O_4$, 127-128°); бадхызинин ($C_{20}H_{24}O_5$, 104-105°); семоподин ($C_{20}H_{24}O_5$, 177-178°); бадхызидин ($C_{20}H_{26}O_5$, 117-118°); бадхызин ($C_{20}H_{24}O_5$, 139-140°); изобадхызин ($C_{20}H_{24}O_5$, 189-190°)
<i>Ferula caucasica</i> Korov. (корни)	феукрин ($C_{24}H_{32}O_5$, 212-214°); изосамаркандин ($C_{24}H_{32}O_5$, 221-222°); бадракемон ($C_{24}H_{28}O_4$, 184-185°); ангелат изосамаркандина ($C_{29}H_{38}O_6$, 176-178°);
<i>F. diversivittata</i> Rglet. Schalh. (корни)	диверсолид ($C_{29}H_{32}O_9$, 201-203°); диверсин ($C_{19}H_{20}O_4$, 99-100°); транс-диверсин ($C_{19}H_{20}O_4$, 96-98°)
<i>F. dissecta</i> (Ledeb.) Ledeb. (корни)	l-чимгин ($C_{17}H_{32}O_3$, 156-157°); l-чимганин ($C_{18}H_{24}O_4$, 84-86°); фердизин ($C_{13}H_{16}O_3$, вязкое масло)
<i>F. jaeshkeana</i> Vatke. (корни)	ферингин ($C_{22}H_{30}O_4$, густая прозрачная смолка); чимгандиол (йешкиандиол, ферутинол) ($C_{15}H_{26}O_2$, 88-89°)
<i>F. litwinowiana</i> K.Pol. (корни)	умбеллиферон ($C_9H_6O_3$, 233-234°); диверсолид (малафил); диверсин; транс-диверсин
<i>F. oopoda</i> (Boiss. et Buhse.) Boiss. (корни)	скопорон; латифолон; фероподин ; оксилактон ($C_{15}H_{22}O_4$, 212-214°); дегидроооподин ; ооподин ; бадхызинин ; бадхызидин ; семоподин ; ферулин ; ферулидин ; опоферзин ($C_{20}H_{22}O_5$, 150-152°); опофердин ($C_{20}H_{24}O_5$); бадхызин ; изобадхызин ; ароматический сложный эфир ($C_{21}H_{24}O_5$, густое масло)

1	2
<i>F.rigidula</i> DC. (корни)	ангелат курубаш кислоты ($C_{20}H_{30}O_4$); бензоат курубаш кислоты ($C_{22}H_{28}O_4$); ангелат 1,10-эпоксикурубаш кислоты ($C_{20}H_{30}O_5$); ванилат курубаш альдегида ($C_{23}H_{34}O_5$); <u>ригферин</u> ($C_{20}H_{26}O_4$) – густые масла
<i>Ferulago turcomanica</i> Schischk. (корни)	остол ($C_{15}H_{16}O_3$, 84-85°); изоимператорин ($C_{16}H_{14}O_4$, 107-108,5°); оксипейцеданин ($C_{16}H_{14}O_5$, 142-142,5°); гидрат оксипейцеданина ($C_{16}H_{16}O_6$, 131-133°); изоксипейцеданин ($C_{16}H_{14}O_5$, 143-145°)
<i>Heracleum sosnowskyi</i> Manden. (корни)	бергаптен ($C_{12}H_8O_4$, 187-189°); изобергаптен ($C_{12}H_8O_4$, 217-219°); пимпинеллин ($C_{13}H_{10}O_5$, 117-119°); изопимпинеллин ($C_{13}H_{10}O_5$, 148-150°)
<i>Heracleum trachyloma</i> Fisch. et Mey.	бергаптен, ангелицин ($C_{11}H_6O_3$, 137-139°); изопимпинеллин
<i>Heracleum grandiflorum</i> Bieb.	умбеллиферон; скополетин ($C_{10}H_8O_4$, 203-204°); псорален ($C_{11}H_6O_3$, 162-163°); бергаптен; ксантотоксин ($C_{12}H_8O_4$, 144-145°); пимпинеллин; изопимпинеллин
<i>Heracleum grandiflorum</i> Bieb. (корни)	умбеллиферон; скополетин; мармезин ($C_{14}H_{14}O_4$, 189-191°); ксантотоксин; ксантотоксол ($C_{11}H_6O_4$, 248-250°); псорален; бергаптен; изобергаптен; пимпинеллин; изопимпинеллин
<i>Heracleum pastinacifolium</i> C.Koch. (корни)	умбеллиферон; бергаптен; изобергаптен; сфондин ($C_{12}H_8O_4$, 190-192°); пимпинеллин; изопимпинеллин
<i>Prangos latiloba</i> Eug.Kor. (корни)	оксипейцеданин; гидрат оксипейцеданина; изоимператорин; мармезин ($C_{16}H_{14}O_5$, 143-145°); пранчимгин ($C_{19}H_{20}O_5$, 138-140°);
Прочие семейства	
<i>Dictamnus tadshikorum</i> Vved. (корни)	лимонин ($C_{26}H_{30}O_8$, 297-299°)
<i>Lavanda vera</i> L.	урсоловая кислота ($C_{30}H_{48}O_3$, 270-272°);
<i>Nepeta transcaucasica</i> A.Grossh.	урсоловая кислота
<i>Olea europaea</i> L.	олеановая кислота ($C_{30}H_{48}O_3$, 303-305°); хедерагенин ($C_{30}H_{48}O_4$, 260-262°)
<i>Narcissus tazetta</i> (цветы)	изорамнетин ($C_{16}H_{12}O_7$, 319-321°); нарициссин ($C_{28}H_{32}O_{16}$, 175-177°); α-пинен; β-пинен; Δ ³ -карен; сабинен; лимонен; γ-терпинен; 1,8-цинсол; п-цимол; α-терпинен; линалоол; метилбензоат; бензилацетат; бензиловый спирт; метиловый эфир фенилуксусной кислоты; нерол; гераниол; метиловый эфир коричной кислоты; коричный спирт; метилантранилат; н-нонадециловый спирт; муравьиная; масляная; энантовая; бензойная; уксусная; валериановая; каприловая; пропионовая; капроновая; пеларгоновая кислоты.
Примечания: * - Если не указан орган, то имеется в виду надземная часть растения. ** - В скобках указаны эмпирическая формула и температуры плавления (т.пл. в °C) исследуемых веществ *** - Подчеркнутые соединения – новые	

ГЕРМАКРАНОЛИДЫ И ЭЛЕМАНОЛИДЫ

Шоначалин А [134] имеет состав $C_{15}H_{22}O_4$ вязкое масло. В его ИК-спектре (Рис. 4.1) найдены полосы поглощения ОН-группы ($3300-3500\text{ см}^{-1}$), γ -лактонного цикла (1770 см^{-1}) и двойных связей (1670 и 1650 см^{-1}). Ацетилирование шоначалина А в обычных условиях приводит к моноацетилпроизводному (II) состава $C_{17}H_{24}O_5$ и т. пл. $130-132^\circ\text{C}$ (гексан-хлороформ). ИК-спектр (Рис. 4.2) последнего обнаруживает полосы ОН-группы (3320 см^{-1}), γ -лактонного цикла (1780 см^{-1}) и двойных связей (1680 и 1650 см^{-1}).

В ЯМР ^{13}C спектре моноацетилшоначалина А с полным подавлением спин-спинового взаимодействия проявляются 17 сигналов, принадлежащих к 17 атомам углерода, гибридизованные по sp^3 и sp^2 -типам.

Off resonance спектре (здесь и далее при указании мультиплетности сигнала имеется ввиду вид сигнала в условиях неполной развязки от протонов) обнаруживает квадруплеты вторичной метильной (15,77 м.д.), винилметильной (18,02 м.д.) групп и метильной группы сложного эфира (21,15 м.д.). Наличие указанных метильных групп в молекуле также подтверждает спектр ЯМР ^1H (Рис. 4.3.), где найдены дублеты $\text{CH}_3\text{-CH}<$ (1,33 м.д., $J=6,59\text{ Гц}$) $\text{CH}_3\text{-C=}$ (1,69 м.д., $J=1,69\text{ Гц}$) и синглет $\text{CH}_3\text{-C=O}$ (2,10 м.д.).

Исследуемый лактон содержит две вторичные гидроксильные группы. Об этом свидетельствует, во-первых, наличие в спектре ЯМР ^{13}C моноацетилпроизводного дублетных сигналов при 74,99 и 76,62 м.д., вызванных взаимодействием гемгидроксильного углерода и гемацетильного углерода с соответствующими геминальными протонами, во-вторых, присутствие в спектре ЯМР ^1H сигналов, принадлежащих протонам гемгидроксильной (при 3,85 м.д.) и гемацетильной (при 5,07 м.д.) групп.

Шоначалин А содержит две двойные связи. Одна из них по данным Off resonance спектра моноацетилпроизводного является метиленовой (т. 112,23 и с. 146,25 м.д.), вторая – вторично-третичной (к. 18,02; д. 121,82 и с. 147,73 м.д.).

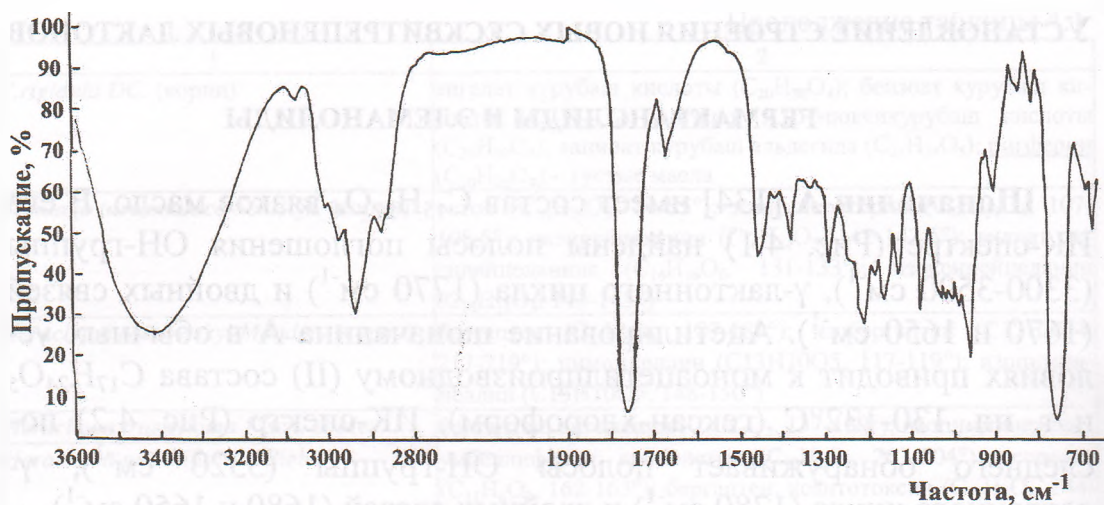


Рис. 4.1. ИК-спектр шоначалина А.

Off resonance спектр моноацетилшоначалина А из-за наложения сигналов не позволяет определить мультиплетность некоторых сигналов. Поэтому, был снят спектр ЯМР ^{13}C “Dept”, в котором найден 13 сигналов, принадлежащих трем метильной, трем циклическим метиленовым, пяти метиновым, одному экзоциклическому метиленовому и одному олефиновому (вторично-третичной двойной связи) углеродным атомам (см. таблицу 4.2).

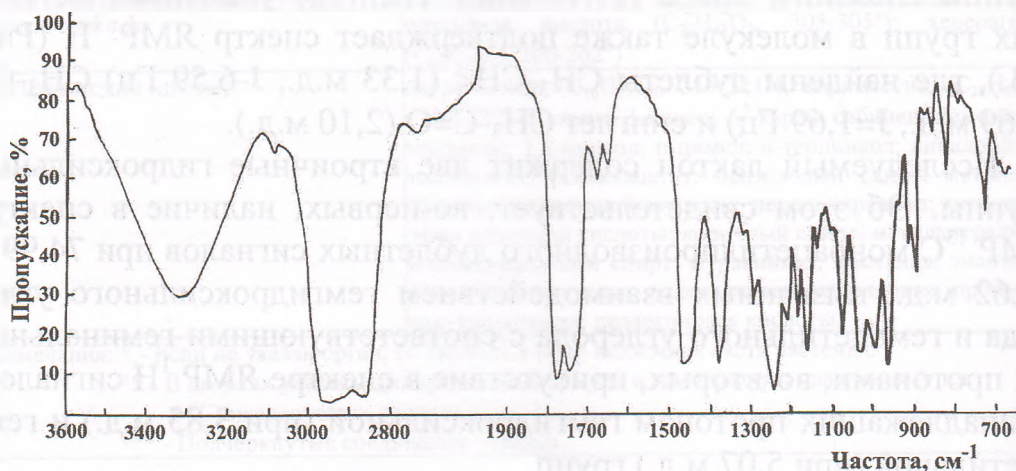


Рис. 4.2. ИК-спектр моноацетилшоначалина А.

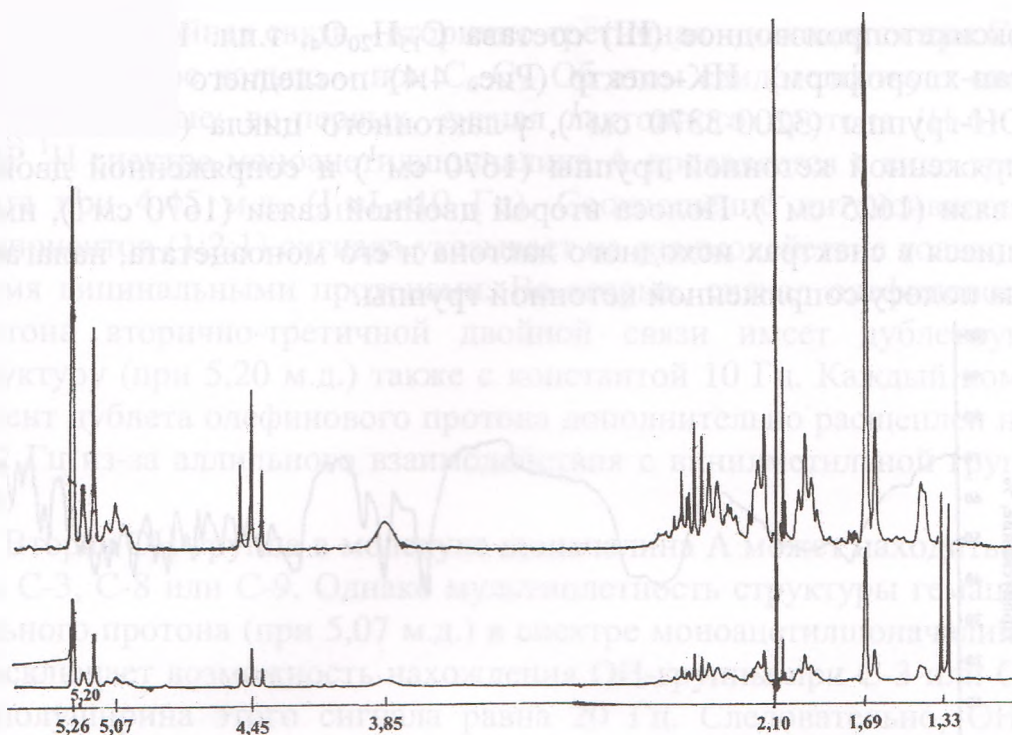


Рис. 4.3. ЯМР ^1H -спектр моноацетилшоначалина А.

Таблица 4.2

Атом углерода	Химический сдвиг	Атом углерода в группировке
C ₁₃	15,77	CH ₃ -
14	17,96	CH ₃ -
17	21,21	CH ₃ -
3	32,84	-CH ₂ -
2	36,27	-CH ₂ -
11	41,24	-CH-
9	42,42	-CH ₂ -
7	51,92	-CH-
1	74,96	-CH-OH
8	76,62	-CH-O-C=O
6	78,24	-CH-O-C=O
15	112,32	=CH ₂ -
5	121,70	=CH-

Таким образом, согласно приведенным выше данным, в основе шоначалина А лежит гермакрановый углеродный скелет.

Для определения положений гидроксильных групп и двойных связей в молекуле шоначалина А окисляли его. При этом получили

оксикетопроизводное (III) состава $C_{15}H_{20}O_4$, т.пл. 145-147°C (гексан-хлороформ). ИК-спектр (Рис. 4.4) последнего имеет полосы ОН-группы ($3200-3370\text{ см}^{-1}$), γ -лактонного цикла (1770 см^{-1}), сопряженной кетонной группы (1670 см^{-1}) и сопряженной двойной связи (1625 см^{-1}). Полоса второй двойной связи (1670 см^{-1}), имеющиеся в спектрах исходного лактона и его моноацетата, налагается на полосу сопряженной кетонной группы.

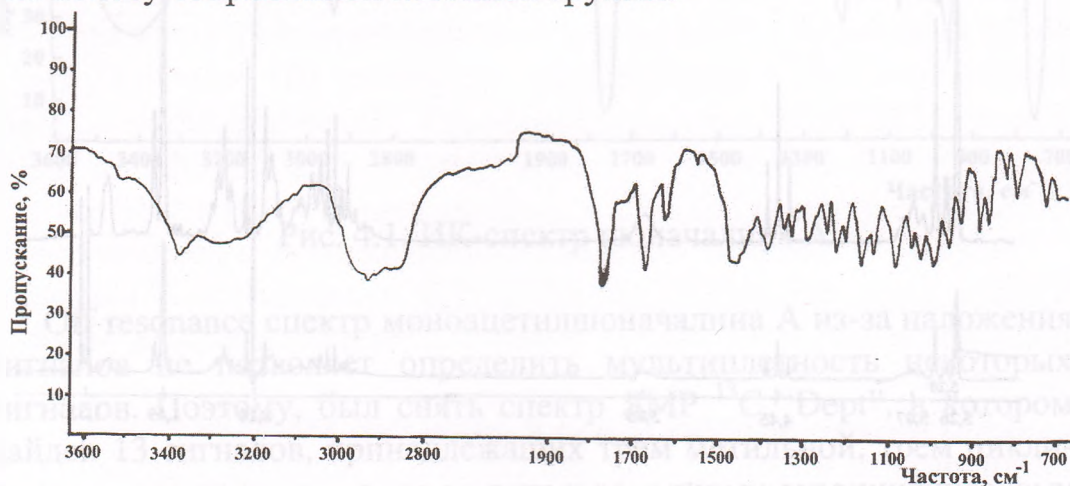


Рис. 4.4. ИК-спектр оксикетопроизводного шоначалина А (III).

УФ-спектр окисленного продукта подтверждает присутствие сопряженной кетонной группы (λ_{\max} 241 нм, $lg\epsilon$ 3,98).

Образование производного с сопряженной кетонной функцией указывает на соседство одной гидроксильной группы с двойной связью. Данную точку зрения подтверждает значение химического сдвига сигнала (при 5.26 м.д.) протонов экзометиленовой группы, который в спектре ЯМР 1H моноацетилшоначалина А проявляется в виде уширенного двухпротонного синглета на ~0,3 м.д. в слабом поле. Парамагнитный сдвиг сигнала экзометиленовой группы вызван α -положением ОН-группы по отношению к метиленовой двойной связи [146, 162].

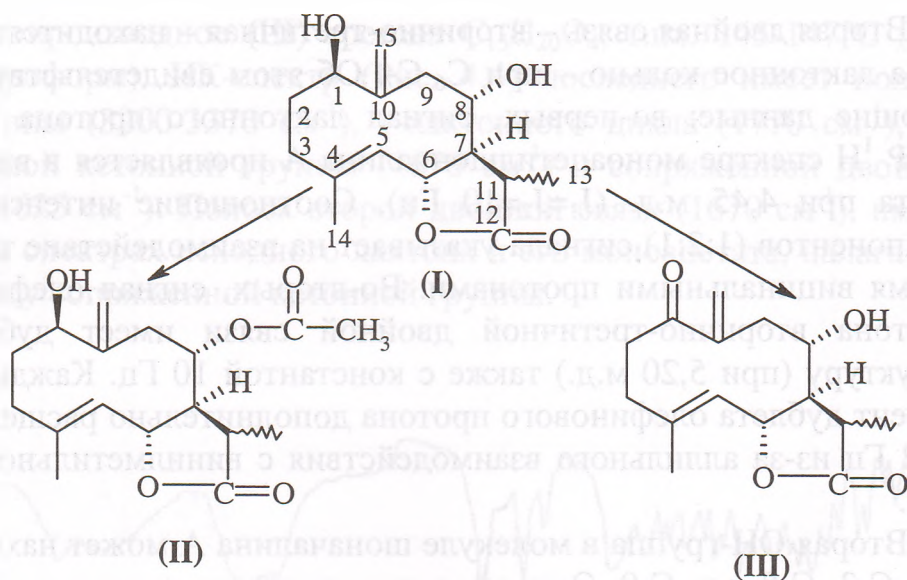
Сигнал гемгидроксильного протона (H-1) в спектре шоначалина А найден при 3,85 м.д. Этот сигнал имеет вид равнобедренного треугольника с полушириной $W_{1/2}=16$ Гц, что говорит о возможной триплетной или квадруплетной структуре.

Вторая двойная связь – вторично-третичная – находится при C₄-C₅, а лактонное кольцо – при C₆-C₇. Об этом свидетельствуют следующие данные: во-первых, сигнал лактонного протона (H-6) в ЯМР ¹H спектре моноацетилшоначалина А проявляется в виде триплета при 4,45 м.д. ($J_1=J_2=10$ Гц). Соотношение интенсивности компонентов (1:2:1) сигнала указывает на взаимодействие только с двумя вицинальными протонами. Во-вторых, сигнал олефинового протона вторично-третичной двойной связи имеет дублетную структуру (при 5,20 м.д.) также с константой 10 Гц. Каждый компонент дублета олефинового протона дополнительно расщеплен на 1.22 Гц из-за аллильного взаимодействия с винилметильной группой.

Вторая ОН-группа в молекуле шоначалина А может находиться при C-3, C-8 или C-9. Однако мультиплетность структуры гемацетильного протона (при 5,07 м.д.) в спектре моноацетилшоначалина А исключает возможность нахождения ОН-группы при C-3 или C-9; полуширина этого сигнала равна 20 Гц. Следовательно, ОН-группа находится при C-8 и имеет α-ориентацию. Наличие ОН-группы при C-8 также подтверждается данными ЯМР ¹³C спектра моноацетилшоначалина А. Из трех циклических метиленовых атомов углерода сигнал одной метиленовой группы (C-9) резонирует в более слабом поле (при 42,42 м.д.), чем остальные сигналы метиленовых групп. Подобный парамагнитный сдвиг сигнала циклической метиленовой группы наблюдается в ЯМР ¹³C спектрах бадхызина, изобадхызина [162] и ханделина [149] и обусловлен одновременно β-влиянием метиленовой двойной связи и сложноэфирной группы. Кроме того, сигнал C-7 (при 51,92 м.д.) несколько сдвинут в сторону слабого поля. Парамагнитный сдвиг сигнала C-7 также вызван β-влиянием сложноэфирной группы.

Константы спин-спинового взаимодействия H-1 (8 Гц), H-6 (10 Гц), H-7 (10 Гц), H-8 (10 Гц) свидетельствуют об α-, β-, α-, β-ориентации соответственно.

Таким образом, шоначалин А имеет строение I.



Шоначалин С [163] имеет состав $C_{15}H_{22}O_4$ и т.пл. $203-205^{\circ}C$ (гексан-эфир). Молекулярный вес, определенный масс-спектрометрически, равен 266.

В области характеристических частот ИК-спектра (Рис. 4.5) найдены полосы ОН-группы (3250 см^{-1}), СО-группы γ -лактонного цикла (1770 см^{-1}) и двойных связей (1675 см^{-1}).

Наличие двух гидроксильных групп доказано ацетилированием. При этом получено диацетилпроизводное (II) состава $C_{19}H_{26}O_6$, т. пл. $149-151^{\circ}C$ (гексан-эфир), в ИК-спектре которого найдены полосы поглощения 1770 см^{-1} (γ -лактонного цикла), 1740 , 1245 , 1230 см^{-1} (СО-ацетильных групп) и 1670 см^{-1} (двойные связи).

Сравнивая физико-химические свойства исследуемого лактона свойствами известных сесквитерпеновых лактонов, мы пришли к выводу, что он является новым и ему предложено название шоначалин С.

В спектре ЯМР ^{13}C шоначалина С с полным подавлением спин-спинового взаимодействия обнаружены 15 сигналов, соответствующие 15 атомам углерода молекулы соединения, которые в Off resonance спектре проявляются в виде двух квадруплетов, четырех триплетов, шести дублетов и трех синглетов.

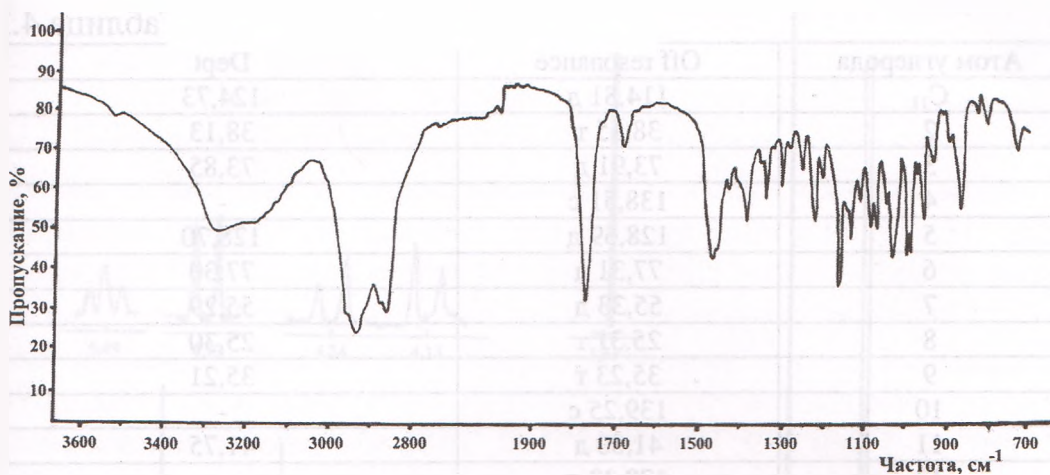


Рис. 4.5. ИК-спектр шоначалина С.

Дублеты при 124,81; 128,69 м.д. и синглеты 138,51 и 139,25 м.д., обнаруживаемые спектром в области sp^2 -гибридизованных атомов углерода указывают на присутствие в молекуле вещества двух трехзамещенных двойных связей.

В области sp^3 -гибридизованных атомов углерода, кроме сигналов гемгидроксильных атомов углерода (69,26 – триплет и 73,90 м.д. – дублет), спектр имеет три дублета при 41,80; 55,33 и 77,31 м.д., относящиеся к метиновым атомам углерода. Из них последний (77,31 м.д.) принадлежит атому углерода лактонного цикла (С-6). Остальные – атомам углерода С-11 и С-7, соответственно.

При наличии в спектре ЯМР ^{13}C четырех дублетных сигналов, характеризующих метиновые группы и трех триплетов, вызванных тремя циклическими атомами углерода (см. таблицу 4.3) и наряду с присутствием двух трехзамещенных двойных связей в сонове шоначалина С может лежать только гермакрановый углеродный скелет. Наличие в основе исследуемого соединения гермакранового углеродного скелета подтверждается также данными спектра ЯМР ^{13}C “Dept”, где найдены 12 сигналов, из которых четыре принадлежат трем циклическим и одному оксиметиленовому атомам углерода.

Таблица 4.3

Атом углерода	Off resonance	Dept
C ₁₁	114,81 д	124,73
2	38,15 т	38,13
3	73,91 д	73,85
4	138,51 с	-
5	128,69 д	128,70
6	77,31 д	77,30
7	55,33 д	55,29
8	25,31 т	25,30
9	35,23 т	35,21
10	139,25 с	-
11	41,80 д	41,75
12	179,32 с	-
13	16,45 к	16,47
14	17,25 к	17,30
15	69,26 т	69,24

По данным спектра ЯМР¹³C шоначалин С содержит две метильные группы (квадруплеты при 16,45 и 17,25 м.д.). Как показывает спектр ЯМР ¹H (Рис. 4.6) одна из метильных групп является вторичной (дублет при 1,42 м.д., J=6,84 Гц), а другая - винилметильной (дублет при 1,83 м.д., J=1,22 Гц).

При присутствии в основе шоначалина С гермакранового углеродного скелета, двух трехзамещенных двойных связей и одной вторичной гидроксильной группы в области sp³-гибридизованных атомов углерода спектр должен демонстрировать только три триплетные сигналы. Однако, спектр обнаруживает четыре триплета при 25,31; 35,23; 38,15 и 69,26 м.д. Как видно один из триплетов сильно сдвинут в сторону слабого поля. Подобный триплетный сигнал может быть вызван присутствием в молекуле исследуемого соединения оксиметиленовой группы. Правомерность данной точки зрения поддерживается наличием в спектре ЯМР ¹H, с одной стороны только двух сигналов метильных групп, с другой – сигналов оксиметиленовой группы, проявляющихся в виде одноротонных дублетов при 4,12 (J=12,5 Гц) и 4,34 м.д. (J=12,5 Гц). Эти сигналы несколько сдвинуты в сторону слабого поля, что обусловлено присутствием в α-положении СН₂ОН-группы двойной связи.

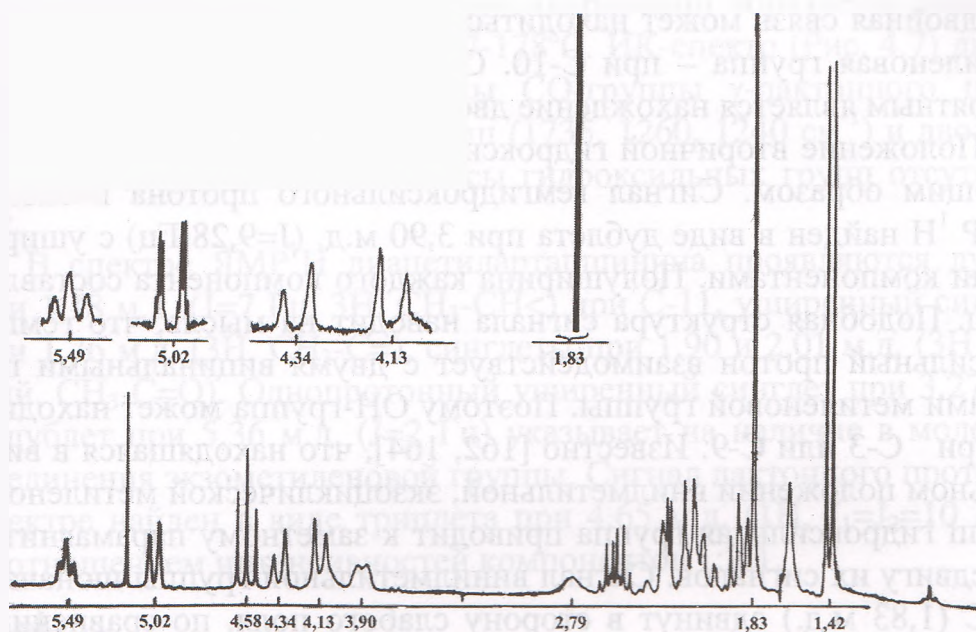


Рис. 4.6. Спектр ЯМР ^1H шоначалина С.

Лактоновое кольцо в молекуле шоначалина С находится при $\text{C}_6\text{-C}_7$. Об этом свидетельствует триплетный сигнал в протонном спектре при 4,52 м.д. ($J_1=J_2=10$ Гц), соотношение интенсивности компонентов которого соответствует 1:2:1. Константа спин-спинового взаимодействия 10 Гц указывает на транс-положение протонов Н-5, Н-6 и Н-7 относительно друг к другу.

Положение двойных связей в молекуле шоначалина С установили на том основании, что в спектре ЯМР ^1H сигналы от одного олефинового и лактонного протонов проявляются в виде дублета (при 5,02 м.д.) и триплета с равной константой спин-спинового взаимодействия (10 Гц). Каждый компонент дублета олефинового протона, из-за аллильного взаимодействия с винилметильной группой, дополнительно расщепляется на квадруплеты с константой спин-спинового взаимодействия 1,22 Гц. Сигнал винилметильной группы также расщеплен на дуплет с константой 1,22 Гц. Поэтому, одна из двойных связей находится при $\text{C}_4\text{-C}_5$.

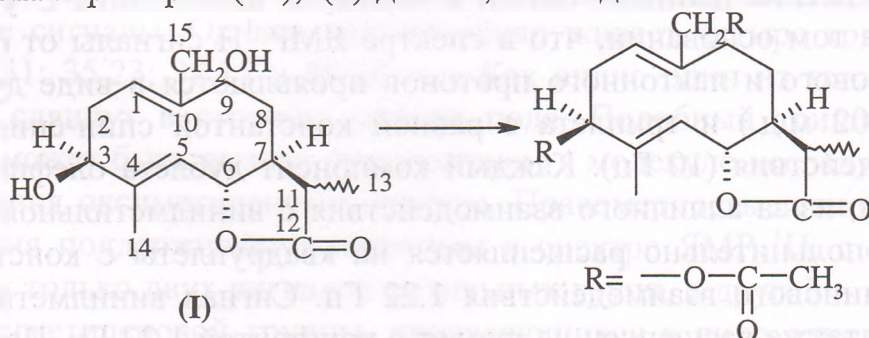
Олефиновый протон второй двойной связи в спектре проявляется в виде триплета при 5,49 м.д. ($J=6,84$ Гц), соотношение интенсивности компонентов которого соответствует 1:2:1. Следовательно,

но, двойная связь может находиться при C₁-C₁₀ или C₉-C₁₀, а оксиметиленовая группа – при C-10. С точки зрения биогенеза более вероятным является нахождение двойной связи при C₁-C₁₀.

Положение вторичной гидроксильной группы установлено следующим образом. Сигнал гемгидроксильного протона в спектре ЯМР ¹H найден в виде дублета при 3,90 м.д. (J=9,28 Гц) с уширенными компонентами. Полуширина каждого компонента составляет 6 Гц. Подобная структура сигнала наводит на мысль, что гемгидроксильный протон взаимодействует с двумя вицинальными протонами метиленовой группы. Поэтому ОН-группа может находиться при C-3 или C-9. Известно [162, 164], что находящаяся в вицинальном положении винилметильной, экзоциклической метиленовой групп гидроксильная группа приводит к заметному парамагнитному сдвигу их сигналов. Сигнал винилметильной группы шоначалина С (1,83 м.д.) сдвинут в сторону слабого поля, по сравнению с сигналом СН₃-C= группы, например, танацина [164] и танахина [165], повидимому, обусловленной наличием при C-3 гидроксильной группы.

Один из триплетных сигналов (при 38,15 м.д., C-2) в спектре ЯМР ¹³C более дезэкранирован, чем остальные сигналы (при 35,23 и 25,31 м.д., C-9 и C-8 соответственно) циклических метиленовых групп. Это происходит под влиянием ОН-группы при C-3.

Таким образом, шоначалин С имеет строение 3β,15-диокси-6βН,7αН-гермакра-1(10),4(5)-диен-6,12-олида.



Артапшинин [167] сесквитерпеновый лактон состава C₁₅H₂₂O₄. Не кристаллизуется, получен в виде бесцветной смолы.

В ИК-спектре вещества найдены полосы поглощения ОН-группы (3430 см⁻¹), СО- γ-лактонного цикла (1765 см⁻¹) и двойных

связей ($1670, 1640 \text{ см}^{-1}$). При ацетилировании образуется диацетат (II) состава $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_4$ с т.пл. $177\text{--}178^\circ\text{C}$. ИК-спектр (Рис. 4.7) диацетилартапшинина имеет полосы СО-группы γ -лактонного цикла (1790 см^{-1}), СО-ацетатных групп ($1735, 1260, 1240 \text{ см}^{-1}$) и двойных связей ($1670, 1650 \text{ см}^{-1}$). Полосы гидроксильных групп отсутствуют.

В спектре ЯМР ^1H диацетилартапшинина проявляются дублет при 1,18 м.д. ($J=7 \text{ Гц}$, 3Н, $\text{CH}_3\text{-CH}<$) при С-11, уширенный синглет при 1,76 м.д. (3Н, $\text{CH}_3\text{-C=}$), синглеты при 1,90 и 2,01 м.д. (3Н каждый, $\text{CH}_3\text{-C=O}$). Однопротонный уширенный синглет при 3,27 м.д. и дублет при 5,36 м.д. ($J=2 \text{ Гц}$) указывает на наличие в молекуле соединения экзометиленовой группы. Сигнал лактонного протона в спектре найден в виде триплета при 4,65 м.д. (1Н, $J_1=J_2=10 \text{ Гц}$) с соотношением интенсивностей компонентов 1:2:1.

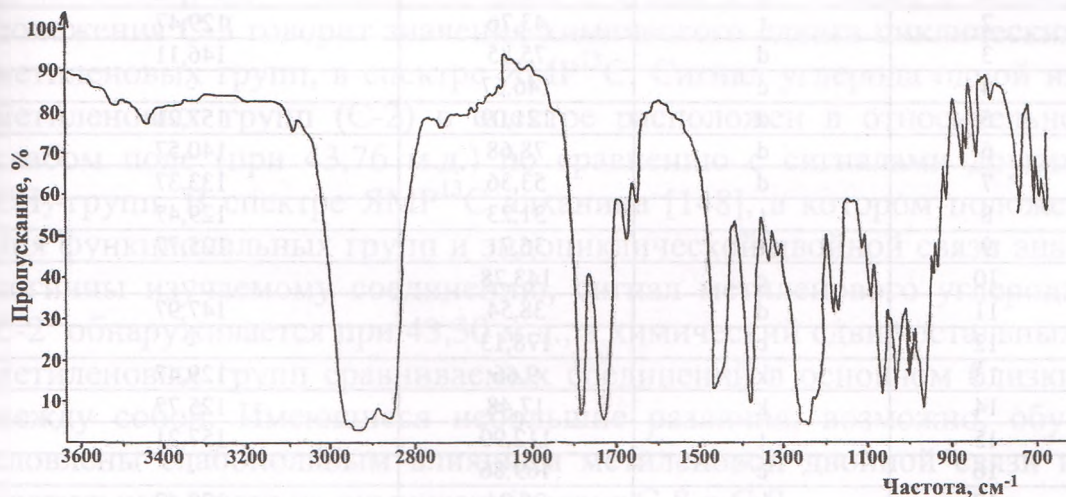


Рис. 4.7. ИК-спектр диацетилартапшинина

В связи с присутствием в спектре ЯМР ^1H сигналов, соответствующих $\text{CH}_3\text{-CH}<$, $\text{CH}_3\text{-C=}$ и $\text{CH}_2\text{=C}<$ -группам можно полагать, что в основе артапшинина лежит гермакрановый или гвайановый углеродный скелет. Выбор сделан на основании данных спектра ЯМР ^{13}C диацетилпроизводного, снятый с неполным подавлением спин-спинового взаимодействия (off resonance).

В спектре проявляется 19 сигналов (таблица 4.4), в том числе 4 квартета (CH_3 -группы), 4 триплета (CH_2 -группы), 6 дублетов (CH-

группы) и 5 синглетов ($>C-C=$ и $-C=O$). Как видно из приведенных в таблице данных, один триплет (при 112,90 м.д., $J_{CH}=157,21$ Гц) обнаруживается в области sp^2 -гибридизованных углеродных атомов спектра и принадлежит углероду экзометиленовой группы.

Остальные триплетные сигналы, проявляясь в области sp^3 -гибридизованных атомов углерода, характеризуют три циклические метиленовые группы.

Таким образом, при наличии двух двойных связей и трех циклических метиленовых групп в основе исследуемого соединения может лежать только гермакрановый углеродный скелет.

Таблица 4.4

Данные ЯМР¹³C-спектра диацетилартапшинина

Атом углерода	Мультиплетность	Химический сдвиг, м.д.	Константа спин-спинового взаимодействия, J_{CH} , Гц
1	d	71,17	147,96
2	t	43,76	129,47
3	d	75,85	146,11
4	c	146,67	-
5	d	121,09	157,21
6	d	78,68	140,57
7	d	53,36	133,37
8	t	31,23	129,47
9	t	36,71	125,77
10	c	143,78	-
11	d	38,54	147,97
12	c	178,13	-
13	k	9,66	129,47
14	k	17,48	125,77
15	t	112,90	157,21
16	c	169,86	-
17	k	20,94	129,47
18	c	169,64	-
19	k	20,79	129,47

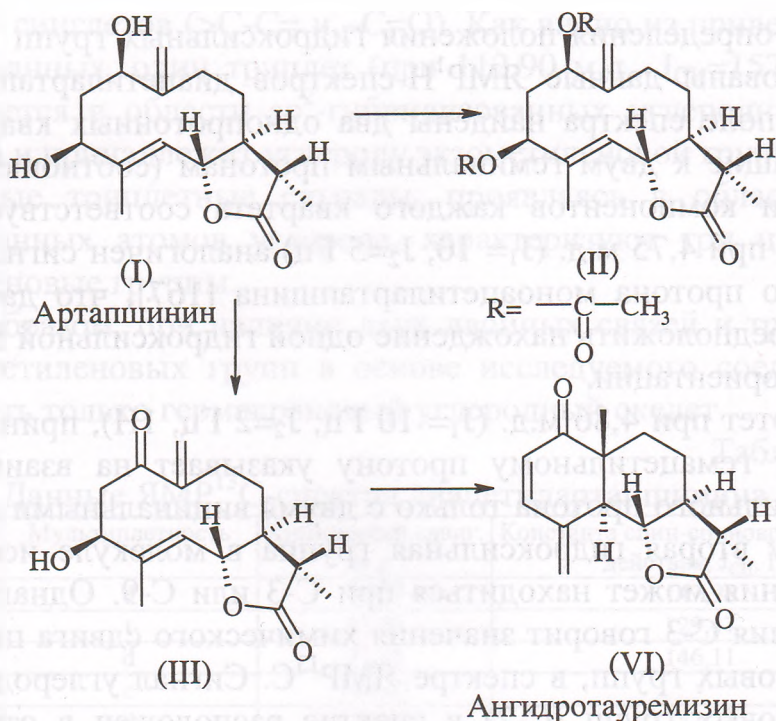
Как отмечалось выше, артапшинин содержит две двойные связи. Одна из них является метиленовой, а вторая вторично-третичной (в спектре ЯМР ¹H с.1,66; 3H и д. 5.33 м.д., $J=10$ Гц, 1H). Дублетная структура сигнала олефинового протона и константа спин-спинового взаимодействия (КССВ) позволяют приписать вторично-третичной двойной связи положение C_4-C_5 . Данную точку зрения поддерживает сигнал лактонного протона, имеющий триплетную структуру и КССВ 10 Гц.

Для определения положения гидроксильных групп в молекуле использованы данные ЯМР¹H-спектров диацетилартапшинина. В слабом поле спектра найдены два однопротонных квартета, принадлежащие к двум геминальным протонам (соотношение интенсивности компонентов каждого квартета соответствует 1:1:1:1). Квартет при 4,75 м.д. ($J_1 = 10$, $J_2 = 5$ Гц) аналогичен сигналу гемацетильного протона моноацетилартапшина [167], что дает возможность предположить нахождение одной гидроксильной группы при C-1 и β -ориентации.

Квартет при 4,86 м.д. ($J_1 = 10$ Гц; $J_2 = 2$ Гц, 1H), принадлежащий другому гемацетильному протону указывает на взаимодействие гемацетильного протона только с двумя вицинальными протонами. Поэтому вторая гидроксильная группа в молекуле исследуемого соединения может находиться при C-3 или C-9. Однако в пользу положения C-3 говорит значения химического сдвига циклических метиленовых групп, в спектре ЯМР¹³C. Сигнал углерода одной из метиленовых групп (C-2) в спектре расположен в относительно слабом поле (при 43,76 м.д.) по сравнению с сигналами других CH₂-групп. В спектре ЯМР¹³C алханина [148], в котором положения функциональных групп и эндоциклической двойной связи аналогичны изучаемому соединению, сигнал метиленового углерода C-2 обнаруживается при 43,30 м.д., а химический сдвиг остальных метиленовых групп сравниваемых соединений в основном близки между собой. Имеющиеся небольшие различия, возможно, обусловлены слабопольным влиянием метиленовой двойной связи и ацетильных групп на химический сдвиг C-8 и C-9.

Таким образом, на основании приведенных выше данных артапшинину соответствует строение 11,13-дигидроридентина [168] – 1 β ,4 β -гидрокси - 6 β H,7 α H,11 β H-гермакра-4 (5),10(15) - диен-6,12-олида (I).

С целью получения химического подтверждения артапшинин окисляли хромовым ангидридом, а затем дегидратировали 50%-ной серной кислотой [169]. Следует отметить, что условия дегидратации, использованные в работе [169] совпадают с условиями циклизации. Поэтому, возможно образование соединения с эвдесмановым или гвайановым углеродным скелетом (см. схему реакций).



Из реакционной смеси выделено вещество состава $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$ с т.пл. $137\text{--}138^\circ\text{C}$, в ИК спектре (Рис. 4.8) которого имеются полосы CO -группы γ -лактонного цикла (1780 см^{-1}), циклогексенона (1670 см^{-1}) и сопряженных двойных связей ($1590, 1635\text{ см}^{-1}$). Путем непосредственного сравнения ИК-спектров вещество идентифицировано как ангидротауремизин (IV).

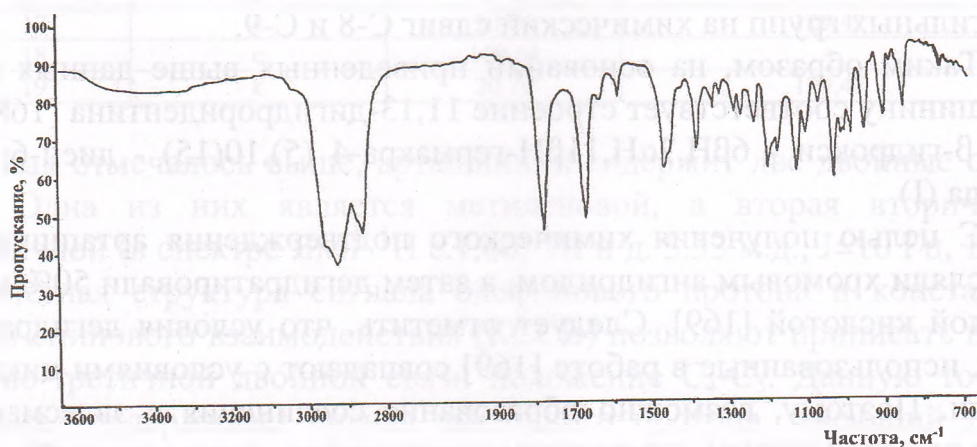


Рис. 4.8. ИК-спектр ангидротауремизина

Шоначалин D [135] имеет состав $C_{15}H_{22}O_3$ и т.пл. 110-112°C (из водного этанола). В ИК-спектре (Рис. 4.9) в области характеристических частот, найдены максимумы при 3480 (ОН-группа), 1750 (СО- γ -лактонного цикла), 1670 cm^{-1} (двойные связи). При ацетилировании образуется моноацетат (II), состава $C_{17}H_{24}O_4$, т.пл. 91-92°C (из водного этанола). ИК-спектр (Рис. 4.10) моноацетилшоначалина D обнаруживает полосы поглощения СО-группы γ -лактонного цикла (1785 cm^{-1}), СО-ацетильной группы (1745, 1243 cm^{-1}) и двойных связей (1650 cm^{-1}).

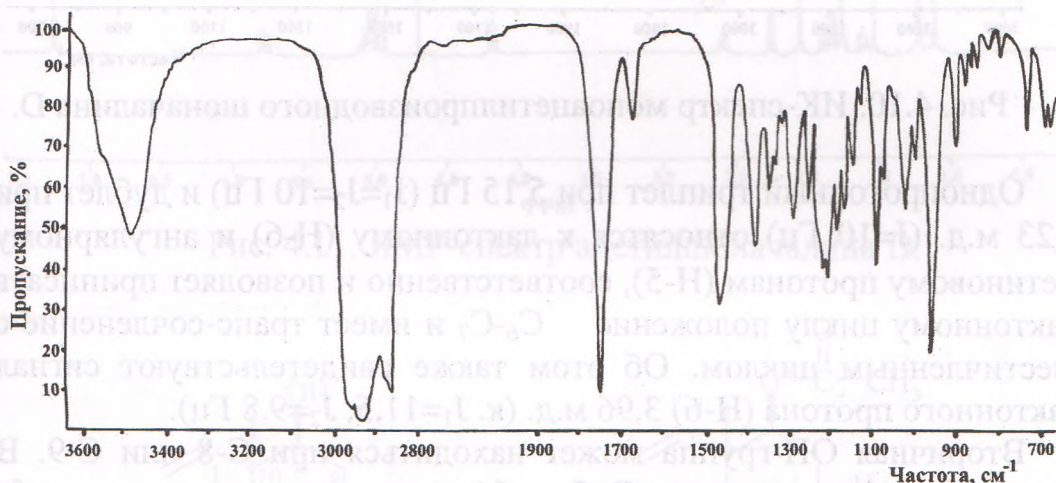


Рис. 4.9. ИК-спектр шоначалина D.

В ЯМР-спектре шоначалина D обнаруживаются сигналы вторичной метильной (д. 1,43 м.д., $J = 7$ Гц, $CH_3-CH<$), ангулярной метильной (с. 1,44 м.д.; CH_3-C-) и винилметильной групп (д. 1,75 м.д., $J = 1$ Гц, $CH_3-C=$). Однопротонные дублеты при 4,94 ($J = 17$ Гц) и 4,88 м.д. ($J = 11$ Гц) принадлежат C_2-H_a и C_2-H_b соответственно. Сигналы при 4,61 (д., $J = 1$ Гц) и 4,63 м.д. (с.) вызваны C_3-H_a и C_3-H_b протонами, соответственно.

В ЯМР-спектре ацетилшоначалина D (Рис. 4.11) имеются сигналы ангулярной метильной группы при C-10 (с. 1,14 м.д., CH_3-C-), вторичной метильной группы при лактонном цикле (д. 1,26 м.д., $J = 6,6$ Гц; $CH_3-CH<$), винилметильной группы (с. 1,75 м.д., $CH_3-C=$) и метила ацетильной группы (с. 2,00 м.д.).

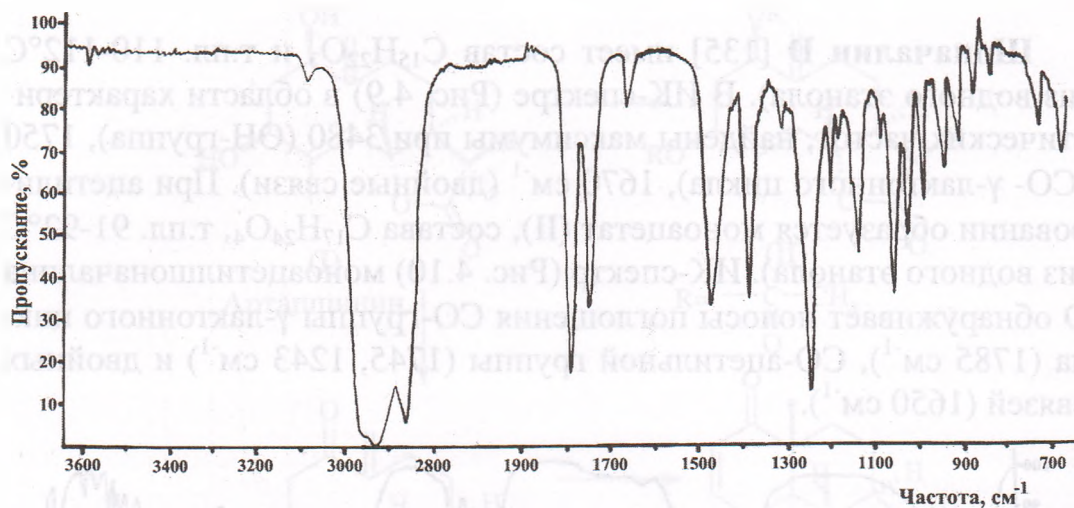


Рис. 4.10. ИК-спектр моноацетилпроизводного шоначалина D.

Однопротонный триплет при 5,15 Гц ($J_1=J_2=10$ Гц) и дублет при 2,23 м.д. ($J=10$ Гц) относятся к лактонному (H-6) и ангулярному метиновому протонам (H-5), соответственно и позволяет приписать лактонному циклу положение C_6-C_7 и имеет транс-сочленение с шестичленным циклом. Об этом также свидетельствуют сигнал лактонного протона (H-6) 3,96 м.д. (к. $J_1=11,5$; $J_2=9,8$ Гц).

Вторичная OH-группа может находиться при C-8 или C-9. В первом случае шоначалин D был бы идентичен темизину или 8-эпитемизину [135]. При этом гемгидроксильный протон, взаимодействующий с тремя вицинальными протонами, проявляется в виде секстета. Сигнал гемгидроксильного протона шоначалина D в спектре налагаясь на сигнал лактонного протона проявляется в виде сложного сигнала при 3,96 м.д. (2H). Анализ структуры этого сигнала показал, что он состоит из двух квартетов с константом спин-спинового взаимодействия (КССВ) 11,5 и 9,8 Гц и 10,5 и 6 Гц. Следовательно, OH-группа находится при C-9. КССВ позволяет приписать OH-группе β -ориентацию.

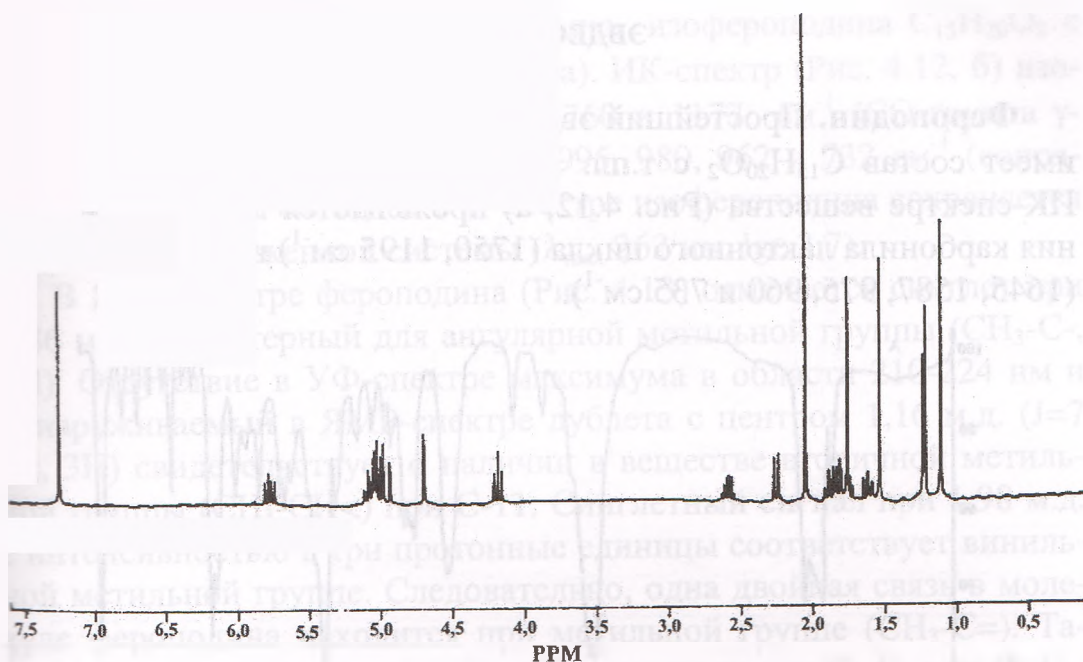
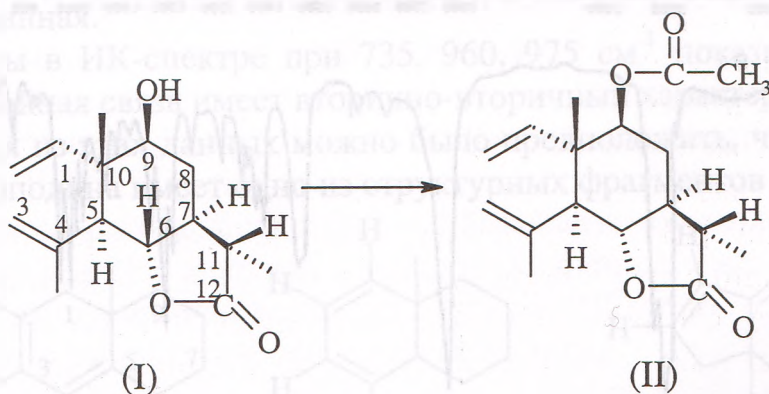


Рис. 4.11. ЯМР-спектр ацетилшоначалина D.



Конфигурация CH_3 -группы при C-11 определена на основании значения вицинальной КССВ H-11, обнаруживаемый спектром в виде сестета при 2,77 м.д. ($J_{11,13}=7$, $J_{11,7}=11,2$ Гц). Эти данные указывают на α -ориентацию CH_3 -группы при C-11.

Следовательно, шоначалину D соответствует строение 9 β -окси-5 α H, 6 β H, 7 α H, 11 β H-элема-1,3-диен-6,12-олида (I).

Фероподин. Простейший эвдесманолид – фероподин [170, 171] имеет состав $C_{15}H_{20}O_2$ с т.пл. 140-141°C (из водного этанола). В ИК-спектре вещества (Рис. 4.12, а) проявляются полосы поглощения карбонила лактонного цикла (1750, 1195 cm^{-1}) и двойных связей (1645, 1587, 975, 960 и 735 cm^{-1}).

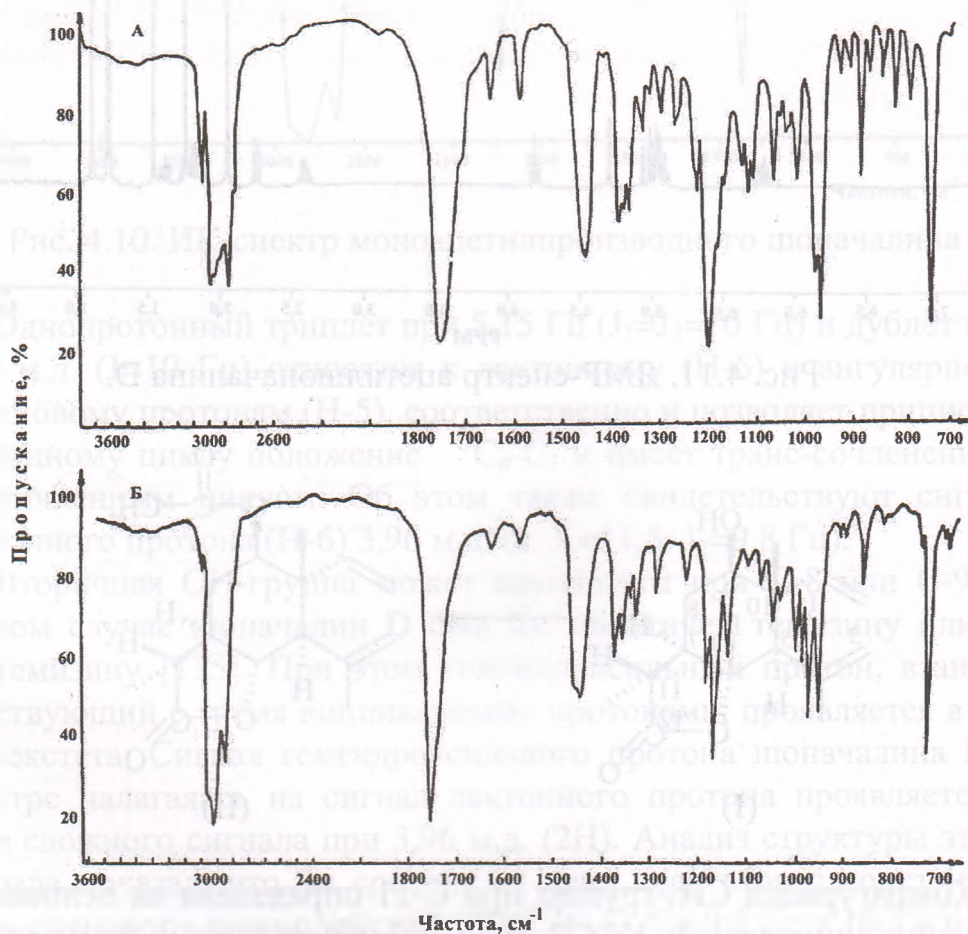


Рис. 4.12. ИК-спектр фероподина (а) и 5-эпифероподина (б).

ОН- и СО-группы кетона отсутствуют. УФ-спектр фероподина обнаруживает максимум при λ_{max} 264 нм ($lg\epsilon$ 3,82), указывающий на присутствие в его молекуле сопряженной системы двойных связей.

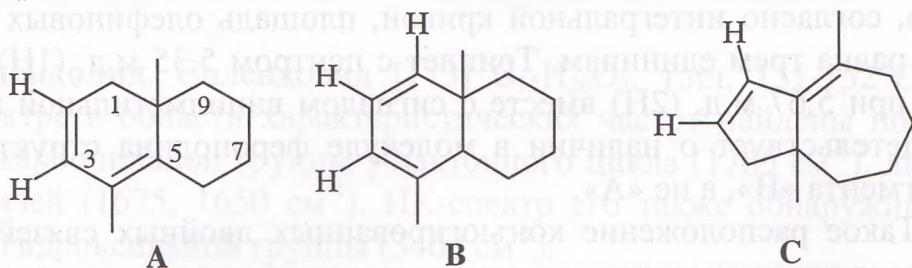
Наличие лактонного кольца в фероподине подтверждается растворимостью его в щелочах при нагревании. Подкисление щелоч-

этого раствора приводит к получению изофероподина $C_{15}H_{20}O_2$ с т.пл. 115-117°C (из водного этанола). ИК-спектр (Рис. 4.12, б) изомерного продукта имеет полосы 1760 и 1177 cm^{-1} (CO-группа γ -лактонного кольца) и 1640, 1580, 995, 980, 962 и 732 cm^{-1} (сопряженные двойные связи). В УФ-спектре изофероподина сохраняется максимум сопряженной системы (λ_{max} 262 нм, $lg \epsilon$ 3,7).

В ЯМР-спектре фероподина (Рис. 4.13) отмечается синглет при 0,86 м.д., характерный для ангулярной метильной группы (CH_3-C , 3H). Отсутствие в УФ-спектре максимума в области 210-224 нм и обнаруживаемый в ЯМР-спектре дублета с центром 1,16 м.д. ($J=7$ Гц, 3H) свидетельствует о наличии в веществе вторичной метильной группы ($CH_3-CH<$) при C-11. Синглетный сигнал при 1,98 м.д. с интенсивностью в три протонные единицы соответствует винильной метильной группе. Следовательно, одна двойная связь в молекуле фероподина находится при метильной группе ($CH_3-C=$). Таким образом, двойная связь может находиться при C_3-C_4 или C_4-C_5 . В первом случае двойная связь трехзамешанная, а во втором- четырехзамешанная.

Полосы в ИК-спектре при 735, 960, 975 cm^{-1} показывает, что вторая двойная связь имеет вторично-вторичный характер.

Исходя из этих данных можно было предположить, что в молекуле фероподина имеет одно из структурных фрагментов (А, В, С).



Значение $lg \epsilon$ максимума сопряженной системы в УФ-спектре свидетельствует о том, что фероподин, подобно артабсину, представляет собой гомоаннулярный диен, а не гетероаннулярный [172]. Поэтому наличие структурного фрагмента «С» исключается.

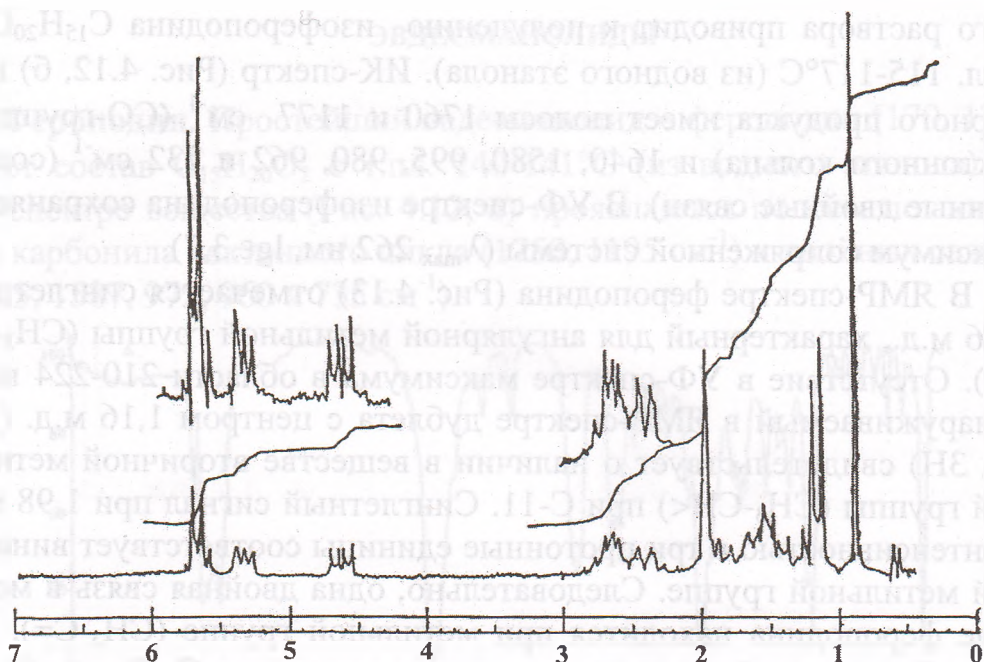


Рис. 4.13. ЯМР-спектр фероподина

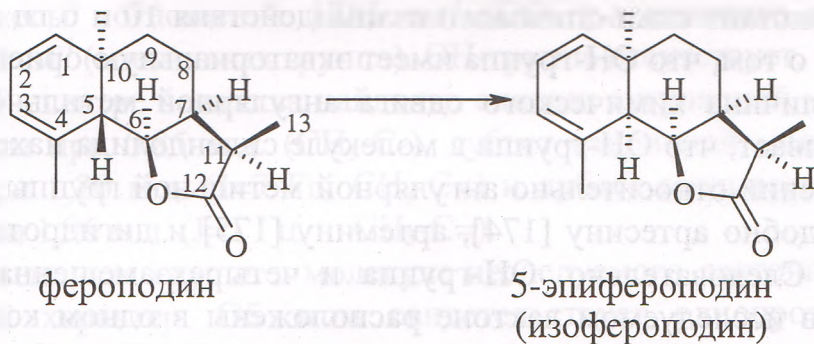
В ЯМР-спектре фероподина обнаруживается однопротонный дублет с центром 2,42 м.д. ($J=10$ Гц, $H-5$). В фрагменте «А» независимо от положения лактонного кольца (при C_6-C_7 или C_7-C_8), нет протона, который мог бы взаимодействовать с КССВ 10 Гц. Кроме того, согласно интегральной кривой, площадь олефиновых протонов равна трем единицам. Триплет с центром 5,35 м.д. (1H) и сигнал при 5,67 м.д. (2H) вместе с сигналом винилметильной группы свидетельствует о наличии в молекуле фероподина структурного фрагмента «В», а не «А».

Такое расположение конъюгированных двойных связей также подтверждает значение химического сдвига и характер расщепления лактонного протона. Сигнал лактонного протона в спектре проявляется в виде квартета при 4.63 м.д. ($J_1=10$, $J_2=6$ Гц), указывающий на взаимодействия только с двумя протонами. Это указывает на нахождение лактонного цикла при C_6-C_7 . Поэтому однопротонный дублет с центром 2,42 м.д. принадлежит протону у C_5 и является результатом взаимодействия этого протона с лактонным протоном ($H-6$). Это позволяет утверждать, что фероподин принад-

лежит к группе сесквитерпеновых лактонов эвдесманового ряда. На основании КССВ лактонного протона можно предположить стереохимию при C_5 , C_6 и C_7 . Н-6 взаимодействует с двумя вицинальными протонами (Н-5, Н-7) с константами 10 и 6 Гц соответственно. Помимо того, Н-5 также взаимодействует с Н-6 с константой 10 Гц. Следовательно, Н-5 и Н-6 находятся в транс-положении относительно друг к другу. Вторая константа (6 Гц) показывает, что Н-6 и Н-7, по-видимому, занимают цис-положение.

КССВ протонов Н-5 (10 Гц), Н-6 (10 и 6 Гц) и Н-7 (6 Гц) определяют их ориентации как $5\beta H, 6\alpha H, 7\alpha H$.

На основании приведенных данных, а также результатов исследования конфигурации эвдесманолидов силеролида, изосилеролида и лазолида Х-лучами [159] для фероподина предложено строение $5\beta H, 6\alpha H, 7\alpha H, 11\alpha H, 10\alpha CH_3$ -эвдесм-1(2),3(4)-диен-6,12-олида.



Сплендолид. Сплендолид [173] $C_{15}H_{20}O_3$, т.пл. 151-152°C. В ИК-спектре в области характеристических частот найдены поглощения карбонильной группы γ -лактонного цикла (1765 см^{-1}), двойных связей ($1675, 1650\text{ см}^{-1}$). ИК-спектр его также обнаруживает полоса гидроксильной группы (3460 см^{-1}).

ЯМР-спектр показывает на присутствие в молекуле исследуемого лактона синглет ангулярной метильной (1,10 м.д., CH_3-C -) и винилметильной групп (1,85 м.д., $CH_3-C=$). Соединение содержит две двойные связи, одна из них метиленовая и находится при лактоном цикле. Подтверждением этому является обнаружение в ЯМР-спектре однопротонных дублетов при 5,40 ($J=3,5\text{ Гц}$) и 6,12 м.д. ($J=3,5\text{ Гц}$). Вторая двойная связь (трехзамещенная или четырехзамещенная) находится соответственно при C_3-C_4 или C_4-C_5 .

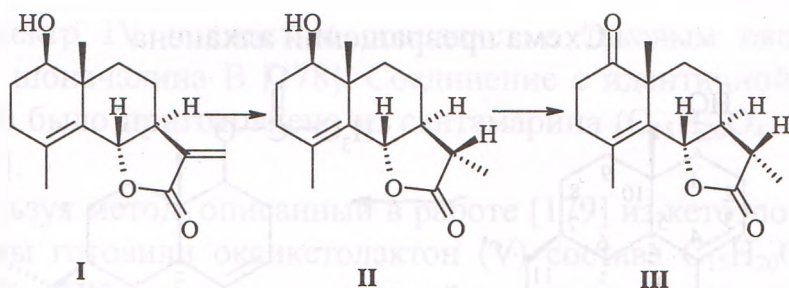
Отсутствие в спектре дополнительных сигналов, характерных дляолефиновых протонов, наряду с наличием сигнала винилметильной группы свидетельствует о ее четырехзамещенном характере и нахождении при C₄-C₅.

Лактонный протон (H-6) проявляется в виде дублета с уширенными компонентами при 4,53 м.д. (J=11,5 Гц). Дублетное расщепление сигнала вызвано взаимодействием с одним вицинальным протоном (H-7) и указывает на нахождение лактонного цикла при C₆-C₇.

Гидроксильная группа в молекуле сплендолида является вторичной, так как в ЯМР-спектре найден однопротонный квартет при 3,57 м.д. (J₁=10, J₂=6 Гц), характерный для гемгидроксильного протона. Соотношение площадей компонентов квартета (1:1:1:1) указывает на взаимодействие только с двумя вицинальными протонами. Констант спин-спинового взаимодействия 10 и 6 гц свидетельствует о том, что ОН-группа имеет экваториальную ориентацию.

Величина химического сдвига ангулярной метильной группы показывает, что ОН-группа в молекуле сплендолида находится в α-положении относительно ангулярной метильной группы, т.е. – при C₁, подобно артемину [174], артемину [175] и дигидротаурину (II) [176]. Следовательно, ОН-группа и четырехзамещенная двойная связь в исследуемом лактоне расположены в одном кольце. Подтверждением этому могут служить сигналы (4H) в области 2,0-2,3 м.д., соответствующие протонам двух циклических метиленовых групп, расположенных в α-положении к ОН-группе и двойной связи. Таким образом, согласно приведенным выше данным, сплендолид имеет строение 11,13-дегидроартемина [174].

Восстановление сплендолида NaBH₄ в метаноле и последующее окисление полученного продукта хромовым ангидридом приводит к получению вещества III, состава C₁₅H₁₈O₃ с т.пл. 116-117°C, в ИК-спектре которого найдены полосы γ-лактонного цикла (1787 см⁻¹) и кетонной группы с шестичленным циклом (1728 см⁻¹). Сравнение ИК-спектра III и таурина показало на их идентичность. Следовательно, сплендолид имеет строение 1β-окси-6βH,7αH-эвдесм-4(5),11(13)-диен-6,12-олида (I).



Алханен. Алханен [177] имеет состав $C_{15}H_{22}O_3$ и т.пл. 167-168°C. В области характеристических частот ИК-спектра алханена обнаружены полосы поглощения ОН-групп (3520 см^{-1}), и γ -лактонного цикла (1760 см^{-1}). Ацелирование исследуемого соединения приводит к получению моноацетилпроизводного (II) состава $C_{17}H_{24}O_4$ с т.пл. 132-133°C. ИК-спектр ацетилпроизводного имеет полосы поглощения 1785 см^{-1} (СО- γ -лактонного цикла), 1770 , 1260 см^{-1} (ацетильная группа). ОН-группа отсутствует.

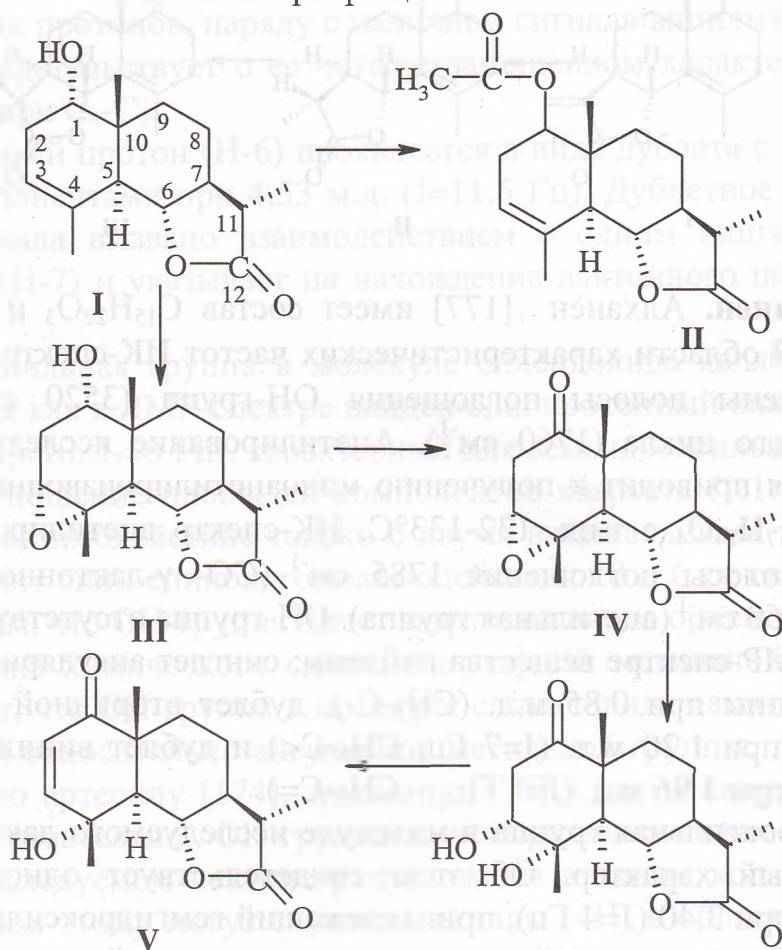
В ЯМР-спектре вещества найдены: синглет ангулярной метильной группы при 0,85 м.д. (CH_3-C-), дублет вторичной метильной группы при 1,20 м.д. ($J=7\text{ Гц}$, $CH_3-C<$) и дублет винилметильной группы при 1,96 м.д. ($J=1\text{ Гц}$, $CH_3-C=$).

Гидроксильная группа в молекуле исследуемого лактона имеет вторичный характер. Об этом свидетельствует однопротонный дублет при 3,40 ($J=4\text{ Гц}$), принадлежащий гемгидроксильному протону. Обнаруживаемый в спектре однопротонный квартет при 4,00 м.д. ($J_1=11$, $J_2=11,5\text{ Гц}$) относится к лактонному протону, что позволяет приписать лактонному циклу положение C_6-C_7 .

Уширенный, неразрешенный однопротонный сигнал при 5,30 м.д. ($W_{1/2}=10\text{ Гц}$) и сигнал винилметильной группы характеризуют двойную связь как вторично-третичной (при C_3-C_4).

В ЯМР-спектре ацетилпроизводного имеется синглет ангулярной метильной группы при 0,90 м.д. (CH_3-C-), дублет вторичной метильной группы с центром при 1,20 м.д. ($J=7\text{ Гц}$, $CH_3-CH<$), слабо расщепленный дублет винильметильной группы при 1,80 м.д. ($J=1\text{ Гц}$, $CH_3-C=$) и синглет ацетильной группы при 2,00 м.д. ($CH_3-C=O$). Гемацетильный протон проявляется в виде квартета при 5,25 м.д. ($J_1=4$, $J_2=2\text{ Гц}$). Однопротонный триплет при 5,25 м.д. ($J_1=J_2=3,5\text{ Гц}$) принадлежит олефиновому протону.

Схема превращений алхенена



На основании приведенных выше данных можно полагать, что исследуемое соединение является ненасыщенным оксилактоном, в основе которого лежит эдесмановый углеродный скелет с вероятным строением I.

Обработка алхенена м-хлорбензойной кислотой и последующее окисление полученного продукта (III) хромовым ангидридом приводит к кетозпоксилактону (IV) состава $C_{15}H_{20}O_4$ с т.пл. $165-166^{\circ}C$. В ИК-спектре IV имеются полосы поглощения CO -группы γ -лактонного цикла (1788 см^{-1}) и кетонной группы с шестичленным циклом (1725 см^{-1}).

УФ-спектр подтверждает присутствие в молекуле IV изолированной кетонной группы ($\lambda_{\max} 282\text{ нм}$, $lg\epsilon 1,65$).

ИК-спектр IV полностью совпадает с таковым окисленного продукта шоначалина В [178]. Соединение с идентичной структурой также было приготовлено из сантамарина ($C_{15}H_{20}O_4$, т.пл. 154-156°C) [2].

Используя метод, описанный в работе [179] из кетозпоксилактона (IV) мы готовили оксикетолактон (V) состава $C_{15}H_{20}O_4$ с т.пл. 178-179°C, в ИК-спектре которого найдены полосы поглощения СО-групп γ -лактонного цикла (1770 см^{-1}), сопряженной кетонной группы шестичленного цикла (1670 см^{-1}) и гидроксильной группы. Сравнение ИК-спектров оксикетолактона (V) и тауремизина показало их идентичность. Смешанная проба оксикетолактона и достоверного образца тауремизина депрессии температуры плавления не дает.

Таким образом, доказано, что исследуемое соединение имеет строение 1 α -гидрокси-5 α H,6 β H, 7 α H,11 β H-эвдесм-3(4)-ен-6,12-олида (11,13-дигидродугланина) (I) [179].

Оксилактон. Оксилактону [180, 181] соответствует состав $C_{15}H_{20}O_4$ и плавится при температуре 212-214°C. В его ИК-спектре имеется полосы поглощения гидроксильной группы (3540 см^{-1}), СО-группы γ -лактонного цикла (1775 см^{-1}) и двойной связи (1660 см^{-1}).

ЯМР-спектр оксилактонa (Рис. 4.14) обнаруживает синглет ангулярной метильной группы при 0,72 м.д. (3H, CH_3-C-), указывающий на наличие в основе соединения бициклического углеродного скелета и дублет с центром 1,21 м.д. ($J=6\text{ Гц}$, $CH_3-CH<$, 3H), принадлежащий вторичной метильной группе при лактонном цикле. Согласно ЯМР-спектру, исследуемое соединение содержит одну двойную связь, причем она находится при экзоциклической метиленовой группе. Об этом свидетельствует два дублета при 5.44 м.д. (1H, $J=2\text{ Гц}$) и 5.54 м.д. (1H, $J=2\text{ Гц}$). По значению химического сдвига и по характеру расщепления, последние сигналы аналогичны сигналам экзоциклической метиленовой группы бадхызинина (дублеты при 5.47 и 5.49 м.д., $J=2\text{ Гц}$) и бадхызидина (дублеты при 5.40 и 5.55 м.д., $J=2\text{ Гц}$), расположенной по соседству с окисным кольцом. Парамагнитный сдвиг сигналов экзометиленовой группы вызвано вицинальным положением ее с эпоксидной функцией.

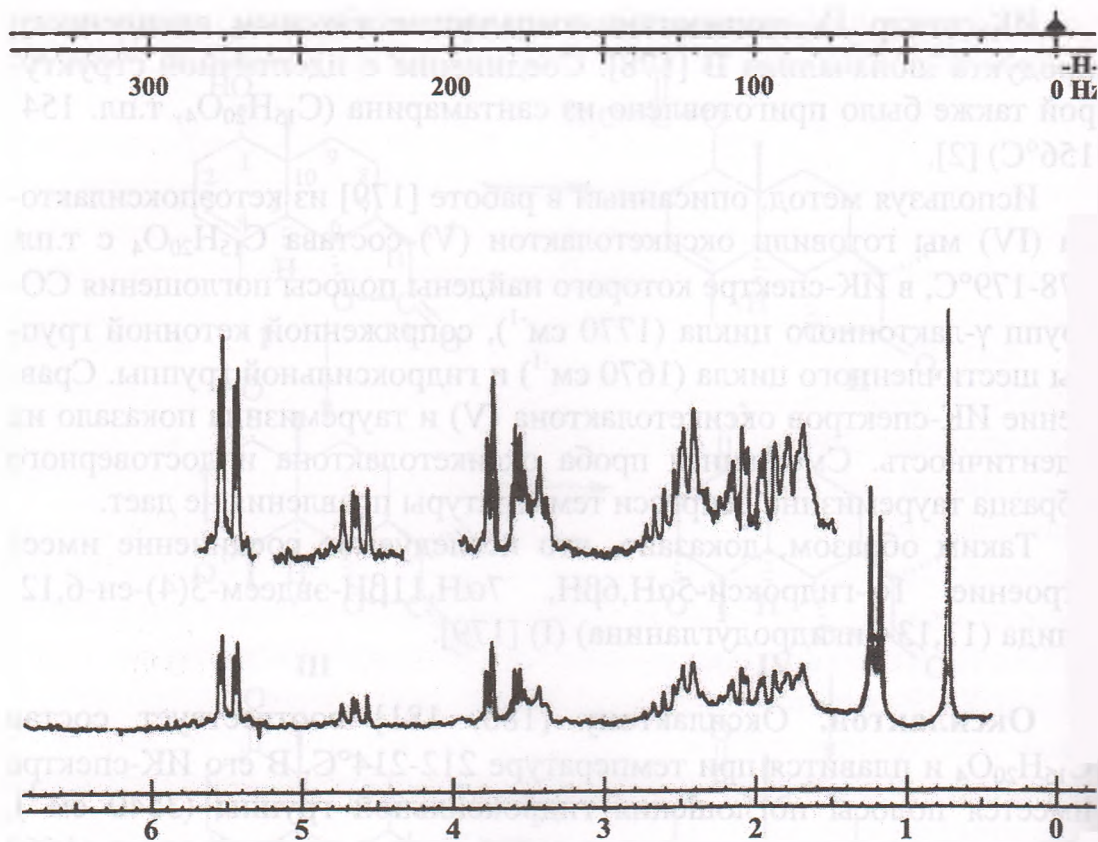


Рис. 4.14. ЯМР-спектр оксилактона

Следовательно, из четырех кислородных атомов, два участвуют в образовании лактонного цикла, третий – ОН-группы, а четвертый – окисного кольца. Однопротонный квартет в ЯМР-спектре оксилактона с центром при 4,65 м.д. ($J_1=10$ Гц, $J_2=7,5$ Гц), указывающий на взаимодействие с двумя вицинальными протонами, принадлежит протону при лактонном цикле.

Синглет ангулярной метильной группы в спектре исключает присутствие в молекуле оксилактона гваянового углеродного скелета. Характер расщепления лактонного протона (квартет) исключает наличие псевдогваянового углеродного скелета. Поэтому более вероятно принадлежность исследуемого соединения к группе эвдесманолидов.

Сравнение ЯМР-спектров оксилактона и омыленного бадхызинина [182] показало на их близость (см. таблицу 4.5). Анализируя

данные таблицы можно заметить, что оксилактон, по-видимому, является 11,13-дигидродезангелицил-бадхызинином. Об этом свидетельствуют следующие данные: в ЯМР-спектре омыленного бадхызинина имеются два дублета, принадлежащие экзометиленовым протонам при лактонном цикле (при C_{11}), которые отсутствуют в спектре оксилактона. С другой стороны в ЯМР-спектре последнего имеется дублет, характеризующий вторичную метильную группу, которого нет в спектре омыленного бадхызинина.

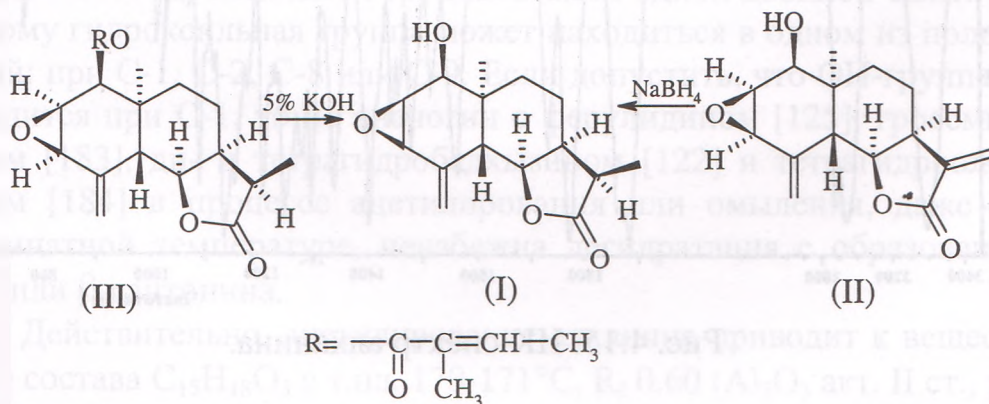
Таблица 4.5

Соединение	CH_3 - при C_{10}	CH_3 - при C_{11}	Протоны при C, м.д.			
			1	6	13	14
Оксилактон	с. 0,72	д. 1,21 $J=6$ Гц	д. 3,76 $J=5$ Гц	к. 4,65 $J_1=10$ Гц $J_2=7,5$ Гц	-	д. 5,44 ($J=2$ Гц) д. 5,54 ($J=2$ Гц)
Омыленный бадхызинин	с. 0,72	-	д. 3,80 $J=5$ Гц	к. 4,90	д. 6,35 $J=3,5$ Гц д. 5,55 $J_1=3,5$ Гц	д. 5,60 ($J=2$ Гц) д. 5,65 ($J=2$ Гц)

Принимая во внимание, что бадхызинин при восстановлении $NaBH_4$ в метаноле образует 11,13-дигидробадхызинин, который идентичен по всем параметрам бадхызидину [132], сочли возможным получение оксилактона путем омыления его бадхызидина.

Действительно омыление бадхызинина (III) в спиртовом растворе 5%-го KOH приводит к оксилактону, идентифицированного сравнением состава, т.пл. и ЯМР- и ИК-спектров.

Таким образом, оксилактон имеет строение 1 β -окси-2,3 β -эпоксид-5 β H,6 α H,7 α H,11 α H,10 α CH₃-эвдесм-4(14)-ен-6,12-олида (I).



Алханин. Алханин [123] имеет состав $C_{15}H_{20}O_4$ и т.пл. 201-203°C, R_f 0,63 (Al_2O_3 акт. II ст., хлороформ-спирт, 100:1).

ИК-спектр (Рис. 4.15) имеет полосы ОН-группы (3400 см^{-1}), СО-γ-лактонного цикла (1775 и 1760 см^{-1}), СО-циклогексенона (1670 см^{-1}) и двойной связи сопряженной с кетонной группой (1620 см^{-1}). На наличие в молекуле вещества сопряженной кетонной группы также указывает максимум в УФ-спектре 248 нм ($I_{\text{гф}} 3,98$).

ЯМР-спектр алханина (Рис. 4.16) обнаруживает синглет анулярной метильной группы при 1,34 м.д. (CH_3-C- , 3H), дублет вторичной метильной группы при 1,23 м.д. ($J=7$ Гц, $CH_3-CH<$, 3H) и дублет, соответствующий винилметильной группе при 2,0 м.д. ($J=2$ Гц, $CH_3-C=$, 3H).

Однопротонный сигнал с центром 3,78 м.д. принадлежит протону геминальному к гидроксильной группе и свидетельствует о ее вторичном характере. Лактонный протон в спектре проявляется в виде дублета с центром при 4,72 м.д. ($J=10$ Гц, 1H), причем каждый компонент его дополнительно расщеплен на 2 Гц. Дополнительное расщепление данного сигнала, по-видимому, происходит за счет дальнего спин-спинового взаимодействия с винилметильной группой.

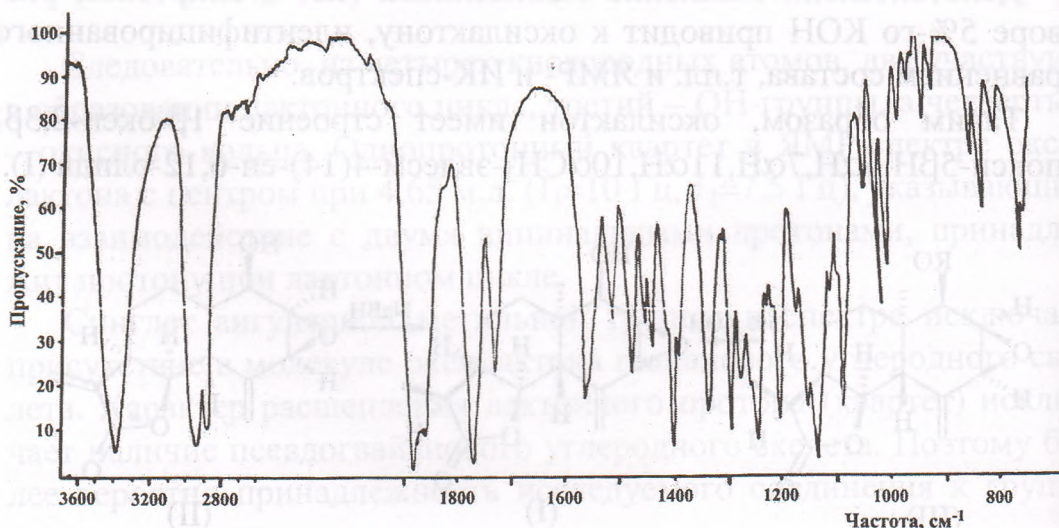


Рис. 4.15. ИК-спектр алханина.

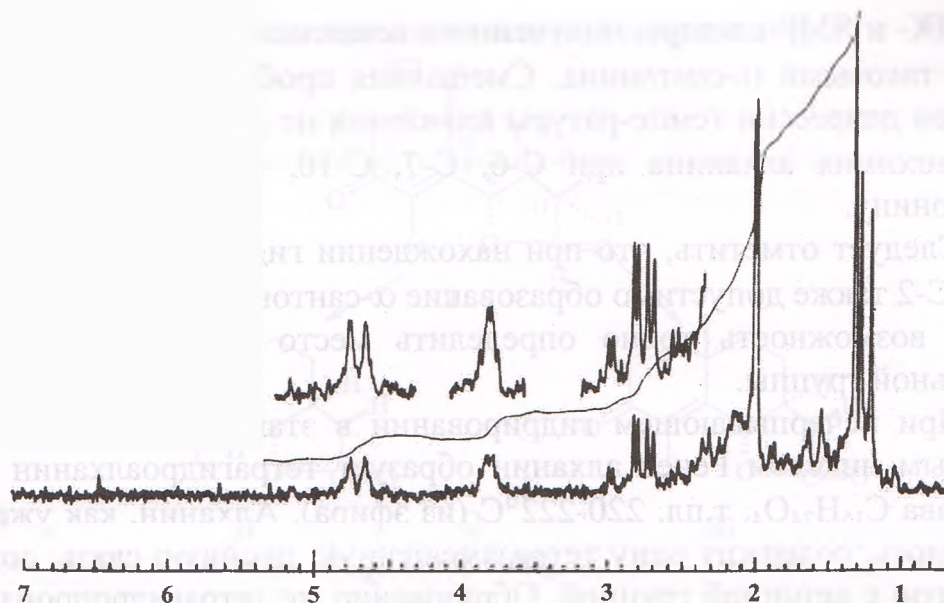


Рис. 4.16. ЯМР-спектр алханина.

Константа спин-спинового взаимодействия 10 Гц лактонного протона указывает на его взаимодействие только с одним вицинальным протоном и на их расположение в транс-положении относительно друг друга. Кроме того, в ЯМР-спектре отсутствуют сигналы, которые могли бы принадлежать к олефиновым протонам. Следовательно, двойная связь в молекуле исследуемого соединения носит третично-третичный характер.

Сравнение ЯМР-спектров алханина, α - и β -сantonина наводит на мысль, что вероятно первый отличается от α - или β -сantonина наличием гидроксильной группы взамен одной двойной связи. Поэтому гидроксильная группа может находиться в одном из положений: при C-1, C-2, C-8 или C-9. Если допустить, что OH-группа находится при C-1, то по аналогии с ферулидином [125], гроссмизинном [183], ди- и тетрагидробадхызином [122] и тетрагидрооольгином [184] в процессе ацетилирования или омыления, даже при комнатной температуре, неизбежна дегидратация с образованием α - или β -сantonина.

Действительно, ацетилирование алханина приводит к веществу (II) состава $C_{15}H_{18}O_3$ с т.пл. 170-171°C, R_f 0,60 (Al_2O_3 акт. II ст., растворитель – хлороформ).

ИК- и ЯМР-спектры полученного вещества полностью совпадает с таковыми α -сантиона. Смешанная проба сравниваемых образцов депрессии температуры плавления не дает. Следовательно стереохимия алханина при С-6, С-7, С-10, С-11 аналогична α -сантиону.

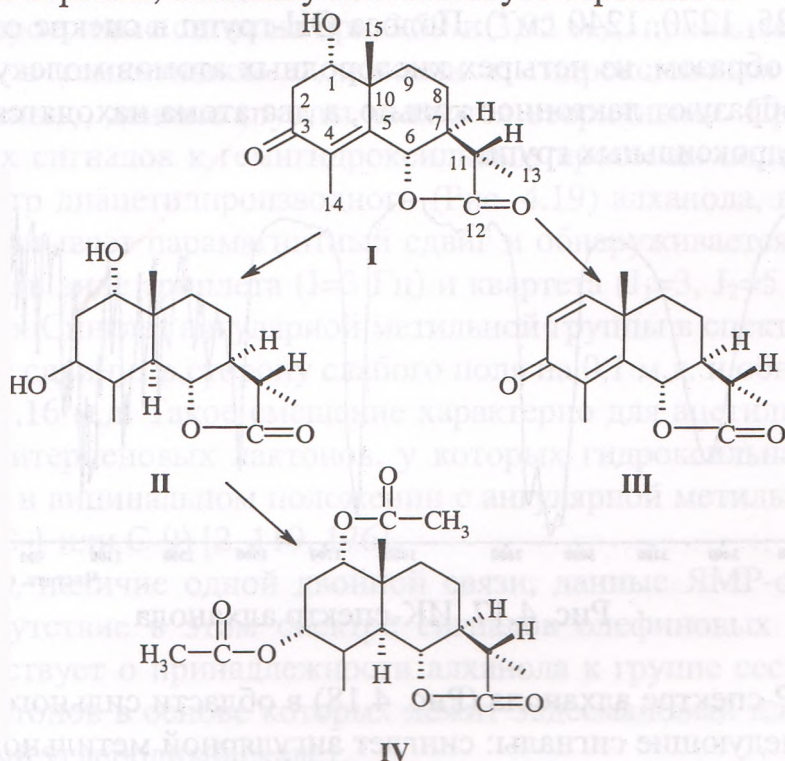
Следует отметить, что при нахождении гидроксильной группы при С-2 также допустимо образование α -сантиона. Поэтому это не дает возможность точно определить место нахождения гидроксильной группы.

При исчерпывающем гидрировании в этаноле с дезактивированным никелем Ренея алханин образует тетрагидроалханин (III) состава $C_{15}H_{24}O_4$, т.пл. 220-222°C (из эфира). Алханин, как уже отмечалось, содержит одну тетразамещенную двойную связь, сопряженную с кетонной группой. Образование же тетрагидропроизводного происходит за счет восстановления кроме двойной связи и кетонной группы.

ИК-спектр тетрагидроалханина в области характеристических частот обнаруживает полосы гидроксильных групп (3360 см^{-1}) и карбонила лактонного цикла (1778 см^{-1}). Наличие в тетрагидроалханине двух гидроксильных групп доказали ацетилированием. При этом получено диацетилпроизводное состава $C_{19}H_{28}O_6$ с т.пл. 228-230°C, ИК-спектр которого в области характеристических частот имеет полосы 1780 см^{-1} (СО- γ -лактонного цикла) и 1730, 1270 1250 см^{-1} (СО- двух ацетильных групп).

Физико-химические свойства тетрагидроалханина и его диацетата соответствуют свойствам дигидроериванина и его диацетата ИК-спектры сравниваемых соединений полностью совпадают Смешанная проба тетрагидроалханина и достоверного образца дигидроериванина, приготовленного путем гидрирования ериванина депрессия температуры плавления не дает. Чешскими исследователями [2] установлено, что гидроксильные группы в молекуле ериванина имеют α -ориентацию. Следовательно, гидроксильная группа в молекуле алханина находится при С-1 и α -ориентирована.

Таким образом, алханину соответствует строение I.



Позже Самек, Голуб и др. из *Balsamita major Desf.* выделили сесквитерпеновый лактон, названный дегидроизоериванином ($C_{15}H_{20}O_4$, т.пл. 189-191°C).

Анализируя спектров ЯМР- 1H дегидроизоериванина и его ацетата, сравнением фрагментации масс-спектра дегидроизоериванина с фрагментацией α -сantonина и др. данных, они предложили дегидроизоериванину строение алханина (I), твердо доказанную нами как физическими методами (ИК-, УФ- и ЯМР- 1H) исследования, а также химическими превращениями.

Алханол. Алханол [162, 185] имеет состав $C_{15}H_{22}O_4$, т.пл. 179-181°C. В ИК-спектре (Рис. 4.17) в области характеристических частот обнаружены полосы OH-группы (3360 см^{-1}), CO-группы γ -лактонного цикла ($1775, 1760\text{ см}^{-1}$) и двойной связи (1665 см^{-1}). Ацетилирование алханола приводит к диацетилпроизводному (II) состава $C_{19}H_{26}O_6$ с т.пл. 194-196°C, в ИК-спектре которого найдены поло-

сы СО-группы γ -лактонного цикла (1775 см^{-1}) и СО- ацетильных групп ($1725, 1270, 1240\text{ см}^{-1}$). Полоса ОН-групп в спектре отсутствует. Таким образом, из четырех кислородных атомов молекулы алханола два образуют лактонное кольцо, а два атома находятся в составе двух гидроксильных групп.

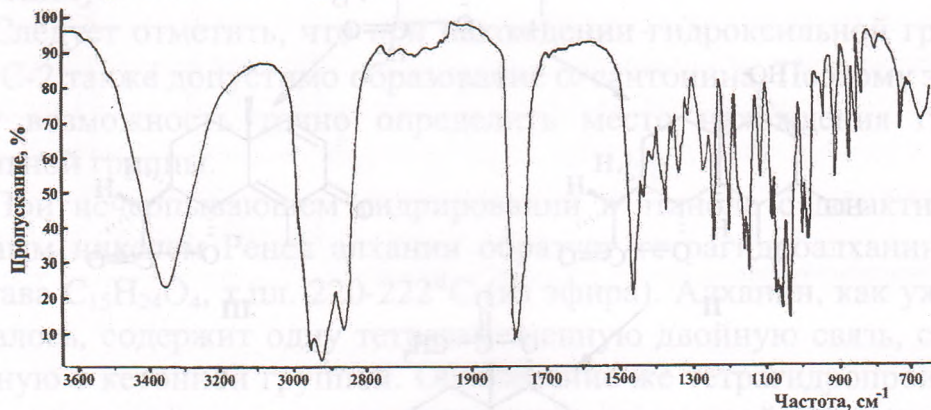


Рис. 4.17. ИК-спектр алханола

В ЯМР-спектре алханола (Рис. 4.18) в области сильного поля отмечены следующие сигналы: синглет ангулярной метильной группы при 1,06 м.д. ($\text{CH}_3\text{-C-}$), дублет вторичной метильной группы с центром 1,23 м.д. ($J=7\text{ Гц}$, $\text{CH}_3\text{-CH<}$) и дублет винилметильной группы при 2,04 м.д. ($J=2\text{ Гц}$, 3H , $\text{CH}_3\text{-C=}$).

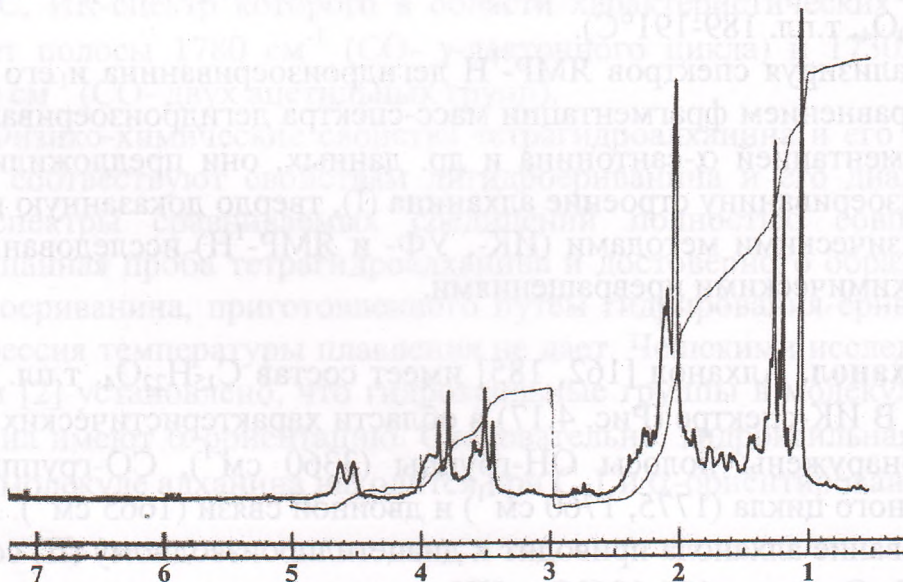


Рис. 4.18. ЯМР-спектр алханола (в растворе C_6H_6).

Однопротонные сигналы при 3,59 и 3,92 м.д. принадлежат двум протонам в геминальном положении к гидроксильным группам. Следовательно, данные группы являются вторичными. Принадлежность этих сигналов к гемигидроксильным протонам подтверждает ЯМР-спектр диацетилизированного (Рис. 4.19) алханола, в котором они претерпевает парамагнитный сдвиг и обнаруживается при 4,62 и 5,16 м.д. в виде триплета ($J=3$ Гц) и квартета ($J_1=3$, $J_2=5$ Гц) соответственно. Синглет анулярной метильной группы в спектре диацетата также сдвинут в сторону слабого поля на 0,1 м.д. и обнаруживается при 1,16 м.д. Такое смещение характерно для ацетилизированных сесквитерпеновых лактонов, у которых гидроксильная группа находится в вицинальном положении с анулярной метильной группой (при С-1 или С-9) [2, 119, 176].

Состав, наличие одной двойной связи, данные ЯМР-спектра, а также отсутствие в этом спектре сигналов олефиновых протонов свидетельствует о принадлежности алханола к группе сесквитерпеновых лактонов в основе которых лежит эвдесмановый или псевдогвайановый углеродный скелет.

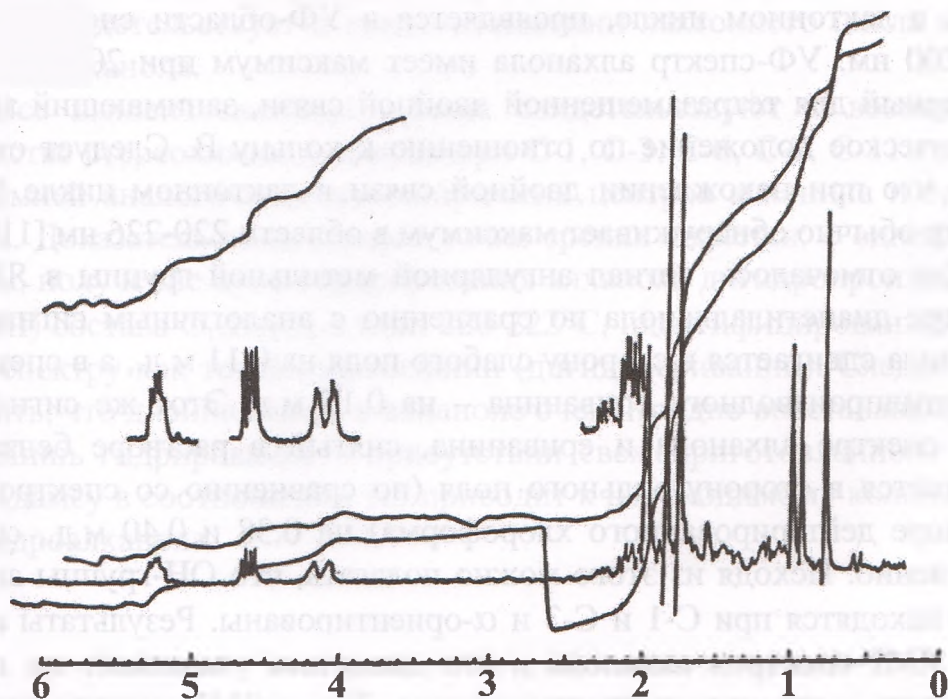


Рис. 4.19. ЯМР-спектр диацетилаханола (в растворе C_6D_6).

В связи с отсутствием в спектре сигналов олефиновых протонов двойная связь – тетразамещенная может находиться при C₄-C₅ или C₇-C₁₁. На вицинальное тетразамещенное положение двойной связи указывает также проявление лактонного протона в виде дублета (при 4,57 м.д., J=10 Гц).

Нахождение двойной связи при C₇-C₁₁ исключается, так как это вызвало бы, с одной стороны, заметное занижение частоты лактонного карбонила в ИК-спектре (на 15-20 см⁻¹) и полоса карбонила обнаруживалась бы в области 1740-1750 см⁻¹, с другой стороны, полоса поглощения в области 1650-1690 см⁻¹ будет весьма сильной [186], как в изоамброзине [2], изобадхызинине [182] и др. [187]. Однако значение полосы лактонного карбонила в ИК-спектре (1775, 1760 см⁻¹) и дублета для вторичной метильной группы в ЯМР-спектре (1,23 м.д.), характерное для CH₃-CH<, рядом с которой находится гетероатом, дает возможность предполагать нахождение двойной связи C₄-C₅.

Данные УФ-спектра алханола также согласуется с указанным положением двойной связи. Как известно, тетразамещенная двойная связь в лактонном цикле, проявляется в УФ-области спектра при 196-200 нм. УФ-спектр алханола имеет максимум при 206 нм, характерный для тетразамещенной двойной связи, занимающий экзоциклическое положение по отношению к кольцу В. Следует отметить, что при нахождении двойной связи в лактонном цикле УФ-спектр обычно обнаруживает максимум в области 220-226 нм [119].

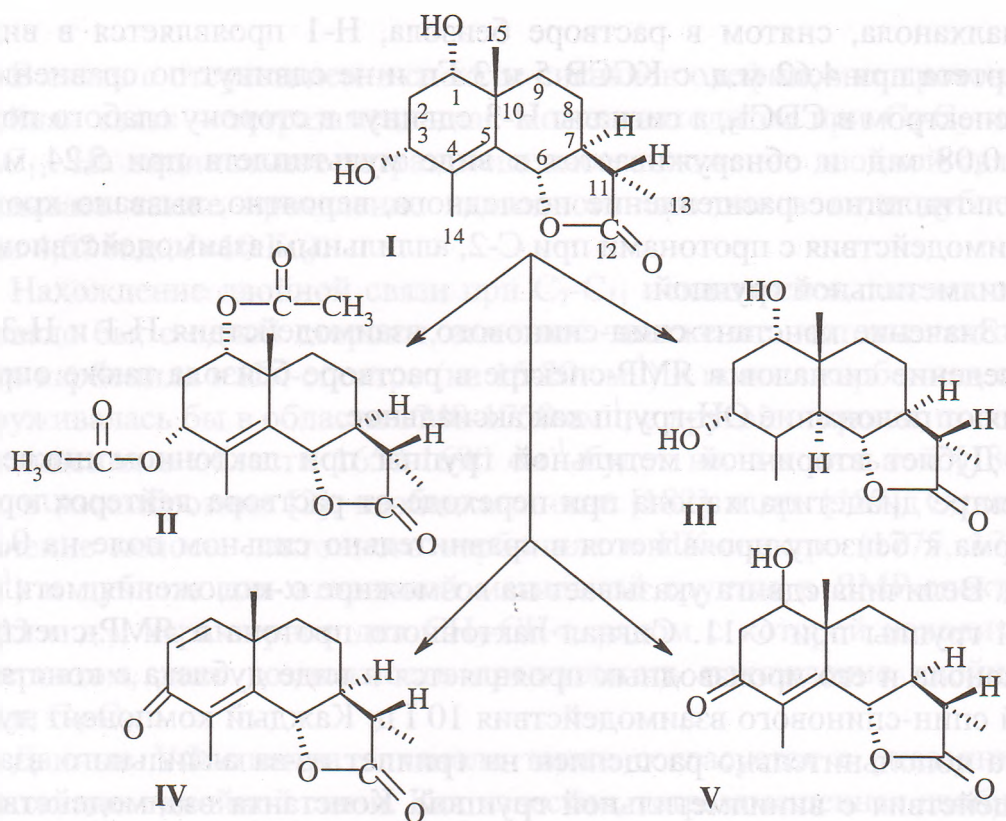
Как отмечалось, сигнал ангулярной метильной группы в ЯМР-спектре диацетилалханола по сравнению с аналогичным сигналом алханола сдвигается в сторону слабого поля на 0,11 м.д., а в спектре диацетилпроизводного ериванина – на 0,15 м.д. Этот же сигнал в ЯМР-спектре алханола и ериванина, снятый в растворе бензола, сдвигается в сторону сильного поля (по сравнению со спектром в растворе дейтерированного хлороформа) на 0,38 и 0,40 м.д., соответственно. Исходя из этого можно полагать, что ОН-группы алханола находятся при C-1 и C-3 и α-ориентированы. Результаты анализа ЯМР-спектров алханола и его диацетата указывают на правильность выдвинутого предположения. Так, в ЯМР-спектре диаце-

тилалханола, снятом в растворе бензола, Н-1 проявляется в виде квартета при 4,62 м.д. с КССВ 5 и 3 Гц и не сдвинут по сравнению со спектром в CDCl_3 , а сигналы Н-3 сдвинут в сторону слабого поля на 0,08 м.д. и обнаруживается в виде мультиплета при 5,24 м.д. Мультиплетное расщепление последнего, вероятно, вызвано кроме взаимодействия с протонами при С-2, аллильным взаимодействием с винилметильной группой.

Значение констант спин-спинового взаимодействия Н-1 и Н-3 и поведение сигналов в ЯМР-спектре в растворе бензола также определяют положение ОН-групп как аксиальное.

Дублет вторичной метильной группы при лактонном цикле в спектре диацетилалханола при переходе от раствора дейтерохлороформа к бензолу проявляется в сравнительно сильном поле на 0,25 м.д. Величина сдвига указывает на возможное α -положение метильной группы при С-11. Сигнал лактонного протона в ЯМР-спектре алханола и его производных проявляется в виде дублета с константой спин-спинового взаимодействия 10 Гц. Каждый компонент дублета дополнительно расщеплен на триплет из-за аллильного взаимодействия с винилметильной группой. Константа взаимодействия 10 Гц свидетельствует о транс-сочленении лактонного цикла в молекуле алханола.

Все вышеизложенные данные свидетельствуют о возможной сходстве стереохимии алханола при С-1, С-3, С-6, С-7, С-11 со стереохимией аналогичных асимметричных центров алханина и ериванина. Доказательством данной точки зрения является: с одной стороны, получение путем гидрирования алханола дигидропроизводного (III) состава $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_4$ с т.пл. 220-222°C, идентифицированного по ИК-спектру как тетрагидроалханин (дигидроериванин). Следует отметить, что двойная связь в алханоле очень трудно восстанавливается. Лишь гидрирование в присутствии свежеприготовленного PtO_2 по Адамсу в соотношении 1:5 приводит к необходимому количеству дигидроалханола.



С другой стороны, окисление алханола реактивом Джонса дает смесь продуктов, при хроматографическом разделении на колонке которых выделены в небольшом количестве вещества состава $C_{15}H_{18}O_3$ с т.пл. $170-171^\circ C$ (IV) и $C_{15}H_{20}O_4$ с т.пл. $201-203$ (V), идентифицированные как α -сантонин и алханин соответственно.

Таким образом, алханолу соответствует строение $1\alpha,3\alpha$ -диокси- $6\beta H,7\alpha H,11\beta H$ -эвдесм-4(5)-ен-6,12-олида (I).

Одновременно с нами Чешские исследователи Самек, Голуб и др. изучали строение сесквитерпенового лактона из *Balsamita major* Dest., названного изоериванином. Изоериванин $C_{15}H_{22}O_4$, т.пл. $172-174^\circ C$, имеет одинаковую с алханолом физико-химические свойства. Предложенная для изоериванина структура одинакова со структурой алханола.

Артапшин. Артапшин [167] густое вязкое маслообразное вещество состава $C_{15}H_{22}O_4$. ИК-спектр имеет полосы OH-группы

(3420 см^{-1}), СО- γ -лактонного цикла (1760 см^{-1}) и двойной связи (1670 см^{-1}). Присутствие в спектре интенсивных полос 910 и 970 см^{-1} позволяет заключить о наличии в молекуле лактона экзометиленовой группы. Ацетилирование артапшина приводит к диацетату (II) состава $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_6$ с т.пл. $160\text{--}162^\circ\text{C}$ (хлороформ-гексан). В ИК-спектре диацетата (Рис. 4.20) найдены максимумы 1780 ($\text{C}=\text{O}$ γ -лактона), 1740 , 1250 , 1240 ($\text{C}=\text{O}$ ацетильных групп) и 1660 , 970 , 900 см^{-1} (экзоциклическая метиленовая группа). При омылении диацетилпроизводного получили диоксилактон (III) состава $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4$, т.пл. $118\text{--}120^\circ\text{C}$ (хлороформ-гексан). ИК-спектр последнего (Рис. 4.21) обнаруживает полосы ОН-групп ($3200\text{--}3360\text{ см}^{-1}$), СО-группы γ -лактонного цикла (1780 см^{-1}) и двойной связи (1660 , 990 , 967 , 900 , 890 см^{-1}).

Судя по ЯМР-спектру диацетилартапшина (Рис. 4.22), в основе исследуемого лактона лежит эвдесмановый углеродный скелет. Об этом свидетельствует обнаруживаемый спектром синглет ангулярной метильной группы (при $0,97$ м.д., 3H , $\text{CH}_3\text{-C-}$) и триплет лактонного протона (при $4,12$ м.д. $J_1=J_2=11\text{ Гц}$, 1H), соотношение интенсивности ($1:2:1$) компонентов которого указывает на взаимодействие только с двумя вицинальными протонами (Н-5 и Н-7). Расщепление и соотношение интенсивности компонентов сигнала лактонного протона указывают на нахождение лактонного цикла при $\text{C}_6\text{-C}_7$. КССВ Н-6 дает основание утверждать, что Н-5, Н-6 и Н-7 транс-расположены относительно друг друга.

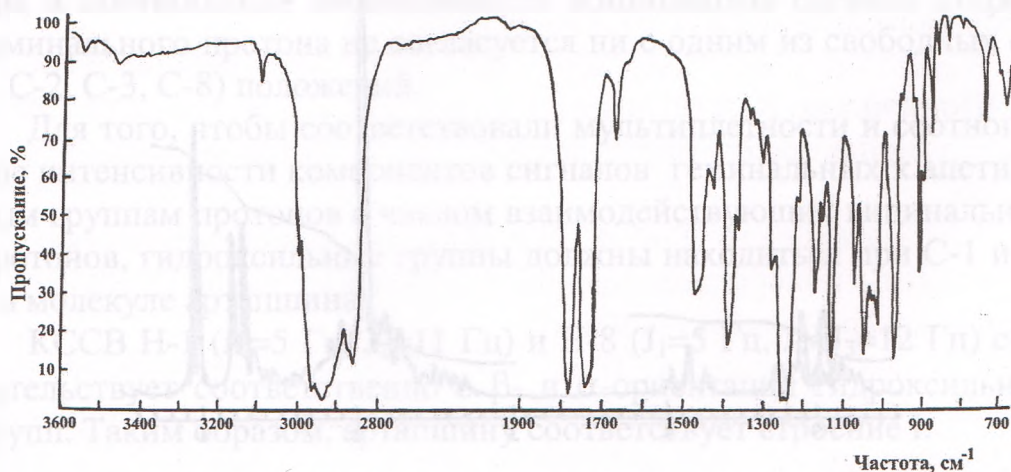


Рис. 4.20. ИК-спектр диацетилартапшина

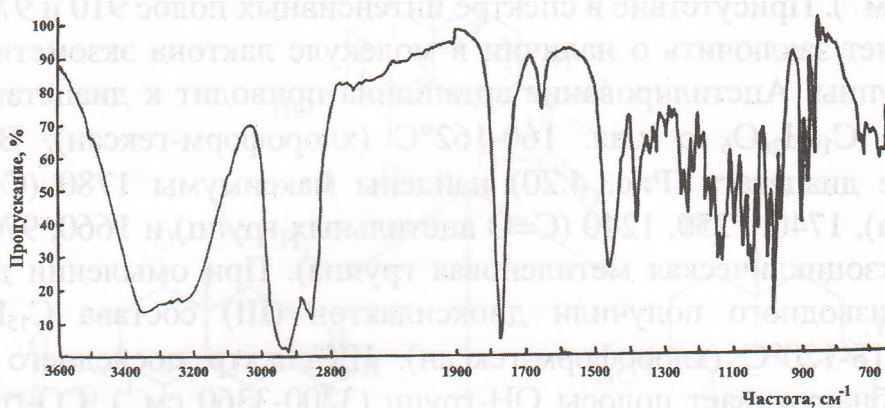


Рис. 4.21. ИК-спектр омыленного продукта диацетилартапшина.

Предполагаемая экзометиленовая группа в молекуле лактона может находиться при С-4 или С-11. Нахождение при С-11 исключается, так как в ЯМР-спектре отсутствуют дублетные сигналы, характерные для экзометиленовой группы конъюгированной с карбонилем лактонного цикла. Сигналы экзометиленовой группы в ЯМР-спектре диацетилартапшина проявляются в виде двух синглетов с площадью 1H каждый при 4,88 и 5,02 м.д. Таким образом, метиленовая двойная связь ($\text{CH}_2=\text{C}<$) может находиться только при С-4.

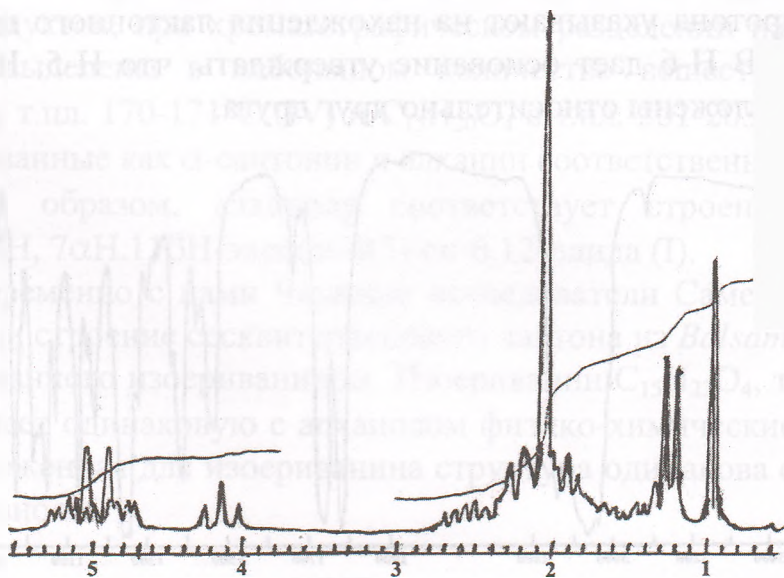


Рис. 4.22. ЯМР-спектр диацетилартапшина.

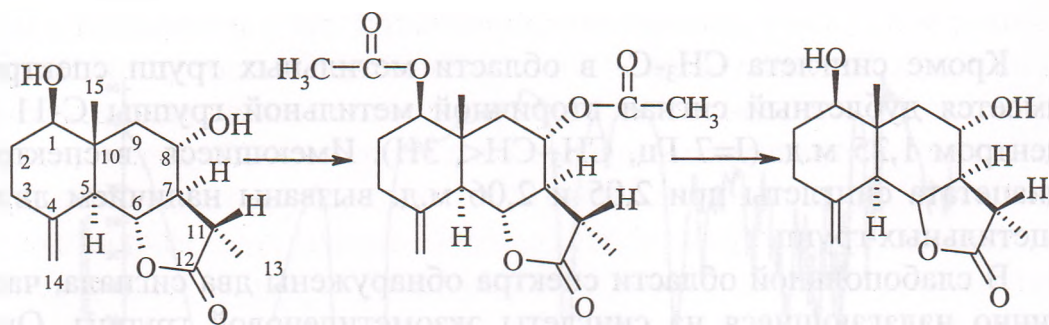
Кроме синглета $\text{CH}_3\text{-C-}$ в области метильных групп спектра, имеется дублетный сигнал вторичной метильной группы C-11 с центром 1,25 м.д. ($J=7$ Гц, $\text{CH}_3\text{-CH<, 3H}$). Имеющиеся в спектре диацетата синглеты при 2,05 и 2,06 м.д. вызваны наличием двух ацетильных групп.

В слабопольной области спектра обнаружены два сигнала, частично налагающиеся на синглеты экзометиленовой группы. Они принадлежат двум протонам, геминальным к ацетильным группам. Один из них проявляется в виде квартета при 4,80 м.д. ($J_1=5$, $J_2=11$ Гц), указывая на взаимодействие с двумя вицинальными протонами, а другой – секстет при 5,10 м.д. ($J_1=5$, $J_2=J_3=12$ Гц) – свидетельствует о взаимодействии с тремя протонами.

Квартетная структура позволяет приписать одной ацетильной группе положение C-1, C-3 или C-9. Нахождение при C-3 является маловероятным в силу того, как известно [162], при этом сигнал данного протона находится сравнительно в слабом поле (~0,40-0,50 м.д.). Подобное слабопольное влияние вицинальной двойной связи обнаружено в ЯМР-спектрах диацетилпроизводных ериванина и изоериванина (1,3-дигидроксисантенолида) [162], которые отличаются друг от друга только ориентацией ОН-группы при C-1. Кроме того, при наличии ацетильной группы при C-3 сигналы экзометилена при C-4 также смещаются в сторону слабого поля [162, 182]. Нахождение C-9 также исключается, так как секстетное расщепление и соотношение интенсивности компонентов сигнала второго геминального протона не согласуется ни с одним из свободных (C-1, C-2, C-3, C-8) положений.

Для того, чтобы соответствовали мультиплетности и соотношение интенсивности компонентов сигналов геминальных к ацетильным группам протонов с числом взаимодействующих вицинальных протонов, гидроксильные группы должны находиться при C-1 и C-8 в молекуле артапшина.

КССВ Н-1 ($J_1=5$ Гц, $J_2=11$ Гц) и Н-8 ($J_1=5$ Гц, $J_2=J_3=12$ Гц) свидетельствует соответственно о β - и α -ориентации гидроксильных групп. Таким образом, артапшину соответствует строение I:



Аналогичное строение предложено для дезацетилдигидро- β -циклоизопиретрозина, полученного при щелочном гидролизе дигидро- β -циклопиретрозина. В работе [188] не даны все химические сдвиги (в том числе и КССВ) сигналов в ЯМР-спектрах дезацетилдигидро- β -циклоизопиретрозина и его диацетилпроизводного, что исключает возможность сравнения с таковыми артапшина и его диацетата. Поэтому сопоставляем их свойства. Так, артапшин – вязкое маслообразное вещество, а дезацетилдигидро- β -циклоизопиретрозин имеет т.пл. 196-197°C. Оба соединения образуют диацетилпроизводные с т.пл. 160-162°C и 148-149°C соответственно. Как видим, вещества различаются. По-видимому, артапшин и дезацетилдигидро- β -циклоизопиретрозин, являясь изомерами, отличаются только ориентацией метильной группы при лактонном цикле. Данную точку зрения подтверждают получение при омылении диацетилартапшина кристаллического диоксилактона с т.пл. 118-120°C, также отличающегося от дезацетилдигидро- β -циклоизопиретрозина (т.пл. 196-197°C).

Шоначалин В [178] имеет состав $C_{15}H_{22}O_4$ и т.пл. 127-129°C. Молекулярная масса, определенный масс-спектрометрически, равна 266.

В ИК-спектре его (Рис. 4.23) в области характеристических частот найдены полосы поглощения γ -лактонного цикла (1760 см^{-1}) и гидроксильной группы (3480 см^{-1}).

ЯМР-спектр вещества (Рис. 4.24) обнаруживает синглет ангулярной метильной группы (1,26 м.д., CH_3-C-), дублет вторичной метильной группы при лактонном цикле (1,28 м.д. $J=7\text{ Гц}$, $CH_3-CH<$), причем один компонент дублета налагается на синглет ангу-

протонной метильной группы. Однопротонный триплет при 4,11 м.д. ($J_1=J_2=10$ Гц) принадлежит гемгидроксильному протону и свидетельствует о вторичном характере гидроксильной группы. Лактонный протон проявляется в виде квартета при 3,78 м.д. ($J_1=11,5$; $J_2=10$ Гц).

На присутствие в молекуле соединения ОН-группы также указывает пик 248 в масс-спектре, обусловленный отщеплением одной молекулы воды ($M\pm H_2O$).

Вещество содержит одну ОН-группу, что подтверждается результатами окисления лактона хромовым ангидридом. При этом образуется кетопроизводное (II) состава $C_{15}H_{22}O_4$, т.пл. $166-168^\circ C$ (эфир-гексан). В ИК-спектре последнего (Рис. 4.25) имеется полосы поглощения СО-групп γ -лактонного цикла (1788 см^{-1}) и кетонной группы шестичленного цикла (1725 см^{-1}). Полоса ОН-группы в спектре отсутствует.

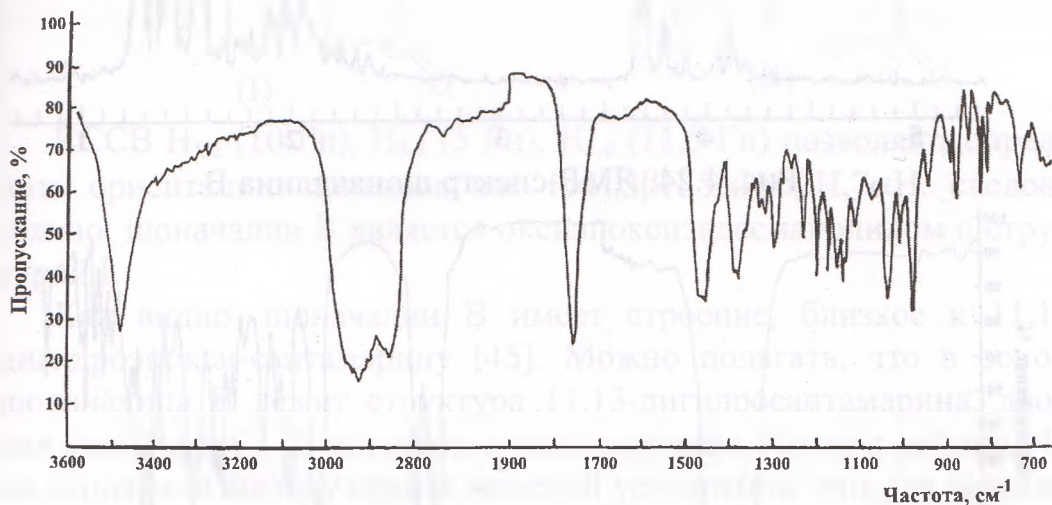


Рис. 4.23. ИК-спектр шоначалина В.

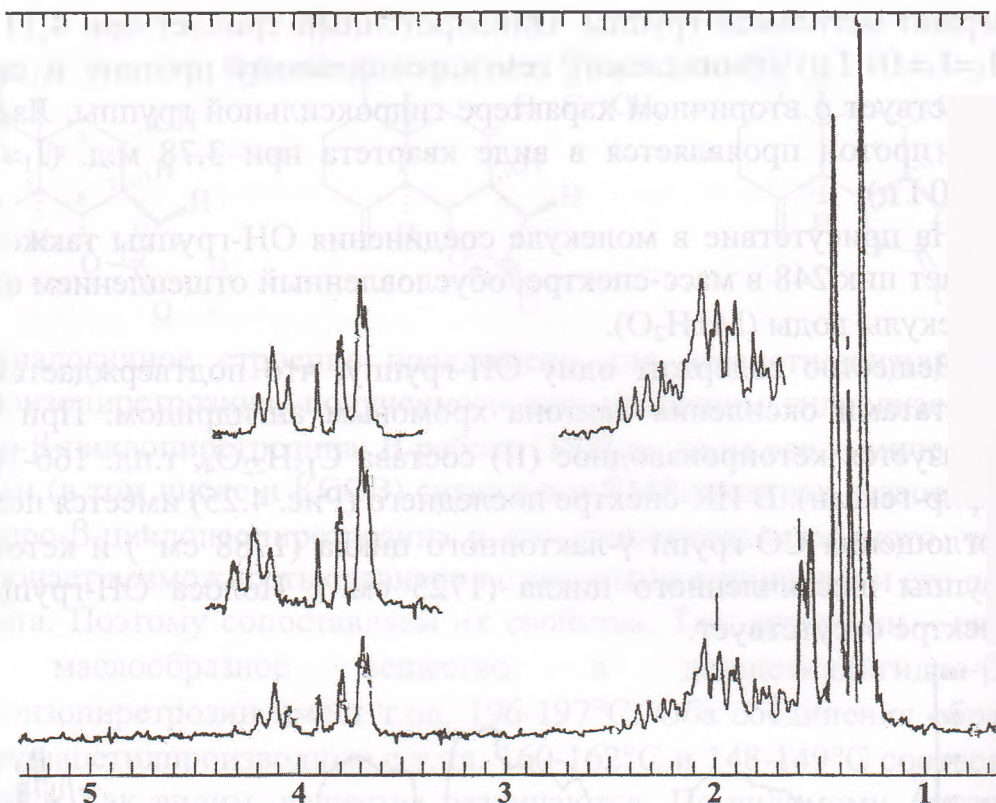


Рис. 4.24. ЯМР-спектр шоначалина В.

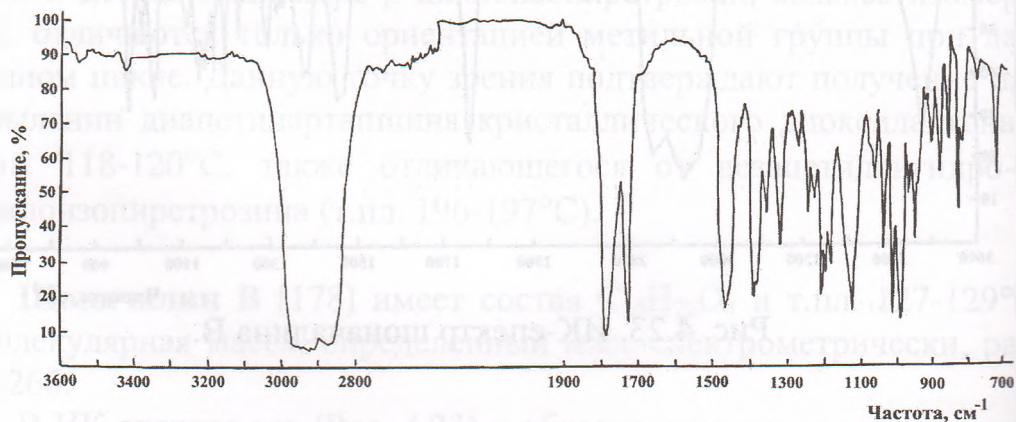


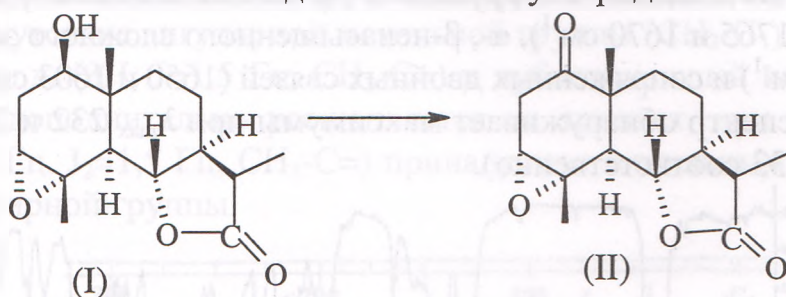
Рис. 4.25. ИК-спектр окисленного продукта шоначалина В.

В УФ-спектре найден максимум характерный изолированной кетонной группы (λ_{max} 283 нм, $\lg \epsilon$ 1,61).

Таким образом, из четырех кислородных атомов, входящих в молекулу исследуемого лактона два образуют лактонный цикл.

один находится в виде ОН-группы, а четвертый образует оксиное кольцо. О наличии окисного кольца свидетельствуют обнаруживаемые ЯМР-спектром трехпротонный синглет метильной группы при 1,40 м.д. ($\text{CH}_3\text{-C-O}$) [128, 129] и однопротонный дублет при 3,66 м.д. ($J=5$ Гц, $-\text{HC-O-C-}$) и молекулярная масса.

В связи с обнаружением в ЯМР-спектре синглета ангулярной метильной группы можно полагать, что в основе шоначалина В лежит эвдесмановый или псевдогвайановый углеродный скелет. Квартетная структура лактонного протона с соотношением интенсивности компонентов 1:1:1:1 исключает возможность нахождения в основе шоначалина В псевдогвайанового углеродного скелета.



КССВ $H_{1,2}$ (10 Гц), $H_{3,2}$ (5 Гц), $H_{5,6}$ (11,5 Гц) позволяют определить ориентацию протонов как $1\alpha\text{H}, 3\beta\text{H}, 5\alpha\text{H}, 6\beta\text{H}, 7\alpha\text{H}$. следовательно, шоначалин В является оксиэпоксизвдесманолидом с структурой I.

Как видно, шоначалин В имеет строение, близкое к 11,13-дигидроэпокси-сантамарину [45]. Можно полагать, что в основе шоначалина В лежит структура 11,13-дигидросантамарина, двойная связь при $\text{C}_3\text{-C}_4$ которого эпоксидирована. Авторы работы [45] на основании молекулярных моделей установили, что для сантамарина α -эпоксидирование является стерически более выгодным. Подтверждением данной точки зрения служить выделение из *Ambrosia confertifolia* эпоксисантамарина [45], идентичного эпоксипроизводному сантамарина. Обнаружение в природе стереоизомера последнего – людовicina А [179] наводит на мысль, что независимо от ориентации ОН-группы при С-1 в процессе эпоксидирования, как в природе, так и в эксперименте образуется соединения с α -эпоксидным циклом. Исходя из этих данных, можно утверждать, что эпоксидное кольцо в шоначалине В также имеет α -ориентацию,

тем более, что Н-3 в ЯМР-спектре проявляется в виде триплета с КССВ 5 Гц. Следовательно, шоначалин В является природным 11,13-дигидроэпоксисантамарином или отличается от него ориентацией метильной группы при С-11. Поскольку из эпоксисантамарина 11,13-дигидропроизводное не было приготовлено [45], мы не могли сопоставить физико-химические свойства шоначалина В и 11,13-дигидроэпоксисантамарина.

Дегидроооподин [131, 189] имеет состав $C_{20}H_{24}O_4$ и т.пл. 113-114°C (из водного этанола). Его ИК-спектр (Рис. 4.26) обнаруживает полосы поглощения СО-группы α -, β -ненасыщенного γ -лактонного кольца (1765 и 1670 cm^{-1}), α -, β -ненасыщенного сложного эфира (1705 и 1650 cm^{-1}) и сопряженных двойных связей (1650 и 1603 cm^{-1}).

УФ-спектр обнаруживает максимумы при λ_{max} 232 и 234 нм ($lg\epsilon$ 4,32 и 4,33 соответственно).

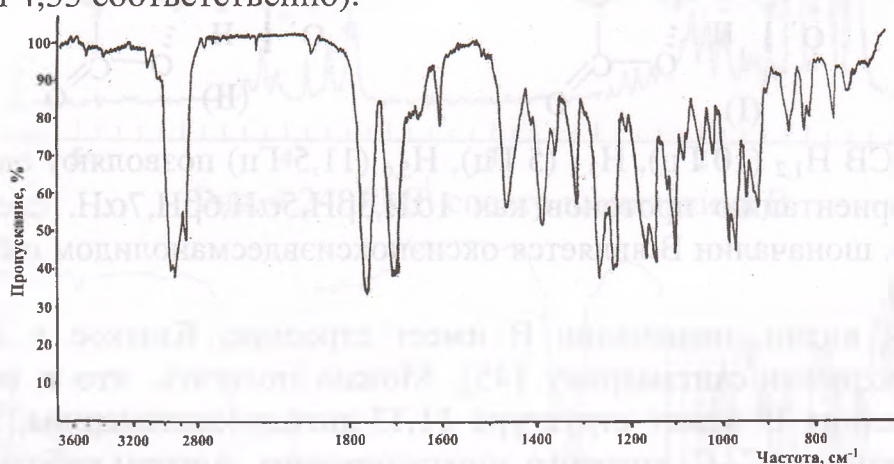
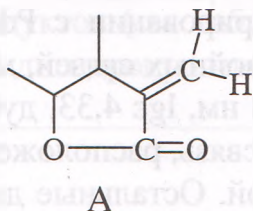


Рис. 4.26. ИК-спектр дегидроооподина.

Наличие лактонного кольца и сложноэфирной группы в молекуле дегидроооподина подтверждается омылением щелочами, при котором получена кислота с т.пл. 61-62°C, идентифицированная как тиглиновая кислота и оксилактон (II) состава $C_{15}H_{18}O_3$ с т.пл. 152-153°C (из смеси петролейного эфира и эфира).

В ИК-спектре омыленного дегидроооподина найдены полосы 3300 cm^{-1} (ОН-группа), 1760, 1660 cm^{-1} (СО-группа α -, β -ненасыщенного γ -лактонного цикла) и 1640 и 1605 cm^{-1} (сопряженные двойные связи).

ЯМР-спектр дегидроооподина (Рис. 4.27) в слабом поле показывает два дублета с центрами при 6,26 м.д. (1H , $J=3,5$ Гц) и 5,49 м.д. (1H , $J=3,5$ Гц), характерные для экзоциклической метиленовой группы при лактоне кольца (частичная структура А).



Обнаруживаемый спектром синглет при 0,86 м.д. (3H) указывает на присутствие углеродной метильной группы ($\text{CH}_3\text{-C-}$). Триплет при 1,80 м.д. (3H , $J=1,5$ Гц, $\text{CH}_3\text{-C=}$) и дублет, каждый компонент которого дополнительно расщепляется на триплет, при 1,90 м.д. (3H , $J_1=7$ Гц, $J_2=1,5$ Гц, $\text{CH}_3\text{-C=}$) принадлежат винильным метилам сложноэфирной группы.

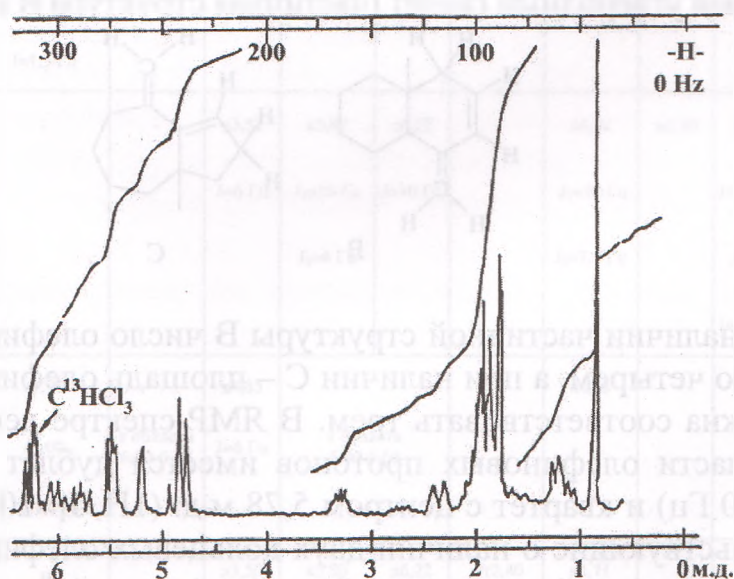
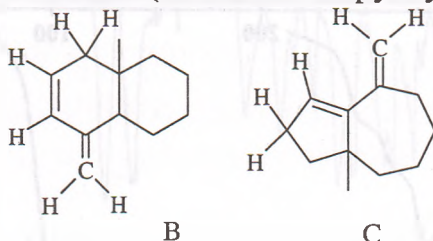


Рис. 4.27. ЯМР-спектр дегидроооподина.

Олефиновый протон боковой цепи дегидроооподина проявляется в виде квартета при 6,32 м.д. ($J=7$ Гц) с вторичным расщеплением каждого компонента на 1,5 Гц и соотношением интенсивности компонентов 1:3:3:1. Величина химического сдвига дает основание

характеризовать сложноэфирную группу, как остаток ангеликовой кислоты, а не тиглиновой.

Как показывают спектральные данные, дегидрооподин содержит четыре двойных связи, что подтверждают результаты гидрирования. При исчерпывающем гидрировании с Pd/C лактон присоединяет 4 моля водорода. Одна из двойных связей, метиленовая, находится при лактоне кольцо (λ_{max} 224 нм, $\lg \epsilon$ 4,33, дублеты при 6,26 и 5,49 м.д., $J=3,5$ Гц), вторая двойная связь, расположена в ангелицильной группе и является трехзамещенной. Остальные две двойные связи сопряжены между собой (λ_{max} 232 нм, $\lg \epsilon$ 4,32). Одна из последних также является метиленовой. Дублеты в ЯМР-спектре дегидрооподина, с центрами 5,20 м.д. (1H, $J=2$ Гц) и 5,46 м.д. (1H, $J=2$ Гц) указывают на то, что вторая экзоциклическая метиленовая группа в молекуле находится при C₄. Четвертая двойная связь может быть или двузамещенной или трехзамещенной. В первом случае, на основе дегидрооподина лежит эвдесмановый углеродный скелет, а во втором - псевдогвайановый углеродный скелет (частичная структура В и С).



При наличии частичной структуры В число олефиновых протонов равно четырем, а при наличии С – площадь олефиновых протонов должна соответствовать трем. В ЯМР-спектре дегидрооподина в области олефиновых протонов имеется дублет при 6.28 мд (1H, $J=10$ Гц) и квартет с центром 5,78 м.д. (1H, $J_1=10$ Гц, $J_2=6$ Гц), свидетельствующие о наличии двух кольцевых олефиновых протонов двузамещенной сопряженной двойной связи (>C=C<). КССВ 10 Гц этих протонов также указывает на наличие в основе исследуемого соединения эвдесманового углеродного скелета [119].

Проявление в спектре сигнала от протонов при C₂ в виде квартета с константами 10 и 6 Гц дает основание полагать, что ангелицильная группа находится при C₁. Это предположение также поддерживают данные ЯМР-спектра омыленного дегидрооподина: с одной сторо-

ны, КССВ (6 Гц) и характер расщепления сигнала гемгидроксильного протона (дублет при 4,53 м.д.), с другой стороны значение химического сдвига (0,75 м.д.) ангулярной метильной группы – с другой.

При сравнении данных ЯМР-спектров дегидроооподина и ооподина и их омыленных продуктов (см. таблицу 4.6) можно заметить, что ооподин является 11,13-дигидропроизводным дегидроооподина.

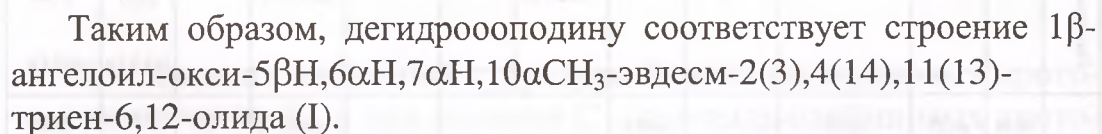
Таблица 4.6

Соединение	CH ₃ при C ₁₀	CH ₃ при C ₁₁	CH ₃ сложно-эфирной группы	-CH= сложно-эфирной группы	Протоны при C, м.д.							
					1	2	3	5	6	7	13	14
Дегидроооподин	с0,85	-	τ1,80	κ6,32	д4,80	κ5,78	д6,28	д/м2,35	κ4,85	м3,28	д6,26	д5,20
			J=1,5 Гц	J=7 Гц	J=6 Гц	J ₁ =10 Гц	J=10 Гц	J ₁ =10 Гц	J ₁ =10 Гц		J=3,5 Гц	J=2 Гц
			д/τ1,90	J=1,5 Гц		J ₂ =6 Гц		J ₂ =2 Гц	J ₂ =7,5 Гц		д5,49	д5,46
			J=7 Гц								J=3,5 Гц	J ₂ =2 Гц
Омыленный дегидроооподин	с0,75	-	-	-	д3,51	κ5,82	д6,23		κ4,92	м3,30	д6,34	д5,22
					J=6 Гц	J ₁ =10 Гц	J=10 Гц		J ₁ =10 Гц		J=3,5 Гц	J=2 Гц
						J ₂ =6 Гц			J ₂ =7,5 Гц		д5,61	д5,46
											J=3,5 Гц	J=2 Гц
Ооподин	с0,95	д1,27	с1,93		д4,85				κ4,85			с5,30
		J=6 Гц	д2,00	в области 6,00-6,40	J=6 Гц	в области 5,70-6,60						с5,45
Омыленный ооподин	с0,74	д1,22			д3,50	κ5,80	д6,22	д/τ2,40	κ4,71			д5,16
		J=6 Гц			J=6 Гц	J ₁ =10 Гц	J=10 Гц	J=10 Гц	J ₁ =10 Гц			J=2 Гц
						J ₂ =6 Гц		J=2 Гц	J ₂ =7,5 Гц			д5,40
												J=2 Гц

I, III - R = —C(=O)—CH=CH—CH_3

III

II



166

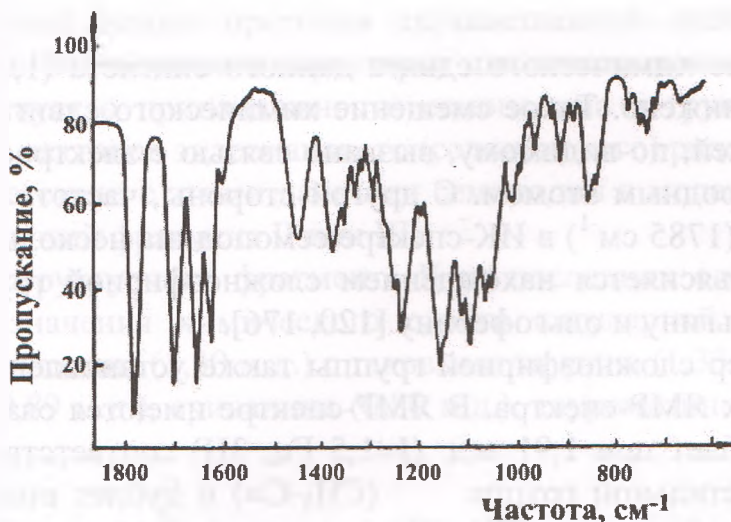


Рис. 4.28. ИК-спектр семоподина

Наличие сопряженной кетонной группы также подтверждает УФ-спектр вещества (λ_{max} 328 и 232 нм, $\lg \epsilon$ 1,78 и 4,3 соответственно).

В ЯМР спектре (Рис. 4.29) семоподина отсутствует максимум области 224-214 нм. Это указывает на отсутствие в молекуле исследуемого соединения метиленовой двойной связи при лактоном кольце. Следовательно, в ЯМР-спектре лактона должен присутствовать дублет вторичной метильной группы ($\text{CH}_3\text{-CH}<$). Однако, спектр обнаруживает синглет при 1,43 м.д., площадь которого соответствует трем протонным единицам.

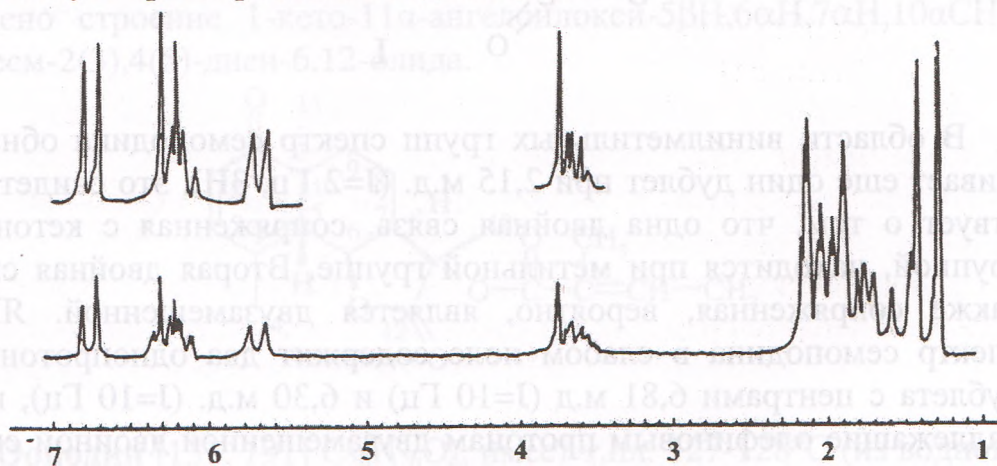
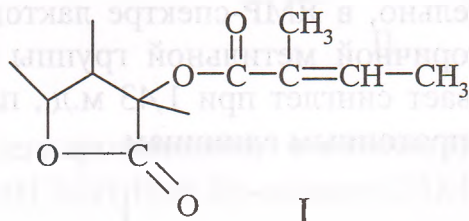


Рис. 4.29. ЯМР-спектр семоподина.

Значение химического сдвига данного синглета (1,43 м.д.) несколько занижено. Такое смещение химического сдвига в сторону слабых полей, по-видимому, вызвано связью с электроотрицательным кислородным атомом. С другой стороны, частота лактонного карбонила (1785 см^{-1}) в ИК-спектре семоподина несколько завышена. Это объясняется нахождением сложноэфирной группы у C_{11} подобно ольгину и ольгоферину [120, 176].

Характер сложноэфирной группы также установлен на основании данных ЯМР-спектра. В ЯМР-спектре имеются слабо расщепленный дублет при 1,91 м.д. ($J=1,5\text{ Гц}$, 3Н) соответствующий винильной метильной группе ($\text{CH}_3\text{-C=}$) и дублет вторичной винилметильной группы ($\text{CH}_3\text{-CH=}$) с центром 2,02 м.д. ($J=7\text{ Гц}$, 3Н). Каждый из компонентов этого дублета также слабо расщеплен ($J=1,5\text{ Гц}$). Значение химического сдвига и вид расщепления этих сигналов аналогичны таковым для винильных метилов ангелицильной в бадхызине [186]. Винильный протон ангелицильной группы проявляется в виде мультиплета при 6,28 м.д.

Исходя из вышеизложенного, семоподину можно приписать частичную структуру I.

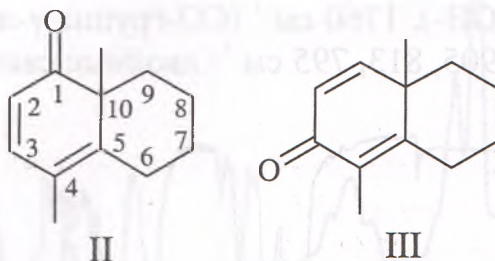


В области винилметильных групп спектр семоподина обнаруживает еще один дублет при 2,15 м.д. ($J=2\text{ Гц}$, 3Н). Это свидетельствует о том, что одна двойная связь, сопряженная с кетонной группой, находится при метильной группе. Вторая двойная связь также сопряженная, вероятно, является двузамещенной. ЯМР-спектр семоподина в слабом поле содержит два однопротонных дублета с центрами 6,81 м.д. ($J=10\text{ Гц}$) и 6,30 м.д. ($J=10\text{ Гц}$), принадлежащие олефиновым протонам двузамещенной двойной связи (-CH=CH-). Дублет при 6,30 м.д. частично налагается на мультиплетный сигнал протона ангелицильной группы.

КССВ олефиновых протонов двузамещенной двойной связи равна 10 Гц. Эта величина характерна для шестичленных колец и свидетельствует о принадлежности семоподина к группе сесквитерпеновых лактонов эвдесманового (селинанового) ряда.

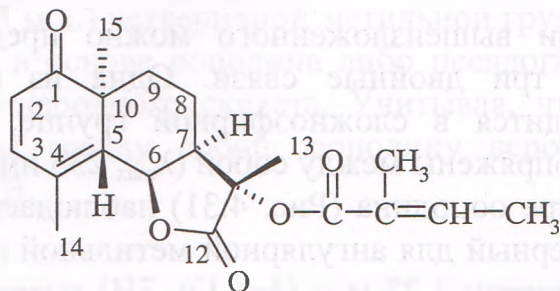
В соответствии с этими данными семоподин в молекуле содержит структурный фрагмент II или III.

Выбор структурного фрагмента II из последних сделан путем сравнения значения химического сдвига ангулярной метильной группы семоподина (1,30 м.д.) с таковыми таурина (1,33 м.д.) [176], артемина (0,89 м.д.), ериванина (0,80 м.д.), тауремизина (1,20 м.д.) [118], и др.



Однопротонный дублет при 5,70 м.д. ($J=10$ Гц), обнаруживаемый в ЯМР-спектре семоподина, принадлежит лактонному протону и свидетельствует о нахождении лактонного кольца в соседстве с двойной связью.

Согласно данным ИК-, УФ- и ЯМР-спектров семоподину предложено строение 1-кето-11 α -ангелоилокси-5 β H,6 α H,7 α H,10 α CH₃-эвдесм-2(3),4(5)-диен-6,12-олида.



Ооподин [131, 191] C₂₀H₂₆O₄, имеет т.пл. 127-128°C (из водного этанола). В ИК-спектре (Рис. 4.30) найдены полосы 1760 см⁻¹ (СО-группа γ -лактонного цикла), 1710 см⁻¹ (СО-группа α -, β -

ненасыщенного сложного эфира) и 3035, 1643, 1600, 913, 895, 850, 840, 805, 760 см^{-1} (двойные связи). В УФ-спектре ооподина обнаруживается максимум при λ_{max} 233 нм ($\lg \epsilon$ 4,35), присущий системе сопряженных двойных связей.

Характер сложноэфирной группы выяснили омылением ооподина щелочами в этаноле. При этом получили возгоняющуюся кислоту с т.пл. 61-62°C, идентифицированной по ИК-спектру с тиглиновой кислотой и оксилактон (II) состава $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3$ с т.пл. 125-127°C (из водного этанола).

В пробе смещения с исходным веществом последний плавится при 106-113°C. В ИК-спектре омыленного ооподина проявляются полосы 3550 см^{-1} (ОН-), 1760 см^{-1} (СО-группа γ -лактонного цикла) и 3035, 1640, 1600, 905, 813, 795 см^{-1} (двойные связи).

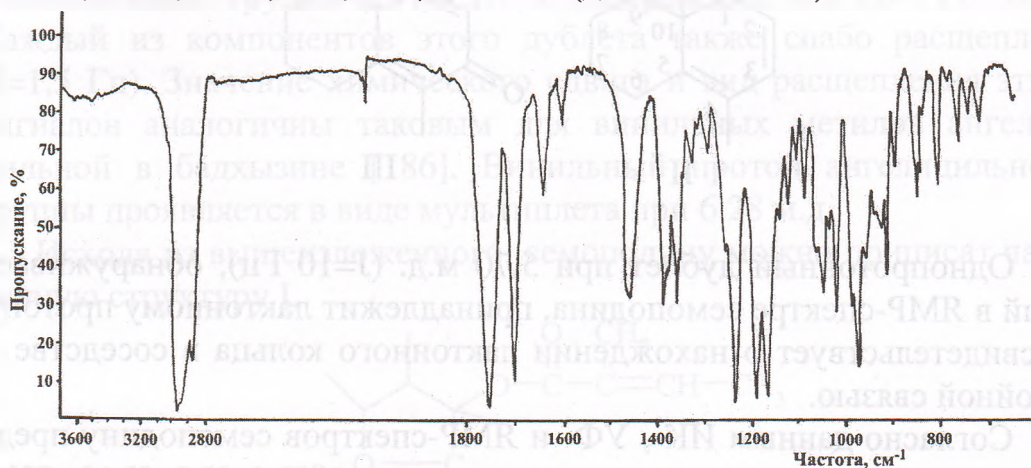


Рис. 4.30. ИК-спектр ооподина

На основании вышеизложенного можно предположить, что ооподин имеет три двойные связи. Одна из них, вторично-третичная, находится в сложноэфирной группе, остальные две двойные связи сопряжены между собой (λ_{max} 233 нм).

В ЯМР-спектре ооподина (Рис. 4.31) наблюдается синглет при 0,95 м.д., характерный для ангулярной метильной группы ($\text{CH}_3\text{-C-}$, 3H). Дублет с центром 1,27 м.д. ($J=6$ Гц, 3H) вызванный наличием вторичной метильной группы при лактоне кольца ($\text{CH}_3\text{-CH<}$ при C_{11}). Присутствующие в ЯМР-спектре дублет при 2,0 м.д. ($J=7$ Гц, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH=}$) и синглет при 1,93 м.д. (3H, $\text{CH}_3\text{-C=}$) принадлежат винильным метилам сложноэфирной группы, причем синглетный

сигнал налагается на один компонент дублета.

В связи с наличием в ЯМР-спектре ооподина двух сигналов метильных групп (кроме метильных сложноэфирной группы) можно прийти к заключению, что вторая двойная связь находится при экзоциклической метиленовой группе (при C_4). Имеющиеся в спектре два синглета при 5,45 (1H) и 5,30 (1H) относятся к двум винильным протонам экзометиленовой ($\text{>C=C}^{\text{H}}_{\text{H}}$) группы.

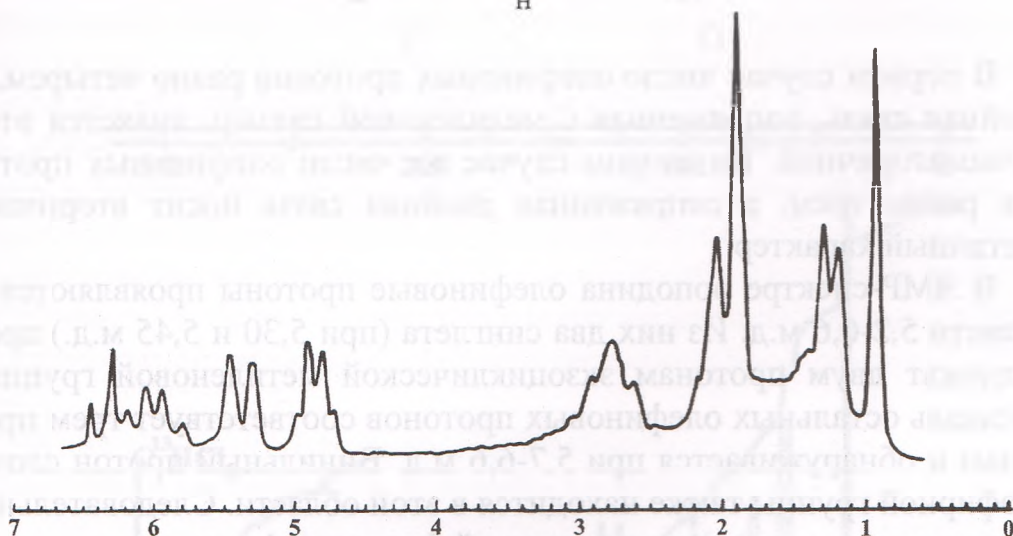
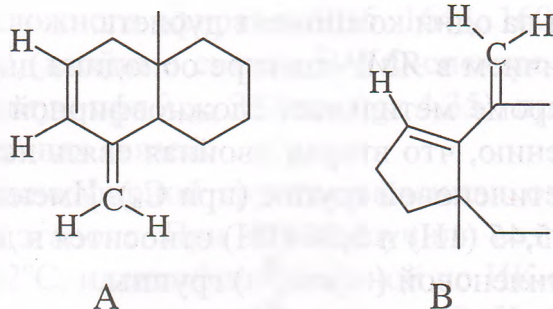


Рис. 4.31. ЯМР-спектр ооподина.

Третья двойная связь, сопряженная с метиленовой двойной связью, может быть или вторично-вторичной или вторично-третичной.

Как отмечалось выше, ЯМР-спектр ооподина обнаруживает синглет (при 0,95 м.д.) четверичной метильной группы. Это указывает на наличие в основе ооподина либо псевдогвайанового, или эвдесманового углеродного скелета. Учитывая, что две двойные связи сопряжены между собой, ооподину вероятна частичная структура А или В.



В первом случае число олефиновых протонов равно четырем, а двойная связь, сопряженная с метиленовой связью, является вторично-вторичной. Во втором случае же число олефиновых протонов равно трем, а сопряженная двойная связь носит вторично-третичный характер.

В ЯМР-спектре ооподина олефиновые протоны проявляются в области 5,2-6,6 м.д. Из них два синглета (при 5,30 и 5,45 м.д.) принадлежат двум протонам экзоциклической метиленовой группы. Площадь остальных олефиновых протонов соответствует трем протонам и обнаруживается при 5,7-6,6 м.д. Винильный протон сложноэфирной группы также находится в этой области. Следовательно, ооподину соответствует структурный фрагмент А.

Квартетный сигнал с площадью в две протонные единицы при 4,85 м.д. в спектре ооподина, по-видимому, является результатом наложения сигналов протона при лактоне и гемеинального протона сложноэфирной группы. Этот сигнал завершен дублетом с константой спин-спинового взаимодействия 6 Гц. Поэтому можно полагать, что перекрывающиеся друг-друга сигналы, вероятно, имеют квартетное и дублетное расщепление. Данное предположение подтверждает ЯМР-спектр омыленного ооподина (Рис. 4.32). Сигнал, вызванный гемеинальным протоном сложноэфирной группы в спектре последнего, как и следовало ожидать, претерпевает диамагнитный сдвиг и обнаруживается в виде дублета с центром 3,50 м.д. с константой взаимодействия 6 Гц. Синглет ангулярной метильной группы в спектре омыленного продукта также сдвигается в сторону сильного поля на 0,21 м.д. и обнаруживается при 0,74 м.д. Это наводит на мысль, что вероятно, четвертичная метильная группа в молекуле ооподина находится в соседстве с сложноэфирной груп-

пой. С этой точки зрения сложноэфирная группа может находиться при C₁ или C₉ (см. частичные структуры C и D).

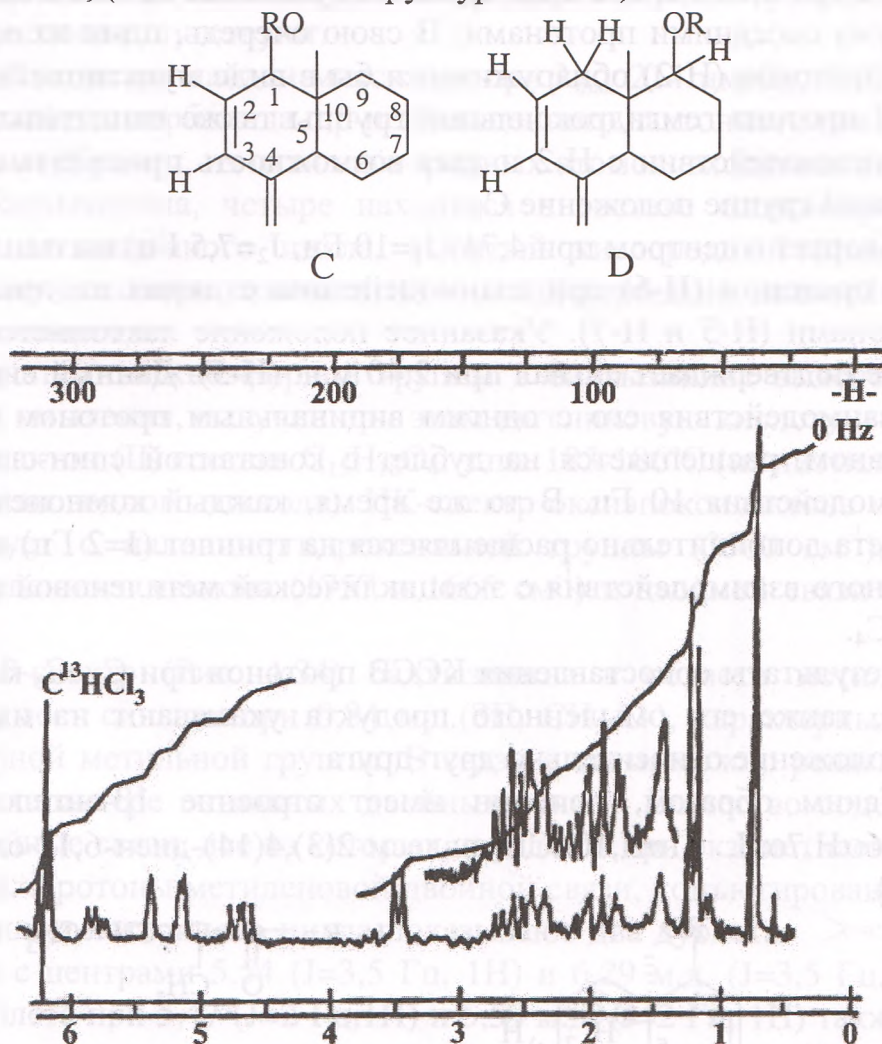


Рис. 4.32. ЯМР-спектр омыленного ооподина.

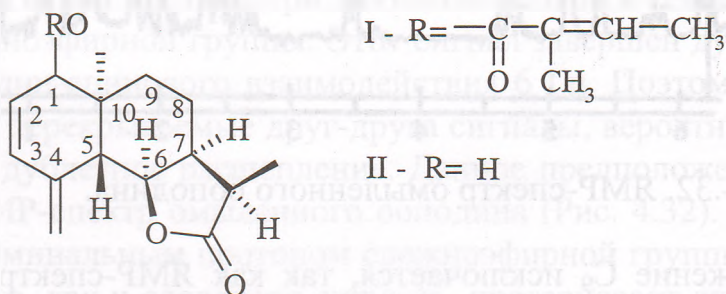
Положение C₉ исключается, так как ЯМР-спектр омыленного ооподина в области олефиновых протонов обнаруживает дублет при 6,22 м.д. (H-3, J= 10 Гц) и квартет при 5,80 м.д. (H-2, J₁=10 Гц, J₂=6 Гц) указывающие на взаимодействия с одним (H-2) и с двумя (H-1 и H-3) соседними протонами соответственно. Кроме того, в ЯМР-спектре омыленного ооподина сигнал протона при ОН-группе (H-1) представлен в виде дублета (J=6 Гц, при 3,50 м.д.). Если сложноэфирная группа находилась бы при C₉, то в ЯМР-спектре

омыленного продукта сигнал протона ОН-группы (Н-9) проявлялся бы, по крайней мере, в виде триплета, указывая на взаимодействия с двумя соседними протонами. В свою очередь, один из олефиновых протонов (Н-2) обнаруживался бы в виде мультиплета. Значение J протона гемгидроксильной группы также свидетельствует о его взаимодействии с Н-2 и дает возможность приписать сложноэфирной группе положение C_1 .

Квартет с центром при 4,71 ($J_1=10$ Гц, $J_2=7,5$ Гц) вызван лактонным протоном (Н-6) при взаимодействии с двумя вицинальными протонами (Н-5 и Н-7). Указанное положение лактонного кольца также подтверждает сигнал при 2,40 м.д. (Н-5). Данный сигнал из-за взаимодействия его с одним вицинальным протоном (Н-6), в основном, расщепляется на дублет с константой спин-спинового взаимодействия 10 Гц. В то же время, каждый компонент этого дублета дополнительно расщепляется на триплет ($J=2$ Гц) из-за аллильного взаимодействия с экзоциклической метиленовой группой при C_4 .

Результаты сопоставления КССВ протонов при C_5 , C_6 как ооподина, также его омыленного продукта указывают на их транс-расположение относительно друг-друга.

Таким образом, ооподин имеет строение 1 β -ангелоилокси-5 β Н,6 α Н,7 α Н, 11 α Н,10 α СН₃-эвдесм-2(3),4(14)-диен-6,12-олида (I) [161].



Бадхызинин - бесцветное кристаллическое вещество состава $C_{20}H_{24}O_5$ и т.пл. 104-105°C (из водного этанола). $[\alpha]_D - 212,4^\circ$ (с 2,6% этанол) [105, 182].

По данным ИК-спектра (Рис. 4.33) бадхызинин (I) содержит α,β -ненасыщенную лактонную группу (1765 и 1668 cm^{-1}), α,β -

ненасыщенную сложноэфирную группу (1708 и 1230 см^{-1}) и двойные связи (1640 , 919 , 892 и 818 см^{-1}). Гидроксильные группы и СО-группа кетона отсутствуют.

В УФ-спектре найден максимум при $\lambda_{\text{max}} 214\text{ нм}$ ($\lg \epsilon 3,63$), характерный для карбонила α,β -ненасыщенного лактонного цикла.

Таким образом, из пяти кислородных атомов, входящих в молекулу бадхызинина, четыре находятся в составе сложноэфирной группы и лактонного цикла, а пятый кислородный атом, по видимому, является окисным, что и подтверждено дальнейшими исследованиями.

Характер сложноэфирной группы в бадхызинине выяснен путем его омыления, получив при этом ангеликовую кислоту и оксиэпоксилактон (II) состава $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$, т.пл. $185\text{--}186^\circ\text{C}$ (из диэтилового эфира или водного этанола). ИК-спектр оксиэпоксилактона свидетельствует о наличии гидроксильной группы (3500 см^{-1}), α,β -ненасыщенного лактона (1757 и 1665 см^{-1}) и двойной связи (1650 см^{-1}).

ЯМР-спектр (Рис. 4.34) бадхызинина в области метильных групп имеет синглет при $0,84\text{ м.д.}$ (3H , $\text{CH}_3\text{-C-}$), характерный для ангулярной метильной группы. В связи с этим, можно решить вопрос о характере остальных двойных связей. Вещество содержит три двойные связи, две из которых находятся при экзометиленовых группах. Протоны метиленовой двойной связи, конъюгированной с карбонилем лактонного цикла показывают два дублета $\text{>C=C}^{\text{H}}_{\text{H}}$ - группы с центрами $5,54$ ($J=3,5\text{ Гц}$, 1H) и $6,29\text{ м.д.}$ ($J=3,5\text{ Гц}$, 1H). Два дублета при $5,47$ ($J=2\text{ Гц}$, 1H) и $5,59\text{ м.д.}$ ($J=2\text{ Гц}$, 1H) также относятся к экзоциклической метиленовой группе при C_4). Третья двойная связь находится в боковой цепи.

Винилметильные группы боковой цепи обнаруживаются в области $1,80\text{--}2,10\text{ м.д.}$ Частично налагающийся на дублет экзоциклической метиленовой группы при $6,29\text{ м.д.}$ однопротонный мультиплет при $6,15\text{ м.д.}$ вызван олефиновым протоном сложноэфирной группы.

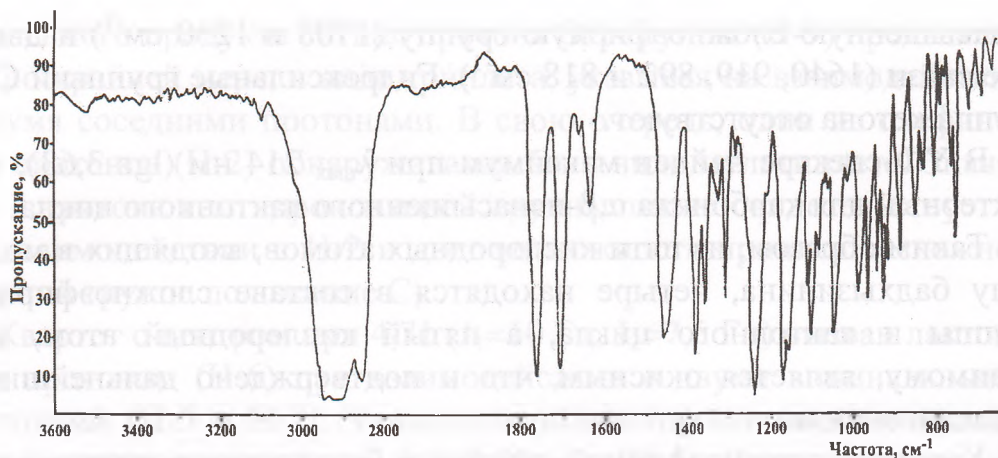


Рис. 4.33. ИК-спектр бадхызинина.

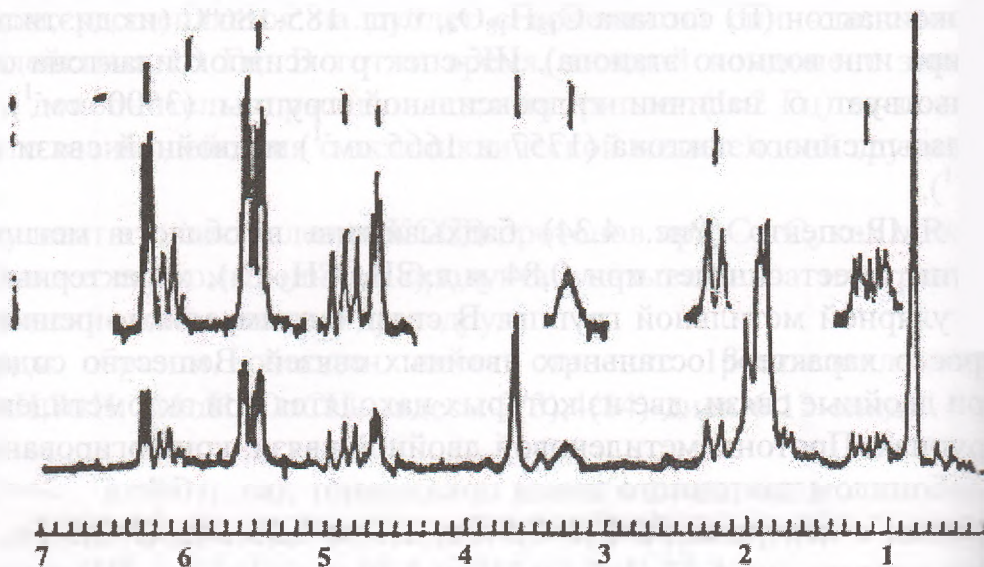


Рис. 4.34. ЯМР-спектр бадхызинина

Сигнал лактонного протона в ЯМР-спектре бадхызинина проявляется в виде квадруплета при 4,87 м.д. ($J_1 = 10$, $J_2 = 7,5$ Гц, $1H$). Мультиплетный сигнал при 4,65 м.д. принадлежит протону гем сложноэфирной группы, слаборасщепленный двухпротонный дублет при 3,65 м.д. ($J = 2$ Гц) принадлежит протонам при окисном кольце.

В ЯМР-спектре оксизпоксилактона (Рис. 4.35) отсутствуют сигналы винилметильных групп и олефинового протона боковой цепи

Кроме того, сигнал, вызванный протоном гемсложноэфирной группы (H-I) в спектре сдвинут в сторону сильного поля и обнаруживается в виде дублета при 3,95 м.д. ($J=5$ Гц). Синглет анулярной метильной группы обнаруживается при 0,72 м.д., протоны экзоциклической метиленовой группы при лактонном цикле проявляются в виде двух дублетов при 5,53 ($J=3$ Гц, 1H) и 6,30 м.д. ($J=3$ Гц, 1H). Однопротонный квадруплет при 4,95 м.д. ($J_1=10$, $J_2=8$ Гц) принадлежит лактонному протону, взаимодействующему только с двумя вицинальными протонами. Двойная связь, находящаяся при экзометиленовой группе лактонного цикла, во время гидрирования легко мигрирует в лактонное кольцо. Такая миграция происходит, в основном, при восстановлении этой связи в этаноле с применением в качестве катализатора Pt (из PtO_2) и дезактивированного никеля Ренея. Указанное явление характерно не только для бадхызинина, но и для некоторых других лактонов [67, 113].

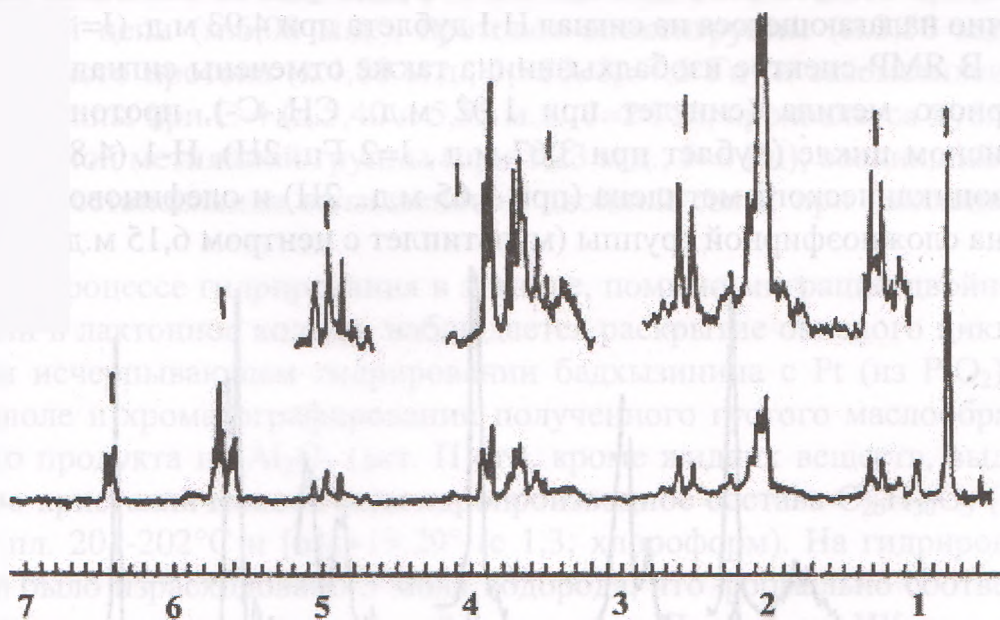


Рис. 4.35. ЯМР-спектр омыленного бадхызинина.

При гидрировании одной двойной связи дезактивированным никелем Ренея бадхызинин дает смесь веществ, содержащую кристаллическое вещество, состава $C_{20}H_{24}O_5$ (III) с т.пл. 182-183°C. Последнее вещество оказалось изобадхызинином, отличающимся

от бадхызинина положением одной двойной связи. Двойная связь при CH_2 -группе лактонного цикла бадхызинина переходит в лактонное кольцо. В ИК-спектре найдены полосы ненасыщенного лактонного цикла (1754 см^{-1}), α, β -ненасыщенной сложноэфирной группы (1710 см^{-1}) и двойных связей ($1681, 1648, 893$ и 830 см^{-1}).

В ЯМР-спектре изобадхызинина (Рис. 4.36) отсутствуют дублеты, вызванные протонами экзометиленовой группы при лактонном цикле. Это можно было бы объяснить тем, что во время гидрирования на одну двойную связь в присутствии дезактивированного никеля Ренея прогидрировалась упомянутая двойная связь. Следовательно, спектр должен обнаружить трехпротонный дублет вторичной метильной группы ($\text{CH}_3\text{-CH}<$) который, однако, отсутствует. В противоположность этому площадь винилметильных сигналов при 1,7-2,10 м.д. увеличивается. Кроме того, изменяется структура сигнала лактонного протона. Данный сигнал (H-6) проявляется в виде частично налагающегося на сигнал H-I дублета при 4,93 м.д. ($J = 10 \text{ Гц}$).

В ЯМР-спектре изобадхызинина также отмечены сигналы ауглярного метила (синглет при 1,02 м.д., $\text{CH}_3\text{-C-}$), протонов при окисном цикле (дублет при 3,67 м.д., $J = 2 \text{ Гц}$, 2H), H-1 (4,80 м.д.), экзоциклического метилена (при 5,65 м.д., 2H) и олефинового протона сложноэфирной группы (мультиплет с центром 6,15 м.д., 1H).

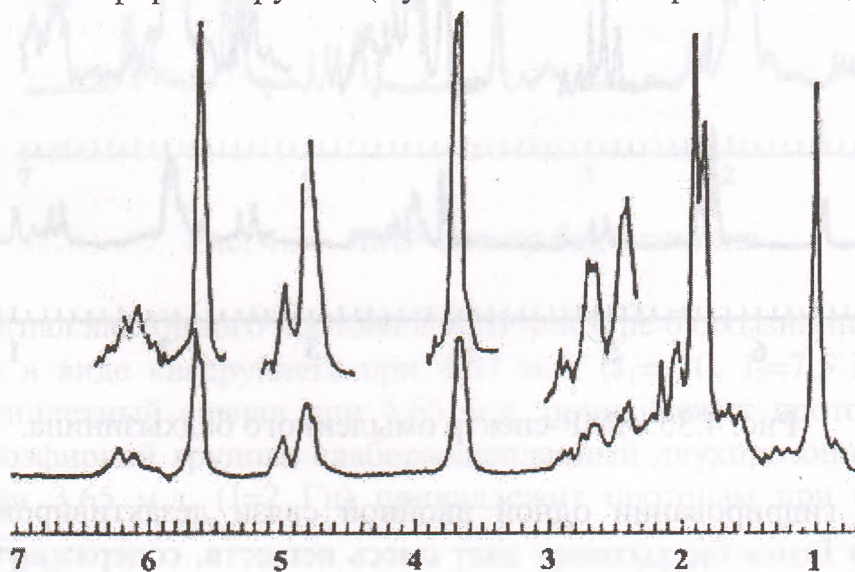


Рис. 4.36. ЯМР-спектр изобадхызинина.

Из смеси продуктов гидрирования бадхызинина на одну двойную связь в присутствии никеля Ренея 11,13-дигидропроизводное выделить не удалось. Лишь восстановление бадхызинина натрий боргидридом в растворе метанола приводит к 11,13-дигидробадаизинину (IV) состава $C_{20}H_{26}O_5$ с т.пл. 117-118°C (из водного этанола). ИК-спектр его имеет полосы γ -лактонного цикла (1770 см^{-1}), α,β -ненасыщенного сложного эфира (1710 см^{-1}) и двойных связей (1650 см^{-1}). Имеющая в ИК-спектре бадхызинина полоса 1668 см^{-1} , характерная для метиленовой двойной связи конъюгированная с карбонилем лактонного цикла, в спектре дигидропроизводного отсутствует.

В ЯМР-спектре дигидробадхызинина кроме сигналов ангулярной метильной группы (с.0,88 м.д.), винильных метилов ангелицильной группы (т.1,92, $J=1,5$ Гц и д. с дополнительным расщеплением компонентов 2,04 м.д., $J=7$ и $J=1,5$ Гц), олефинового протона боковой цепи (м.6,08 м.д.), протонов эпоксигруппы (м.3,58 м.д.), лактонного протона (к.4,80 м.д., $J_1=10$, $J_2=7,5$ Гц) и экзометиленовой группы при С-4 (д.5,40 и 5,55 м.д., $J=2$ Гц), проявляется дублет вторичной метильной группы (при 1,23 м.д., $J=6$ Гц), возникший за счет восстановления метиленовой двойной связи при лактонном цикле.

В процессе гидрирования в этаноле, помимо миграции двойной связи в лактонное кольцо, наблюдается раскрытие окисного цикла. При исчерпывающем гидрировании бадхызинина с Pt (из PtO_2) в этаноле и хроматографировании полученного густого маслообразного продукта на Al_2O_3 (акт. П ст.), кроме жидких веществ, выделено кристаллическое гексагидропроизводное состава $C_{20}H_{30}O_5$ (V) с т.пл. 201-202°C и $[\alpha]_D+19,29^\circ$ (с 1,3; хлороформ). На гидрирование было израсходовано 3 моля водорода, что формально соответствует трем гидрируемым двойным связям. По данным ИК-спектра вещество имеет ОН-группу (3450 см^{-1}), α,β -ненасыщенную лактонную группу (1748 , 1681 см^{-1}) и сложноэфирную группу (1727 см^{-1}). Миграция метиленовой двойной связи в лактонное кольцо подтверждается наличием в ЯМР-спектре вещества с т.пл. 201-202° синглета винилметильной группы при 2,15 м.д. ($CH_3-C=$, 3H).

Синглет ангулярной метильной группы обнаруживается при 0,85 м.д. ($\text{CH}_3\text{-C-}$, 3H).

Наличие гидроксила у гексагидробадхизинина можно объяснить только раскрытием окисного цикла, причем следует отметить, что появившийся ОН-группа является вторичной. О вторичном характере гидроксильной группы свидетельствует однопротонный дублет в ЯМР-спектре при 3,45 м.д. ($J=3$ Гц), принадлежащий гемгидроксильному протону. Лактонный протон проявляется в виде дублета при 4,60 м.д. ($J=10$ Гц), указывая на взаимодействие только с одним вицинальным протоном (H-5) Однопротонный мультиплет при 5,15 м.д. принадлежит гемсложноэфирному протону (H-1). Вторичный характер вновь возникшей гидроксильной группы подтверждается образованием при окислении вещества хромовым ангидридом кетопроизводного. При этом получен дегидрогексагидробадхизинин (VI) состава $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_5$ с т.пл. 124-125°C, ИК-спектр которого имеет максимумы 1743 (CO- ненасыщенного γ -лактонного цикла), 1733-1718 (общая полоса CO- групп сложного эфира и кетона шестичленного цикла) и 1681 cm^{-1} (тетразамещенная двойная связь в лактонном цикле). В УФ-спектре кетопроизводного найдены максимумы при 286 ($\lg \epsilon$ 4,38) и 224 нм ($\lg \epsilon$ 4,38) характерный для изолированной кетонной группы и $\text{CO-}\alpha,\beta$ -ненасыщенного лактонного цикла соответственно.

В ЯМР-спектре дегидрогексагидробадхизинина отсутствует сигнал гемгидроксильного протона. Синглет винилметильной группы обнаруживается при 2,15 м.д. Однопротонные дублет при 4,75 ($J=10$ Гц) и квадруплет при 5,55 м.д. ($J_1=12$, $J_2=6$ Гц) принадлежат соответственно лактонному и гемсложноэфирному протонам.

В процессе исчерпывающего гидрирования, раскрытие окисного цикла может происходить с образованием соединения: с вторичными гидроксильными группами как при C-2, так и при C-3. Мультиплетная структура сигнала гемсложноэфирного протона (H-1) гексагидробадхизинина с одной стороны и квадруплетность сигнала H-3 кетопроизводного с другой, указывают на нахождение ОН-группы в гексагидробадхизинине при C-3.

Жидкие вещества исчерпывающего гидрирования бадхизинина

с Pt (из PtO_2) при омылении образуют диоксилактон - дезангелицилтетрагидробадхызинин (VII) состава $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_4$ с т.пл. $202-203^\circ\text{C}$. ИК-спектр этого соединения имеет широкую полосу $3500-3550$ (ОН-группы) и 1755 см^{-1} (СО-группа γ -лактона). Окисление последнего хромовым ангидридом в ацетоне привело к образованию дегидродезангелицилтетрагидробадхызинину (VIII) $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4$, т.пл. $197-198^\circ\text{C}$, имеющего в ИК-спектре максимумы 3548 (ОН-группа), 1765 (СО- γ -лактона) и 1718 см^{-1} (СО-группа кетона шестичленного цикла). В УФ-спектре дегидродезангелицилгексагидробадхызинина найден максимум при $\lambda_{\text{max}} 296\text{ нм}$ ($\lg \epsilon 1,33$) характерный для изолированного кетона. Эти данные наводит мысль, что окислилась вторичная гидроксильная группа, которая в молекуле бадхызинина была этерифицирована ангеликовой кислотой, а ОН-группа образовавшаяся при раскрытии окисного цикла является третичной (не окислилась CrO_3). Однако, двухпротонный сигнал протонов при окисном цикле, обнаруживаемый ЯМР-спектром бадхызинина и изобадхызинина свидетельствует о расположении эпокси группы при вторичных углеродных атомах. Следовательно, при раскрытии окисного цикла возможно образование соединений с вторичными гидроксильными группами. Поэтому, можно полагать, что окисление дезангелицилтетрагидробадхызинина идет аналогично окислению ериванина, при котором одна из вторичных гидроксильных групп не окисляется и образуется оксикето-производное.

В связи с наличием в ЯМР-спектре бадхызинина и его производных синглета ангулярной метильной группы можно предположить, что в основе бадхызинина лежит эвдесмановый (или псевдогвайановый) углеродный скелет. Однако, квадруплетная структура лактонного протона (при $4,87\text{ м.д.}$) и площадь (2H) сигнала протонов окисного цикла бадхызинина и его производных указывают на принадлежность бадхызинина к сесквитерпеновым лактонам эвдесманового типа.

Присутствие в молекуле бадхызинина эвдесманового углеродного скелета также поддерживает однопротонный дублет при $2,25\text{ м.д.}$ ($J=10\text{ Гц}$, $\text{H}-5$). Компоненты этого сигнала дополнительно расщеплены (на триплеты) с константой спин-спинового взаимодействия 2 Гц , вследствие аллильного взаимодействия с протонами экзо-

циклической метиленовой группы при С-4.

Как было отмечено, из трех двойных связей молекулы бадхызинина две является метиленовыми и находятся при С-4 и С-11. Сигналы протонов экзометиленовой группы при С-4 (5,47 и 5,59 м.д.) несколько сдвинуты в сторону слабого поля. Это свидетельствует о соседстве с гетероатомсодержащей функцией. С другой стороны, сигнал протонов окисного цикла (3,65 м.д.) в ЯМР-спектре бадхызинина также сдвинут в сторону слабого поля. Обычно, протоны эпоксигруппы в спектре обнаруживаются при 3,42 м.д. [192].

Сигналы протонов окисного цикла бадхызинина в спектре налагаются и проявляются в виде слаборасщепленного двухпротонного дублета, и поэтому не возможно рассматривать их структуры. Известно, что бензол склонен к образованию молекулярных комплексов с молекулами, имеющими центры частичного положительного заряда [120]. Учитывая это обстоятельство, был снят ЯМР-спектр бадхызинина в растворе бензола, в котором (Рис. 4.37) наблюдаются значительные сдвиги протонных резонансных сигналов по сравнению со спектром, снятым в растворе дейтерированного хлороформа (см. таблицу 4.7), что также позволяет рассмотреть структуру отдельных сигналов.

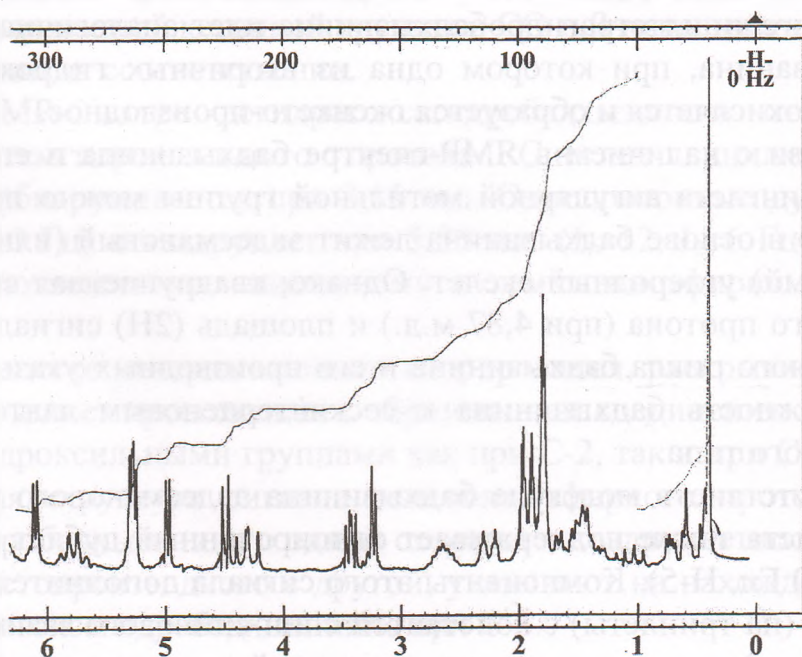


Рис. 4.37. ЯМР-спектр бадхызинина в растворе бензола.

Сигналы двух протонов при окисном кольце проявляются в виде дублета (3,25 м.д., $J=3$ Гц, Н-3) и квадруплета (3,43 м.д., $J_1=5$, $J_2=3$ Гц, Н-2), указывая на взаимодействия соответственно, с одним и двумя вицинальными протонами. Однопротонный дублет при 4,49 м.д. ($J=5$ Гц, Н-1) относится к протону гемангелицильной группы, взаимодействующей с одним вицинальным протоном (Н-2). Дублетный характер и константа спин-спинового взаимодействия (5 Гц) позволяют приписать сложноэфирной группе положение С-1.

Таблица 4.7

Данные ЯМР-спектров бадхызинина, снятых в разных растворителях.

Протоны при С	Химические сдвиги м.д. (J) Гц		$\Delta\delta = \delta_{CDCl_3} - \delta_{C_6D_6}$
	В растворе $CDCl_3$	в растворе C_6H_6	
Н-1	м.4,65	д. 4,49 (5)	0,16
Н-2	д.3,65 (2)	к. 3,43 (5; 3)	0,22
Н-3	д.3,65 (2)	д. 3,25 (3)	0,40
Н-5	д. 2, 25 (10)	д. 2,25 (10)	0
Н-6	к.4,87 (10; 7,5)	к. 4,31 (10; 8)	0,56
Н-7	м.3,30	м. 2,65	0,65
Н-13	д. 5,54 (3)	д. 4,98 (3)	0,56
Н-13 ¹	д. 6,29 (3)	д. 6,12 (3)	0,17
Н-14	д. 5,47 (2)	д. 5,26 (2)	0,21
Н-14 ¹	д. 5,59 (2)	д. 5,29 (2)	0,30
Н-15	с.0,84	с. 0,40	0,44
Н-18	м.6,15	м. 5,78	0,37
Н-19	д.1,95 (7)	д. 1,92	0,03
Н-20	т. 1,85 (1,5)	т. 1,80 (1,5)	0,05

В отличие от гидрирования в этаноле в присутствии катализатора Pt (из PtO_2), гидрирование в этилацетате с катализатором Pd/C направляет реакцию в сторону образования насыщенного соединения с сохранением окисного цикла. Омыление его приводит к получению дезангелицилтетрагидробадхызинина (IX) $C_{15}H_{22}O_4$, с т.пл. 204-205°. ИК-спектр вещества имеет полосы 3550 (ОН-группа) и 1765 см^{-1} (СО-группа лактона).

ЯМР-спектр дезангелицилтетрагидробадхызинина в области метильных групп обнаруживает синглет ангулярной метильной группы при 0,85 м.д., (CH_3-C-) и частично налагающиеся дублеты вторичных метильных групп с центрами 1,30 ($J=7,8$ Гц) и 1,20 м.д. ($J=6$ Гц). Гемгидроксильный протон (Н-1) обнаруживается при

3,40 м.д. ($J=3$ Гц), лактонный протон проявляется в виде однопротонного квадруплета при 4,30 м.д. ($J_1=10$, $J_2=7,5$ Гц, Н-6). Протоны при окисном цикле найдены при 3,30 м.д. спектра.

При окислении дезангелицилтетрагидробадхызинина хромовым ангидридом в ацетоновом растворе образуется дегидродезангелицилтетрагидробадхызинин (X) состава $C_{15}H_{20}O_4$ с т.пл. 179-180°C, который в ИК-спектре имеют полосы СО-группы лактонного цикла (1770 см^{-1}) и СО-группы кетона шестичленного цикла (1714 см^{-1}). ОН-группа отсутствует. УФ-спектр подтверждает наличие в молекуле последнего кетонной группы ($\lambda_{\text{max}} 303\text{ нм}$, $\lg \epsilon 1,68$)

В ЯМР-спектре дегидродезангелицилтетрагидробадхызинина (Рис. 4.38) отсутствует дублет при 3,40 м.д. имеющий в спектре дезангелицилтетрагидробадхызинина. Синглет анулярной метильной группы обнаруживается при 1,00 м.д., вторичные метильные группы (при С-4 и С-11) проявляются в виде двух трехпротонных дублетов 1,15 ($J=6$ Гц) и 1,40 м.д. ($J=7$ Гц). Протоны эпоксигруппы имеют двухпротонный квадруплет при 3,30 м.д. Однопротонный квадруплет при 4,40 м.д. ($J_1=10$, $J_2=7$ Гц) характеризует лактонный протон.

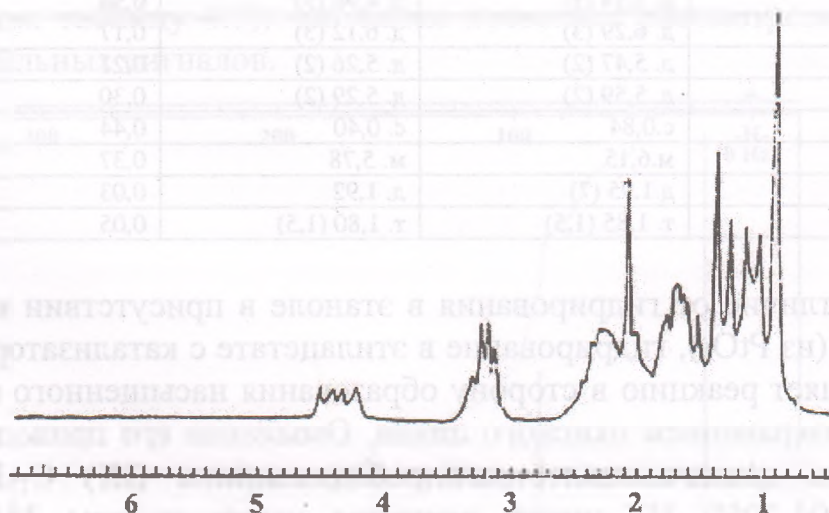


Рис. 4.38. ЯМР-спектр дегидродезангелицилтетрагидробадхызинина.

Окисное кольцо в молекуле бадхызинина также легко раскрывается при обработке кислотами, образуя гидроксилсодержащие производные. Так, обработка бадхызинина смесью дымящей соляной и

ледяной уксусной кислот получили вещество (XI) состава $C_{20}H_{25}O_5Cl$ с т.пл. $169-171^\circ C$ (с разложением). ИК-спектр (Рис. 4.39) в области характеристических частот имеет полосы 3480 (ОН-группа), 1770 (СО- γ -лактонного цикла), 1705 и 1270 (СО- α,β -ненасыщенной сложн-эфирной группы) и 1650 см^{-1} (двойные связи).

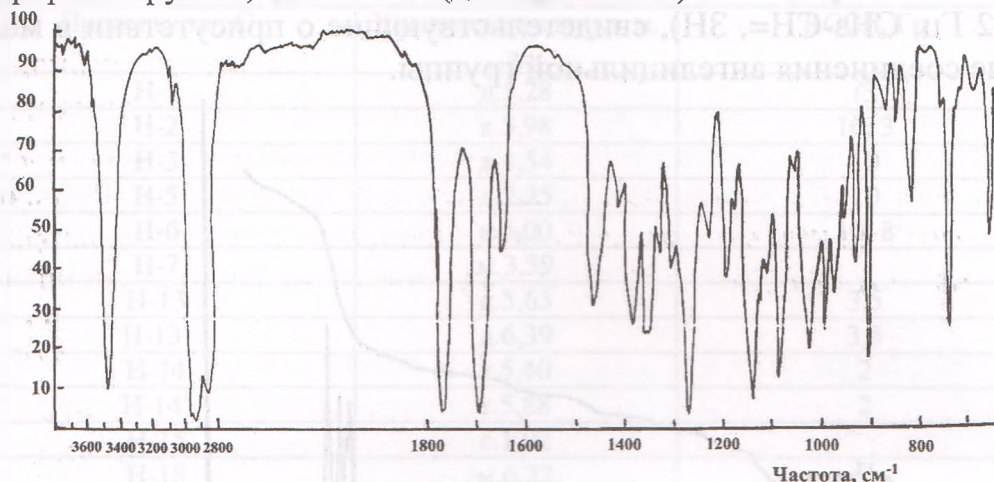


Рис. 4.39. ИК-спектр хлоргидрина бадхызинина.

Ацетилирование хлоргидрина привело к образованию моноацетата (XII) состава $C_{22}H_{27}O_6Cl$, т.пл. $132-133^\circ C$. В ИК-спектре (Рис. 4.40) последнего обнаруживаются полосы СО-группы γ -лактонного цикла (1780 см^{-1}), СО-ацетильной группы $1750, 1240\text{ см}^{-1}$), СО- α,β -ненасыщенного сложного эфира ($1725, 1260\text{ см}^{-1}$). Максимум ОН-группы в спектре отсутствует.

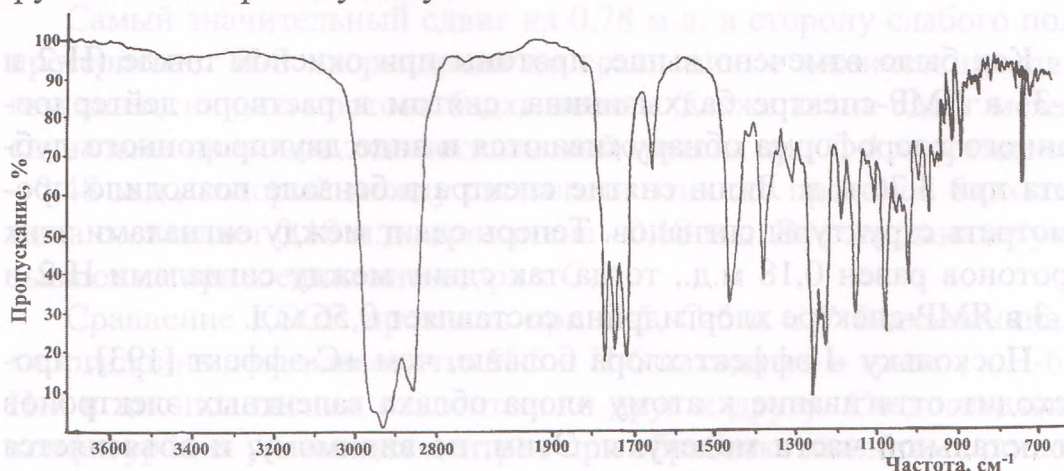


Рис. 4.40. ИК-спектр ацетилхлоргидрина бадхызинина.

ЯМР-спектр (Рис. 4.41) хлоргидрина бадхызинина обнаруживает синглет анулярной метильной группы при 1,02 м.д. ($\text{CH}_3\text{-C=}$, 3H), триплет при 1,96 ($J=2$ Гц, $\text{CH}_3\text{-C=}$, 3H) и дублет (каждый компонент которого состоит из триплета) с центром 2,08 м.д. ($J_1=7$, $J_2=2$ Гц, $\text{CH}_3\text{-CH=}$, 3H), свидетельствующие о присутствии в молекуле соединения ангелицильной группы.

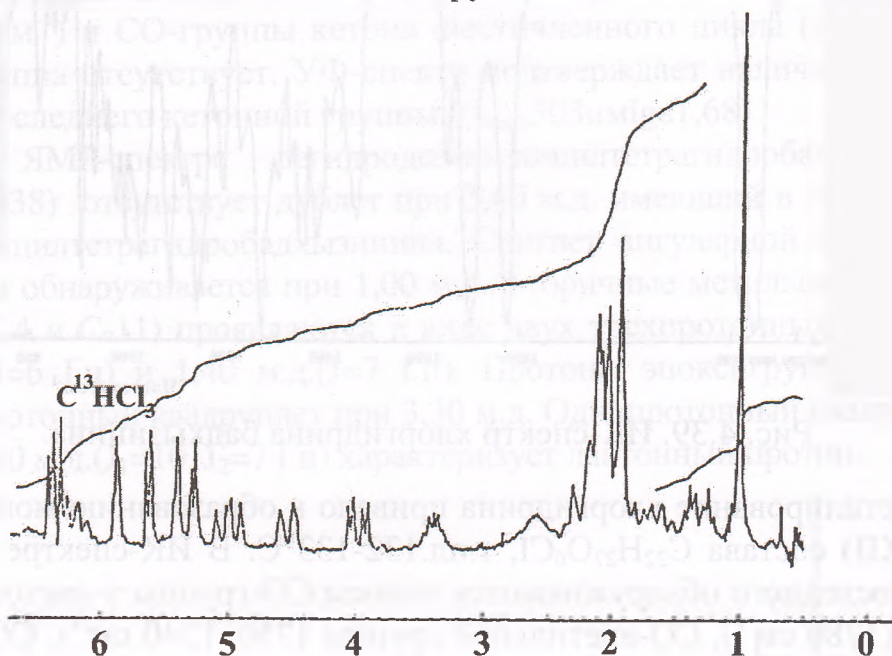


Рис. 4.41. ЯМР-спектр хлоргидрина бадхызинина.

Как было отмечено выше, протоны при окисном цикле (Н-2 и Н-3) в ЯМР-спектре бадхызинина, снятом в растворе дейтерированного хлороформа обнаруживаются в виде двухпротонного дублета при 3,76 м.д. Лишь снятие спектра в бензоле позволило посмотреть структуры сигналов. Теперь сдвиг между сигналами этих протонов равен 0,18 м.д., тогда так сдвиг между сигналами Н-2 и Н-3 в ЯМР-спектре хлоргидрина составляет 0,56 м.д.

Поскольку $-I$ -эффект хлора больше, чем $+C$ -эффект [193], происходит оттягивание к атому хлора облака валентных электронов от остальной части молекулы. Этим, по-видимому, и объясняется парамагнитный сдвиг сигнала протонов кольца А (см. таблицу 4.8),

т.е. протонов при С-1, С-2, С-3 и С-14 молекулы хлоргидрина по сравнению с таковыми бадхызинина.

Таблица 4.8

Данные ЯМР-спектра хлоргидрина бадхызинина (в растворе CHCl_3)

Протоны при С	Химические сдвиги, м. д.	КССВ, Гц
Н-1	д.5,28	/3
Н-2	к.3,98	10; 3
Н-3	д.4,54	10
Н-5	д.2,25	10
Н-6	к.5,00	10; 8
Н-7	м.3,39	
Н-13	д.5,63	3,5
Н-13 ¹	д.6,39	3,5
Н-14	т.5,40	2
Н-14 ¹	т.5,88	2
Н-15	с.1,02	
Н-18	м.6,22	
Н-19	д.2,08	7
Н-20	т. 1,96	2

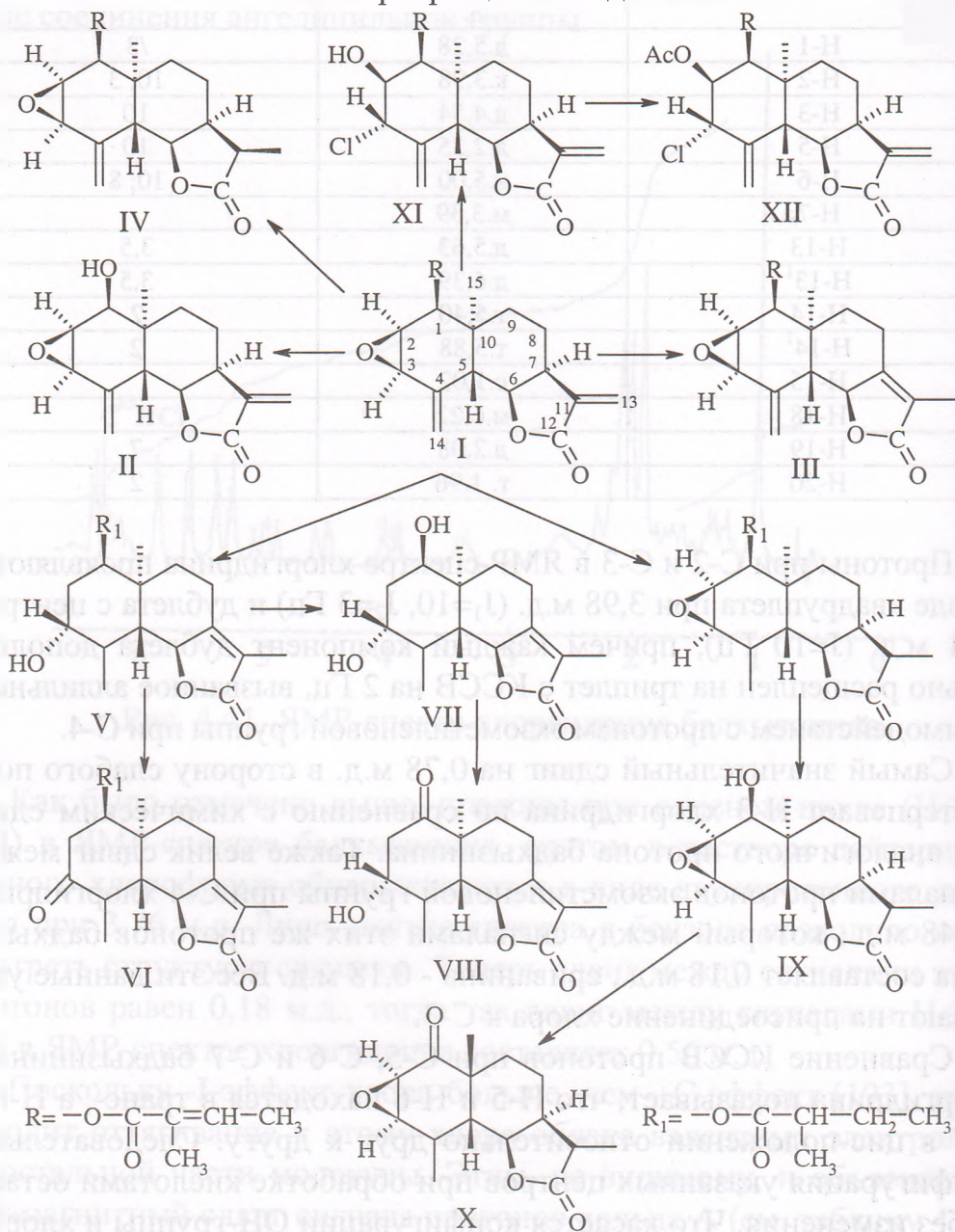
Протоны при С-2 и С-3 в ЯМР-спектре хлоргидрина проявляются в виде квадруплета при 3,98 м.д. ($J_1=10$, $J_2=3$ Гц) и дублета с центром 4,54 м.д. ($J=10$ Гц), причем каждый компонент дублета дополнительно расщеплен на триплет с КССВ на 2 Гц, вызванное аллильным взаимодействием с протонам экзометиленовой группы при С-4.

Самый значительный сдвиг на 0,78 м.д. в сторону слабого поля претерпевает Н-3 хлоргидрина по сравнению с химическим сдвигом аналогичного протона бадхызинина. Также велик сдвиг между сигналами протонов экзометиленовой группы при С-4 хлоргидрина - 0,48 м.д., который между сигналами этих же протонов бадхызинина составляет 0,18 м.д., ериванина - 0,18 м.д. Все эти данные указывают на присоединение хлора к С-3.

Сравнение КССВ протонов при С-5, С-6 и С-7 бадхызинина и хлоргидрина показывает, что Н-5 и Н-6 находятся в транс-, а Н-6 и Н-7 в цис-положении относительно друг к другу. Следовательно, конфигурация указанных центров при обработке кислотами остается без изменения. Что касается конфигурации ОН-группы и хлора в

молекуле хлоргидрина, то как известно [192] присоединение HCl к α -окиси происходит в транс-положении, причем при раскрытии окисного цикла процесс протекает преимущественно с обращением конфигурации у того атома углерода, связь которого с кислородом нарушается во время реакции.

Схема превращений бадхызина



С другой стороны, установлено [192] сходство УФ-спектров соединений, содержащих в соседнем положении α -окисный цикл и двойную связь или $C=O$ группу. Присоединение же HCl к этиленовой двойной связи происходит не по пути обычного диаксиального присоединения, а с образованием более стабильных соединений - β -хлорпроизводных.

Приведенные выше химические и спектральные данные находятся в полном соответствии с результатами исследования бадхызинина рентгеноструктурного анализа (X-лучами) [161], подтверждающими строение бадхызинина как 1β -ангелоилокси-2,3 β -эпокси-5 β H,6 α H,7 α H,10 α CH₃-эвдесм-4(14),11(13)-диен-6,12-олида (I).

Бадхызидин [132] имеет состав $C_{20}H_{26}O_5$ и т.пл. $117-118^\circ C$ (из водного этанола). По элементному составу и ИК-спектру его можно отнести к сесквитерпеновым лактонам, содержащим α,β -ненасыщенную сложноэфирную группу.

В ИК-спектре бадхызидина (Рис. 4.42) проявляются полосы карбонильных групп γ -лактонного цикла (1770 см^{-1}), α,β -ненасыщенного эфира (1710 см^{-1}) и двойных связей (1650 см^{-1}).

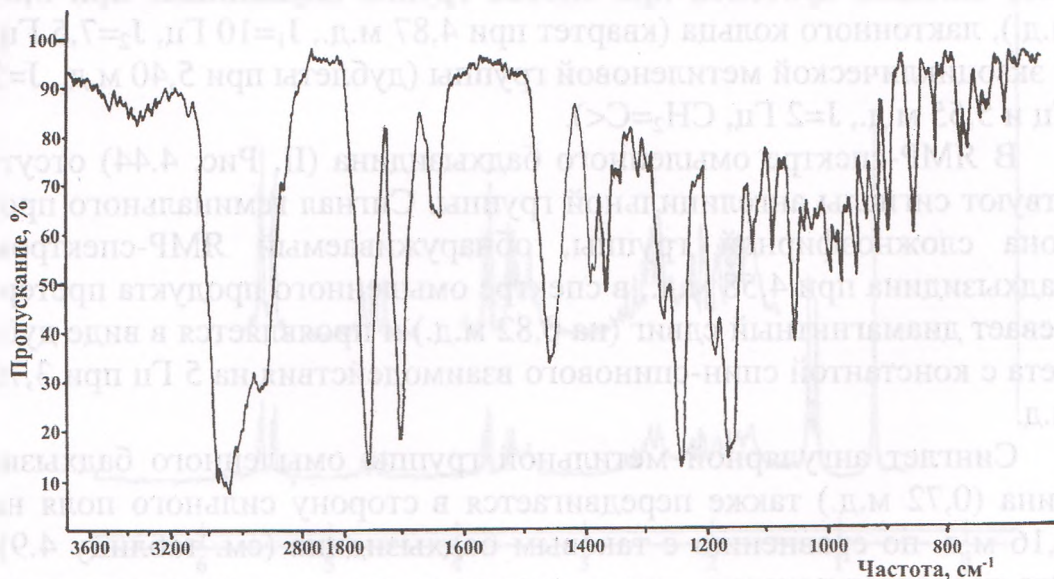


Рис. 4.42. ИК-спектр бадхызидина.

Наличие лактонного кольца доказано растворимостью его в щелочных растворах при нагревании. Присутствие и характер слож-

ноэфирной группы доказано омылением бадхызидина. При этом получены, вещество состава $C_{15}H_{20}O_4$, с т.пл. 212-214°C (из водного этанола) и тиглиновая кислота идентифицированная по ИК-спектру.

В ИК-спектре омыленного бадхызидина обнаруживаются максимумы ОН-группы (3540 см^{-1}), γ -лактонного цикла (1760 см^{-1}) и двойной связи (1650 см^{-1}).

Таким образом, из пяти кислородных атомов, имеющих в молекуле бадхызидина, два участвуют в образовании лактонного кольца, два сложноэфирной группы, а пятый, по-видимому, находится в виде эпоксигруппы.

ЯМР-спектр бадхызидина (Рис. 4.43) свидетельствует о наличии ангулярной метильной группы (синглет при 0,88 м.д., CH_3-C-), вторичной метильной группы (дублет с центром 1,23 м.д., $CH_3-CH<$, $J=6\text{ Гц}$), винильных метилов сложноэфирной группы (триплет при 1,92 м.д., $J=1,5\text{ Гц}$, $CH_3-C=$ и дублет при 2,04 м.д., $J=7\text{ Гц}$, $CH_3-CH=$), каждый компонент которого состоит из триплета ($J=1,5\text{ Гц}$) и олефинового протона сложного эфира (мультиплет с центром 6,06 м.д., $-CH=$). Кроме отмеченных сигналов спектр также обнаруживает сигналы протонов при эпокси группе (мультиплет при 3,64 м.д.), лактонного кольца (квартет при 4,87 м.д., $J_1=10\text{ Гц}$, $J_2=7,5\text{ Гц}$) и экзоциклической метиленовой группы (дублеты при 5,40 м.д., $J=2\text{ Гц}$ и 5,55 м.д., $J=2\text{ Гц}$, $CH_2=C<$).

В ЯМР-спектре омыленного бадхызидина (II, Рис. 4.44) отсутствуют сигналы ангелицильной группы. Сигнал геминального протона сложноэфирной группы, обнаруживаемый ЯМР-спектром бадхызидина при 4,58 м.д., в спектре омыленного продукта претерпевает диамагнитный сдвиг (на 0,82 м.д.) и проявляется в виде дублета с константой спин-спинового взаимодействия на 5 Гц при 3,76 м.д.

Синглет ангулярной метильной группы омыленного бадхызидина (0,72 м.д.) также передвигается в сторону сильного поля на 0,16 м.д. по сравнению с таковым бадхызидина (см. таблицу 4.9). Это позволяет полагать, что, вероятно, ангелицильная группа в молекуле бадхызидина находится в вицинальном положении ангулярной метильной группы.

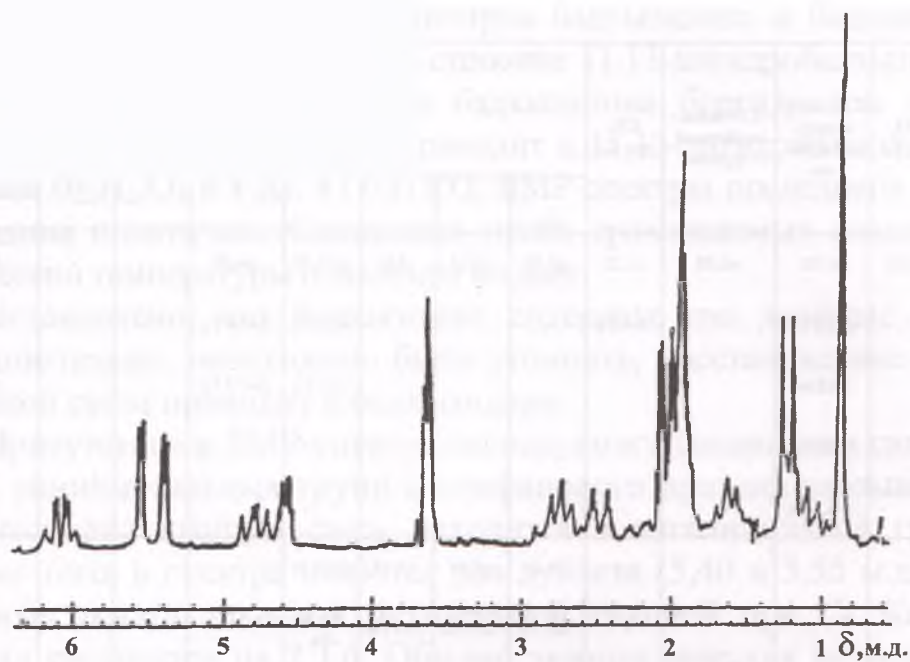


Рис. 4.43. ЯМР-спектр бадхызидина.

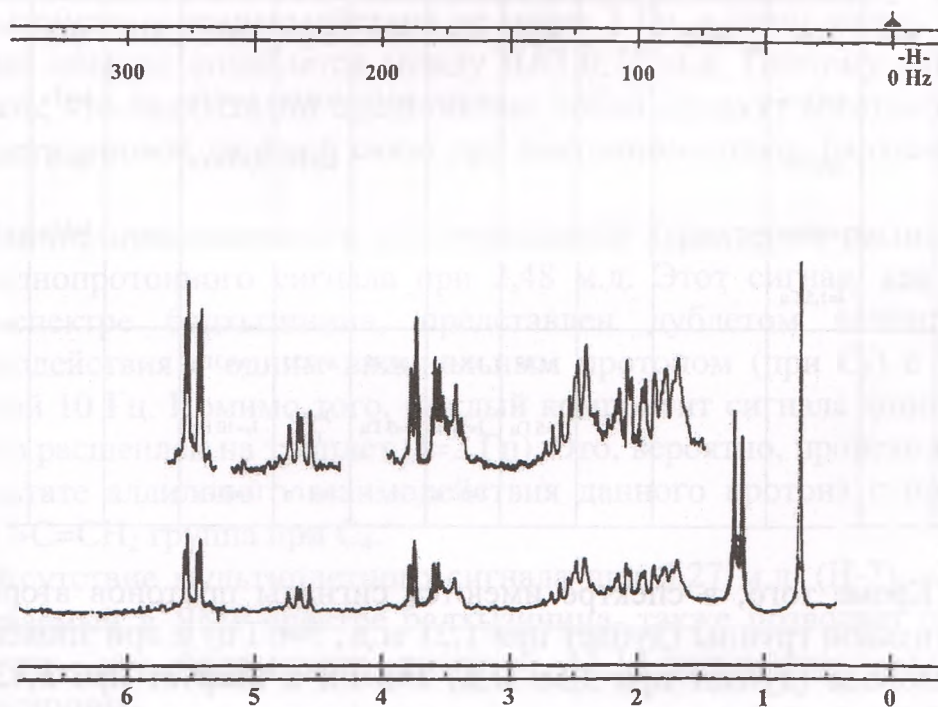


Рис. 4.44. ЯМР-спектр омыленного бадхызидина.

Таблица 4.9

Соединение	CH ₃ при C ₁₀	CH ₃ слож- ноэфир- ной груп- пы	-CH= слож- ноэфирной группы	CH ₃ при C ₁₁	Протоны при C, м.д.							
					1	2	3	5	6	7	13	14
Бадхизинин в C ₆ H ₆ в CDCl ₃	с0,88	τ1,92 J=1,5 Гц д/τ2,04 J=7 Гц J=1,5 Гц	м6,08	д1,23 J=6 Гц	м4,58	τ3,64	τ3,64	д/τ2,48 J=10 Гц J=2 Гц	к4,80 J ₁ =10 Гц J ₂ =7,5 Гц	-	-	д5,40 J=2 Гц д5,55 J ₂ =2 Гц
	-	-	-	-	д4,42 J=5 Гц	к3,39 J ₁ =5 Гц J ₂ =3 Гц	д3,19 J=3 Гц	д/τ2,45 J=10 Гц J=2 Гц	-	-	-	-
Бадхизинин в C ₆ H ₆ в CDCl ₃	с0,84	τ1,85 J=1,5 Гц д/τ1,95 J=7 Гц J=1,5 Гц	м6,16	-	м4,65	д3,65 J=2 Гц	д3,65 J=2 Гц	д/τ2,25 J=10 Гц J=2 Гц	к4,87 J ₁ =10 Гц J ₂ =7,5 Гц	м3,27	д6,29 J=4 Гц д5,54 J=4 Гц	д5,47 J=2 Гц д5,59 J=2 Гц
	-	-	-	-	д4,49 J=5 Гц	к3,43 J=5 Гц J=3 Гц	д3,25 J=3 Гц	д/τ2,25 J=10 Гц J=2 Гц	к4,31 J ₁ =10 Гц J ₂ =8 Гц	-	-	-

Кроме того, в спектре имеются сигналы протонов вторичной метильной группы (дублет при 1,21 м.д., J=6 Гц) и при эпоксидном кислороде (дублет при 3,58 м.д., J=3 Гц и квартет при 3,42 м.д., J₁=5 Гц, J₂=3 Гц), лактонного протона (квартет при 4,65 м.д., J₁=10 Гц, J₂=7,5 Гц) и экзоциклического метилена (дублеты при 5,44 и 5,54 м.д., J=2 Гц).

При сопоставлении ЯМР-спектров бадхызидина и бадхызинина заметно, что бадхызидин имеет строение 11,13-дигидробадхызинина. Действительно, восстановление бадхызинина боргидридом натрия (NaBH_4) в растворе метанола приводит к 11,13-дигидробадхызинину состава $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_5$ и т.пл. 117-118°C. ЯМР-спектры последнего и бадхызидина идентичны. Смешанная проба сравниваемых соединений депрессии температуры плавления не дает.

Установлено, что бадхызинин содержит три двойные связи. Следовательно, необходимо было уточнить, восстановление какой двойной связи приводит к бадхызидину.

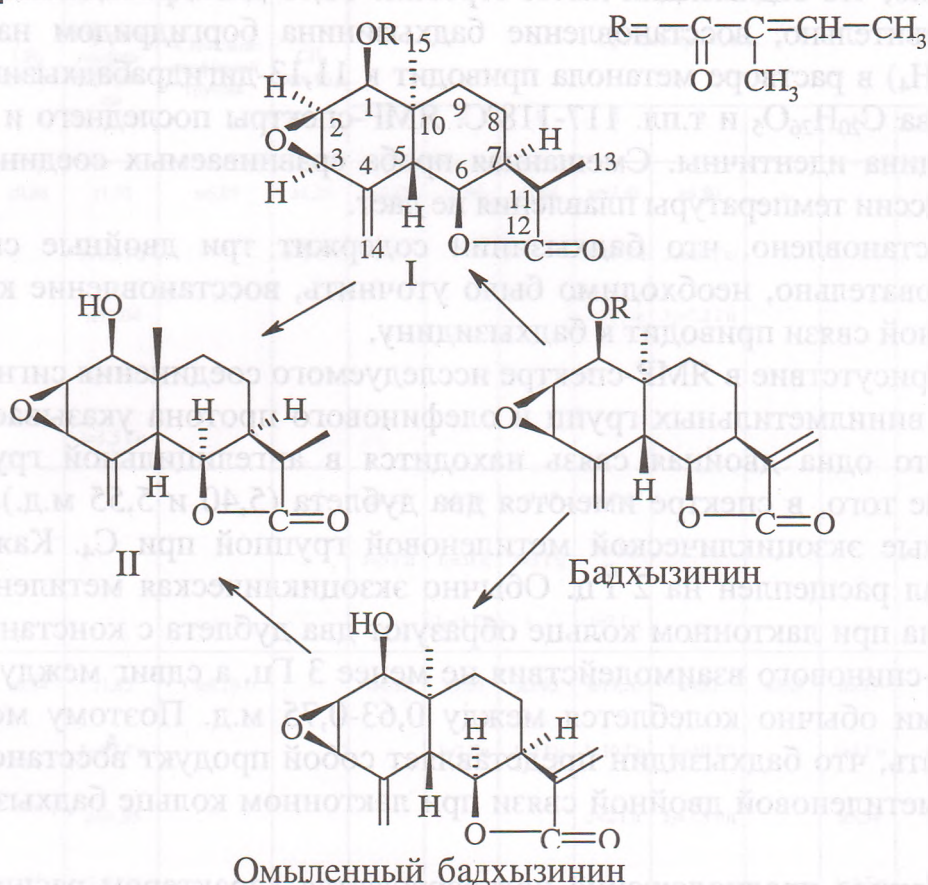
Присутствие в ЯМР-спектре исследуемого соединения сигналов двух винилметильных групп и олефинового протона указывает на то, что одна двойная связь находится в ангелицильной группе. Кроме того, в спектре имеются два дублета (5,40 и 5,55 м.д.), вызванные экзоциклической метиленовой группой при C_4 . Каждый сигнал расщеплен на 2 Гц. Обычно экзоциклическая метиленовая группа при лактонном кольце образуют два дублета с константами спин-спинового взаимодействия не менее 3 Гц, а сдвиг между сигналами обычно колеблется между 0,63-0,75 м.д. Поэтому можно считать, что бадхызидин представляет собой продукт восстановления метиленовой двойной связи при лактонном кольце бадхызинина.

Данное предположение подтверждается характером расщепления однопротонного сигнала при 2,48 м.д. Этот сигнал, как и в ЯМР-спектре бадхызинина, представлен дублетом вследствие взаимодействия с одним вицинальным протоном (при C_5) с константой 10 Гц. Помимо того, каждый компонент сигнала дополнительно расщеплен на триплет ($J=2$ Гц). Это, вероятно, происходит в результате аллильного взаимодействия данного протона с протонами $>\text{C}=\text{CH}_2$ группа при C_4 .

Отсутствие мультиплетного сигнала при 3,27 м.д. (H-7), обнаруживаемый в ЯМР-спектре бадхызинина, также позволяет предполагать, что бадхызидин является 11,13-дигидропроизводным бадхызинина.

Таким образом, бадхызидину соответствует строения 1 β -ангелоилокси-2,3 β -эпокси-5 β H,6 α H,7 α H,11 α H,10 α CH₃-эвдесм-

4(14)-ен-6,12-олида (I), также доказанный исследованием X-лучами [161].



Дезокси-ψ-сантонин [194] имеет состав $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3$, т.пл. 97-99°C (из метанола) и $[\alpha]_{\text{D}}-198,7^\circ$ (с 0,87; этанол). В его ИК-спектре (Рис. 4.45) найдены полосы СО-группы γ-лактонного цикла (1775 см^{-1}) и шестичленного кетона (1715 см^{-1}). Отнесение полосы 1715 см^{-1} в ИК-спектре к кетонной группе сделано на том основании, что при восстановлении вещества боргидридом натрия в метаноле возникает новая полоса при 3440 см^{-1} (ОН-группа), взамен максимума 1715 см^{-1} .

Таким образом, из трех кислородных атомов два входят в лактонный цикл, а третий в кетонную группу.

В основе рассматриваемого соединения лежит бициклический углеродный скелет; эвдесмановый или псевдогвайановый. Об этом свидетельствует обнаружение в его ЯМР-спектре (Рис. 4.46) синг-

летного сигнала при 1,28 м.д., принадлежащего ангулярной метильной группе ($\text{CH}_3\text{-C-}$). Элементный состав, бициклический углеродный скелет и присутствие в ЯМР-спектре только одного дублета вторичной метильной группы указывают на наличие в молекуле вещества двойной связи. В ЯМР-спектре нет сигналов олефиновых протонов. Синглет винилметильной группы (при 1,96 м.д., $\text{CH}_3\text{-C=}$) характеризует двойную связь как трехзамещенную, поэтому двойная связь может находиться только при $\text{C}_4\text{-C}_5$ или $\text{C}_7\text{-C}_{11}$. Последнее положение исключает данные УФ- и ИК-спектров. Нахождение двойной связи в лактонном цикле (при $\text{C}_7\text{-C}_{11}$) вызвало бы, с одной стороны заметное занижение частоты лактонного карбонила в ИК-спектре, а с другой стороны, УФ-спектр обнаруживал бы максимум в области 220-226 нм.

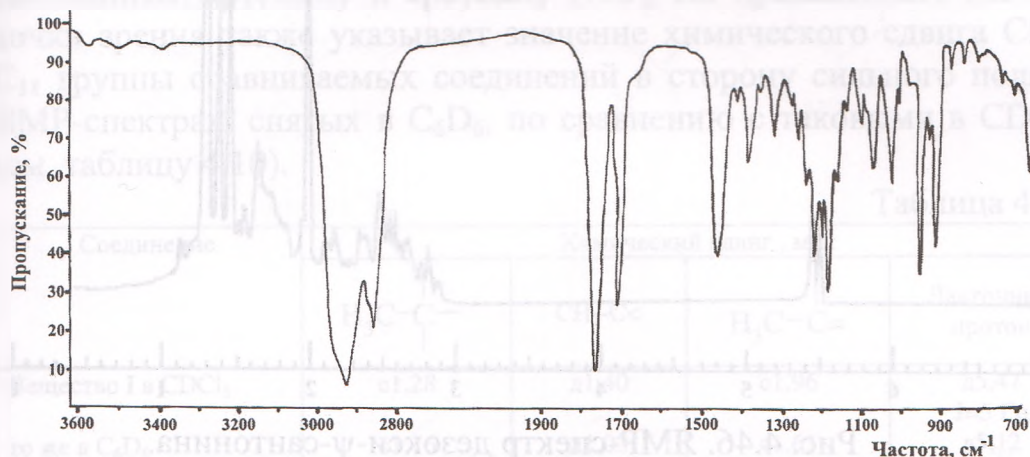


Рис. 4.45. ИК-спектр дезокси-ψ-сантиона.

Углеродный скелет соединения определили методом дегидрирования. Дегидрирование предварительно восстановленного боргидридом натрия продукта при 280-340° над селеном в течение 40 часов приводит к получению 1-метил-7-этилнафталина, идентифицированного по пикрату с т.пл. 94-95°C. Эти результаты говорят о его принадлежности к группе сесквитерпеновых лактонов, в основе которых лежит эвдесмановый (селинановый) углеродный скелет [176, 182, 185].

Кетонная группа, вероятно, находится при C-1. Это объясняется тем, что во-первых, с точки зрения биогенеза, так как в молекулах

всех сесквитерпеновых лактонов, изолированных из *Artemisia hanseniana* var. *phylostachus* (артемин, ериванин, тауремизин, таурин), одна из функциональных групп (ОН или СО-кетона) находится при С-1, во-вторых, значением химического сдвига ангулярной метильной группы 1,28 м.д., характерного для метильных групп, в α -положении которых расположена кетонная группа [176, 185].

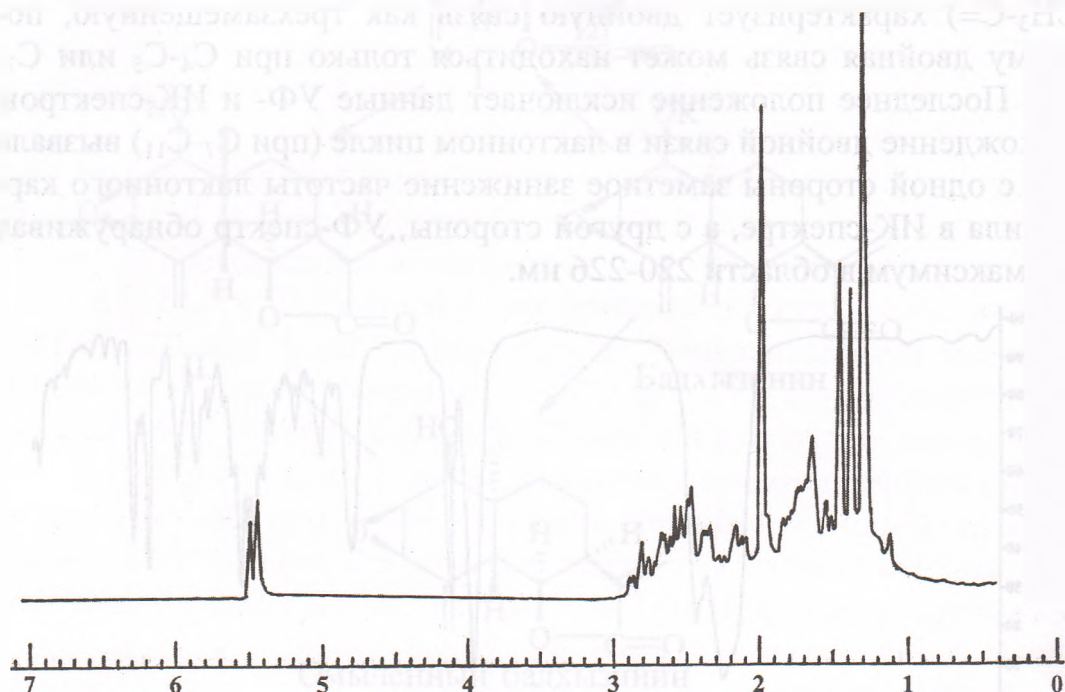


Рис. 4.46. ЯМР-спектр дезокси-ψ-сantonина.

Таким образом, вещество имеет строение, подобное структуре известного лактона таурина [176]. От последнего оно отличается в стереохимическом отношении. Действительно при сравнении ИК-спектров исследуемого соединения и таурина обнаруживается отличие в области «отпечатков пальцев», свойственное изомерным соединениям.

В литературе также известны [2, 182] сесквитерпеновые лактоны, отличающиеся от таурина в стереохимическом отношении. Финитин $C_{15}H_{20}O_3$, т. пл. 153-155°C, $[\alpha]_D -167,7^\circ$ (с 1,7; $CHCl_3$) имеет структуру 1-кето-6 α ,7 α ,11 β H-эвдесм -4(5)-ен-6,12-олида и отличается от таурина стереохимией асимметрического центра С-6. Дезокси-ψ-сantonин $C_{15}H_{20}O_3$, т.пл. 101,3-101,9°C, $[\alpha]_D -207^\circ$ (с 0,68;

спирт) имеет строение 1-кето-6 α ,7 α ,11 α H-эвдесм-4(5)-ен-6,12-олида и отличается от таурина стереохимией асимметрических центров С-6 и С-11, а от финитина- С-11.

Пространственная ориентация заместителей исследуемого соединения определена на основании данных ЯМР-спектров. Сигнал лактонного протона обнаруживается в виде дублета при 5,47 м.д. ($J=5$ Гц) и по сравнению с дублетом лактонного протона (при 4,56 м.д. $J=11$ Гц) таурина сдвинут на 0,91 м.д. в сторону слабого поля. Подобный сдвиг характерен для стереоизомеров по метильной (α - и β -) группе при лактонном цикле (при С-11) [195]. Следовательно, метильная группа при С-11 в молекуле исследуемого соединения имеет β -ориентацию (в таурине α -ориентацию), подобно α - и β -сантониам, артемину и арсубину [195]. На правильность данной точки зрения также указывает значение химического сдвига $\text{CH}_3\text{-C}_{11}$ группы сравниваемых соединений в сторону сильного поля в ЯМР-спектрах, снятых в C_6D_6 , по сравнению с таковыми в CDCl_3 (см. таблицу 4.10).

Таблица 4.10

Соединение	Химический сдвиг, м.д.			
	$\text{H}_3\text{C}-\overset{\textstyle }{\underset{\textstyle }{\text{C}}}-$	$\text{CH}_3-\text{C}<$	$\text{H}_3\text{C}-\overset{\textstyle }{\text{C}}=$	Лактонный протон
Вещество I в CDCl_3	с1,28	д1,40	с1,96	д5,47 $J=5$ Гц
то же в C_6D_6	с1,16	д1,03	с1,61	д5,12 $J=5$ Гц
$\Delta\delta = \delta_{\text{CDCl}_3} - \delta_{\text{C}_6\text{D}_6}$	0,12	0,37	0,35	0,35
Таурин в CDCl_3	с1,33	д1,22	с1,96	д4,56 $J=11$ Гц
то же в C_6D_6	с1,08	д1,00	с1,84	д4,12 $J=11$ Гц
$\Delta\delta = \delta_{\text{CDCl}_3} - \delta_{\text{C}_6\text{D}_6}$	0,25	0,22	0,12	0,44

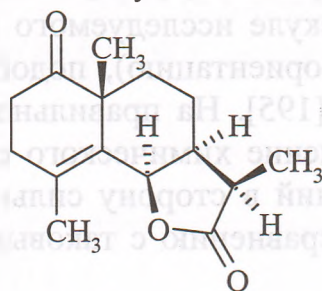
КССВ 5 Гц лактонного протона исследуемого соединения позволяет приписать лактонному циклу цис-ориентацию.

Следует отметить, что парамагнитный сдвиг на 0,91 м.д. сигнала Н-6 соединения I по сравнению с дублетом Н-6 таурина несколько больше наблюдаемого сдвига в лактоне с α - и β -

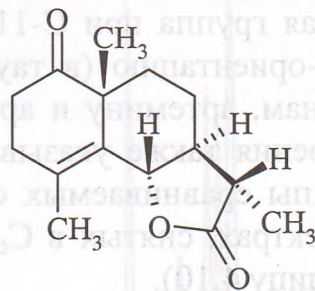
ориентацией метильной группы при С-11.

Например, сигнал Н-6 в ЯМР-спектре α -сантиона смещен на 0,21 м.д. в более слабое поле по сравнению с сигналом β -сантиона, а в спектре ацетиларсубина парамагнитный сдвиг этого же сигнала составляет 0,23 м.д. по сравнению с сигналом артемина [195]. Парамагнитный сдвиг дублета Н-6 дезокси- ψ -сантиона также вызван цис-ориентацией лактонного цикла.

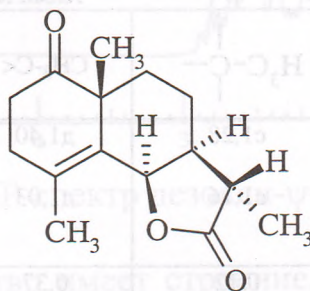
Таким образом, исследуемое соединение имеет строение и конфигурацию 1-кето-6 α ,7 α ,11 α Н-эвдесм-4-ен-6,12-олида идентичную дезокси- ψ -сантиону.



Дезокси- ψ -сантионин



Таурин



Финитин

ГВАЙАНОЛИДЫ И АМБРОЗАНОЛИДЫ

ГВАЙАНОЛИДЫ

Ферулин [130] имеет состав $C_{15}H_{16}O_3$ и т.пл. $185-186^\circ C$ (из спирта). Хроматографирование в тонком слое окиси алюминия дает одно пятно с $R_f=0,84$ (акт. П ст., растворитель - хлороформ).

В ИК-спектре ферулина (Рис. 4.47) в области характеристических частот проявляются полосы поглощения 1775 (СО- γ -лактона), 1690 (СО- кетонной группы пятичленного цикла), 1620 и 1610 cm^{-1} (двойные связи). Присутствие лактонного цикла в молекуле ферулина доказано растворимостью его в щелочных растворах при нагревании.

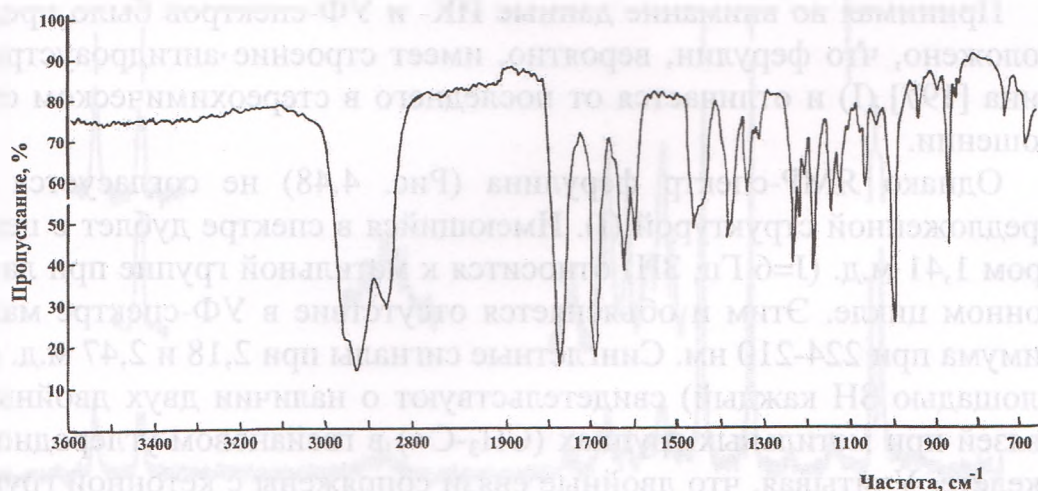
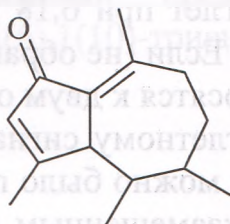


Рис. 4.47. ИК-спектр ферулина.

Аналогичные максимумы обнаруживаются в ИК-спектрах сесквитерпеновых лактонов леукодина [196], аустрицина [197] и др., в молекуле которых имеется частичная структура А.



В УФ-спектре всех упомянутых выше лактонов, содержащих подобный структурный фрагмент имеется один максимум (в области 250-256 нм, $\lg \epsilon$ 4,12). Однако УФ-спектр ферулина показывает наличие трех максимумов при λ_{\max} 310; 258; 244 нм ($\lg \epsilon$ 3,83; 4,45; 4,42 соответственно), по видимому, обусловленных удлинением сопряженности. Подобные максимумы были найдены в УФ-спектре ангидроаустрицина [197] (λ_{\max} 307; 255; 245 нм, $\lg \epsilon$ 3,66; 4,33; 4,35) соответственно).

Таким образом, исследуемое соединение содержит три сопряженные двойные связи и три кислородных атома, два из которых участвуют в образовании лактонного цикла, а третий находится в виде кетонной группы.

Принимая во внимание данные ИК- и УФ-спектров было предположено, что ферулин, вероятно, имеет строение ангидроаустрицина [197] (I) и отличается от последнего в стереохимическом отношении.

Однако ЯМР-спектр ферулина (Рис. 4.48) не согласуется с предложенной структурой (I). Имеющийся в спектре дублет с центром 1,41 м.д. ($J=6$ Гц, 3Н) относится к метильной группе при лактонном цикле. Этим и объясняется отсутствие в УФ-спектре максимума при 224-210 нм. Синглетные сигналы при 2,18 и 2,47 м.д. (с площадью 3Н каждый) свидетельствуют о наличии двух двойных связей при метильных группах ($\text{CH}_3\text{-C=}$) в гваяновом углеродном скелете. Учитывая, что двойные связи сопряжены с кетонной группой пятичленного цикла, можно с уверенностью считать, что одна двойная связь находится при $\text{C}_1\text{-C}_{10}$. Согласно структуре I, вторая двойная связь трехзамещенная, а третья – двухзамещенная. Поэтому общая площадь олефиновых протонов в ЯМР-спектре ферулина должна соответствовать трем протонам.. Однако в спектре обнаруживается два сигнала: синглет при 6,18 м.д. (1Н) и дублет с центром 5,92 м.д. ($J=4$ Гц, 1Н). Если (не обращая внимания на характер расщепления) сигналы относятся к двум олефиновым протонам при C_8 и C_9 , то благодаря синглетному сигналу винильной метильной группы (2,18 или 2,47 м.д.) можно было полагать, что вторая двойная связь является четырехзамещенной и находится при $\text{C}_4\text{-C}_5$. В

таком случае протон лактонного цикла должен проявиться в виде дублетного сигнала. Кроме того, двойная связь, находящаяся в α -положении, вызвала бы заметное занижение его химического сдвига. Мультиплетный сигнал с центром 4,43 м.д. (1H), присущий лактонному протону, соответствует положению лактонного кольца при C₇-C₈. Следовательно, синглет CH₃-C= группы наряду с синглетом олефинового протона при 6,18 м.д. (1H) указывает на присутствие двойной связи при C₃-C₄. Третья двойная связь, также сопряженная, является трехзамещенной и может находиться только при C₅-C₆. Об этом свидетельствует дублет олефинового протона с центром 5,92 м.д. (J=4 Гц, 1H).

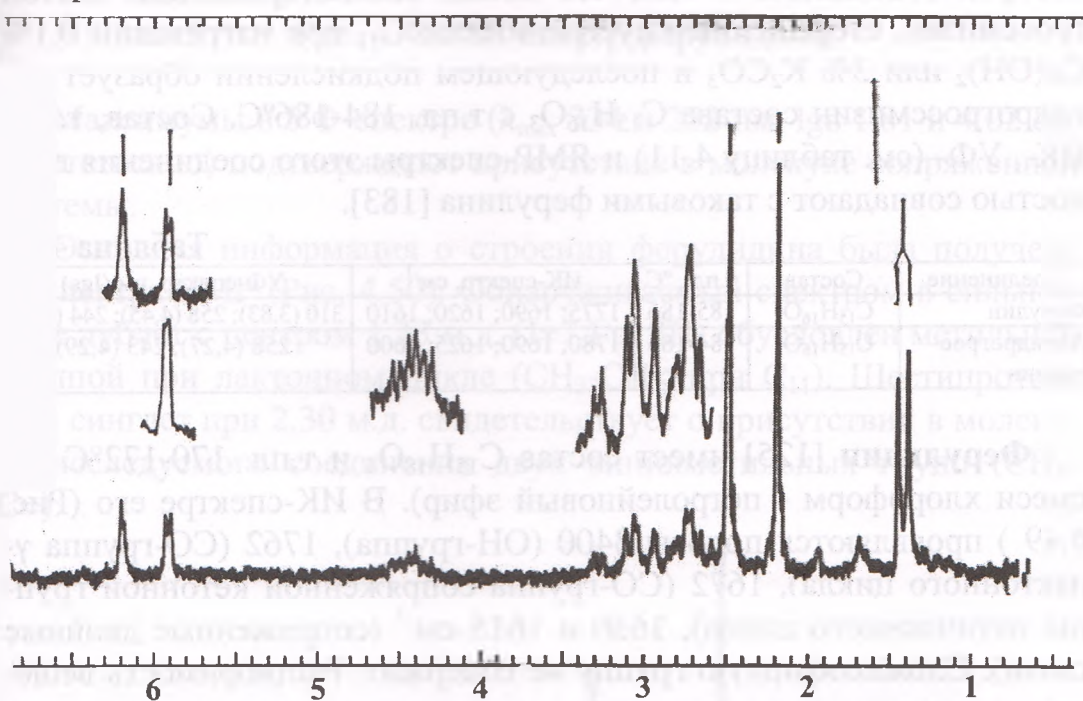
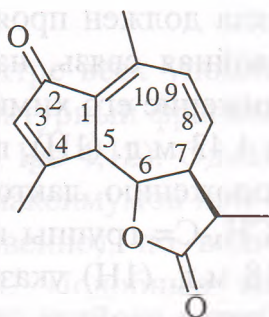
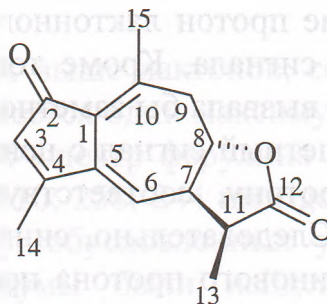


Рис. 4.48. ЯМР-спектр ферулина.

Таким образом, ферулин представляет собой 2-кето-7 α H,8 β H,11 α H-гвай-3(4),5(6),1(10)-триен-8,12-олид (II).



I



II

Позже в литературе появилась работа О.А.Коноваловой и др., в которой сообщалось о том, что новый сесквитерпеновый лактон гроссмизин, стереоизомер аустрицина по C_{11} при нагревании 0,1% $Ca(OH)_2$ или 3% K_2CO_3 и последующем подкислении образует ангидрогроссмизин состава $C_{15}H_{16}O_3$ с т.пл. 184-186°C. Состав, т.пл., ИК-, УФ- (см. таблицу 4.11) и ЯМР-спектры этого соединения полностью совпадают с таковыми ферулина [183].

Таблица 4.11

Соединение	Состав	т.пл., °C	ИК-спектр, cm^{-1}	УФ-спектр, нм (lgε)
Ферулин	$C_{15}H_{16}O_3$	185-186	1775; 1690; 1620; 1610	310 (3,83); 258 (4,45); 244 (4,42)
Ангидрогрос- смизин	$C_{15}H_{16}O_3$	184-186	1780; 1690; 1625; 1600	258 (4,27); 243 (4,29)

Ферулидин [125] имеет состав $C_{15}H_{18}O_4$ и т.пл. 170-172°C (из смеси хлороформ - петролейновый эфир). В ИК-спектре его (Рис. 4.49) проявляются полосы 3400 (ОН-группа), 1762 (СО-группа γ-лактонного цикла), 1672 (СО-группа сопряженной кетонной группы пятичленного цикла), 1630 и 1615 cm^{-1} (сопряженные двойные связи). Сложноэфирную группу не содержит. Растворимость вещества в щелочах при нагревании также указывает на наличие в нем лактонного цикла.

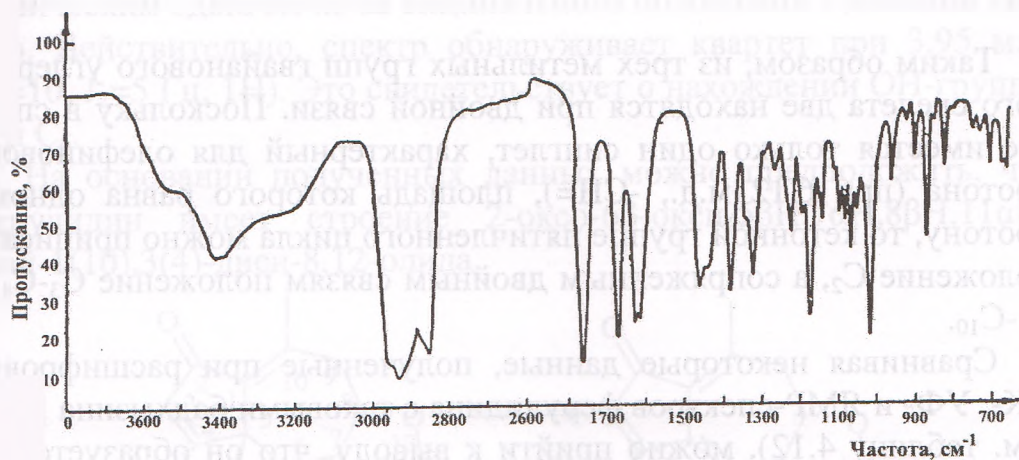


Рис. 4.49. ИК-спектр ферулидина.

Максимумы в УФ-спектре (λ_{max} 334 и 252 нм, $\lg \epsilon$ 1,81 и 4,02 соответственно) подтверждают присутствие в молекуле сопряженной системы.

Основная информация о строении ферулидина была получена из спектра ЯМР (Рис. 4.50). Обнаруживаемый спектром в сильном поле дублет с центром 1,23 м.д. ($J=7$ Гц, 3Н) обусловлен метильной группой при лактонном цикле ($\text{CH}_3\text{-CH}<$ при C_{11}). Шестипротонный синглет при 2,30 м.д. свидетельствует о присутствии в молекуле исследуемого соединения двух винилметильных групп ($\text{CH}_3\text{-C=}$).

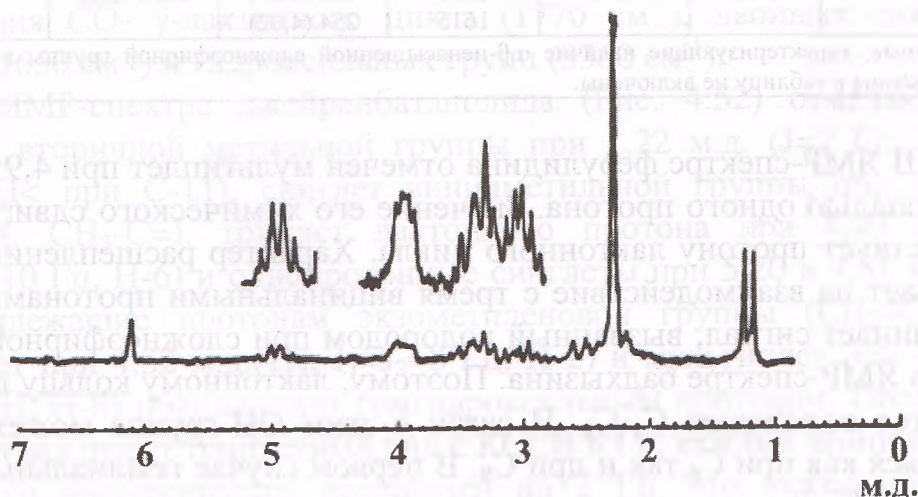


Рис. 4.50. ЯМР ^1H -спектр ферулидина.

Таким образом, из трех метильных групп гваяианового углеродного скелета две находятся при двойной связи. Поскольку в спектре имеется только один синглет, характерный для олефинового протона (при 6,12 м.д., $-\text{CH}=\text{}$), площадь которого равна одному протону, то кетонной группе пятичленного цикла можно приписать положение C_2 , а сопряженным двойным связям положение $\text{C}_3\text{-C}_4$ и $\text{C}_1\text{-C}_{10}$.

Сравнивая некоторые данные, полученные при расшифровке ИК-, УФ- и ЯМР-спектров ферулидина с таковыми бадхызина [122] (см. таблицу 4.12), можно прийти к выводу, что он образуется из последнего в результате заплесневения растительного материала. Если эту точку зрения считать правильной, то по аналогии лактонное кольцо в молекуле вещества должно находиться при $\text{C}_6\text{-C}_7$, а ОН-группа - у C_8 .

Однако, анализ сигналов, обусловленных протонами при лактонном цикле и гидроксильной группе позволяет иначе истолковать выдвинутое предположение.

Таблица 4.12

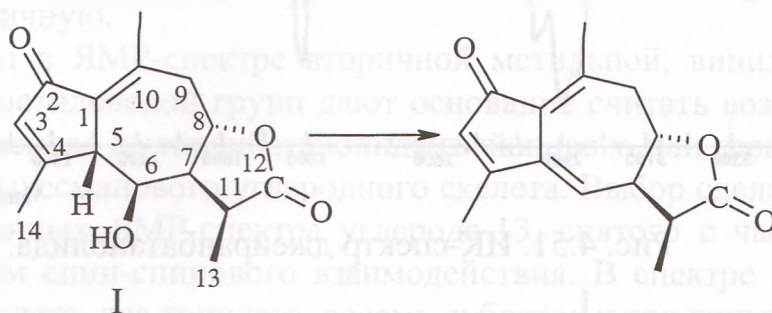
Соединение	ИК-спектр, см^{-1}			УФ-спектр, нм (lgε)	ЯМР ^1H -спектр, м.д.	
	СО- лактона	СО- кетона	Двойные связи		$\text{CH}_3\text{-C=}$ при C_4 и C_{10}	$-\text{CH=}$ при C_3
Бадхызин*	1768	1678	1640 1610	334 (1,74) 254 (4,12)	с.2,3 (6H)	с.6,18
Ферулидин	1762	1672	1630 1615	334 (1,81) 254 (4,02)	с.2,3 (6H)	с.6,12

*Данные, характеризующие наличие α,β -ненасыщенной сложноэфирной группы в молекуле бадхызина в таблицу не включены.

В ЯМР-спектре ферулидина отмечен мультиплет при 4,95 м.д. с площадью одного протона. Значение его химического сдвига соответствует протону лактонного цикла. Характер расщепления показывает на взаимодействие с тремя вицинальными протонами и напоминает сигнал, вызванный водородом при сложноэфирной группе в ЯМР-спектре бадхызина. Поэтому, лактонному кольцу предлагается положение $\text{C}_7\text{-C}_8$. В связи с этим ОН-группа может находиться как при C_6 , так и при C_9 . В первом случае геминальный протон ОН-группы должен демонстрировать квартет или, по крайней мере, триплет, а во втором случае – дублет с заметно заниженным

химическим сдвигом из-за вицинального положения с двойной связью. Действительно, спектр обнаруживает квартет при 3,95 м.д. ($J_1=10$, $J_2=5$ Гц, 1Н). Это свидетельствует о нахождении ОН-группы при C_6 .

На основании полученных данных можно предположить, что ферулидин имеет строение 2-оксо-6 β -окси-5 β Н,7 α Н,8 β Н,11 α Н-гвай-1(10),3(4)-диен-8,12-олида.



Предложенная структура (I) также подтверждается результатами, полученными при ацетилировании ферулидина. Из реакционной смеси изолировано вещество состава $C_{15}H_{15}O_3$ с т.пл. 185-186°C, ИК-, УФ- и ЯМР-спектры которого полностью совпадают со спектрами ферулина [130, 198]. Проба смешения сравниваемых образцов не дает депрессии температуры плавления.

Джейранбатанолид [199] состава $C_{15}H_{20}O_4$ и т.пл. 186-188°C (из бензола). ИК-спектр (Рис. 4.51) его обнаруживает полосы поглощения СО- γ -лактонного цикла (1770 см^{-1}), двойных связей (1670 , 1650 см^{-1}) и гидроксильных групп (3360 см^{-1}).

В ЯМР-спектре джейранбатанолида (Рис. 4.52) отмечаются дублет вторичной метильной группы при 1,22 м.д. ($J=7$ Гц, 3Н, $CH_3-CH<$ при C-11), синглет винилметильной группы при 1,74 м.д. (3Н, $CH_3-C=$), триплет лактонного протона при 4,49 м.д. ($J_1=J_2=10$ Гц, Н-6) и однопротонные синглеты при 5,20 и 4,88 м.д., принадлежащие протонам экзометиленовой группы ($CH_2=C<$). Триплет при 4,32 м.д. (1Н, $J_1=J_2=8$ Гц, Н-2) и мультиплет при 4,04 м.д. (1Н, Н-8) принадлежат гемгидроксильным протонам. Последний сигнал имеет триплетный вид с КССВ 8 Гц, каждый компонент которого дополнительно расщеплен на 2 Гц, что указывает на взаимодействие с тремя вицинальными протонами.

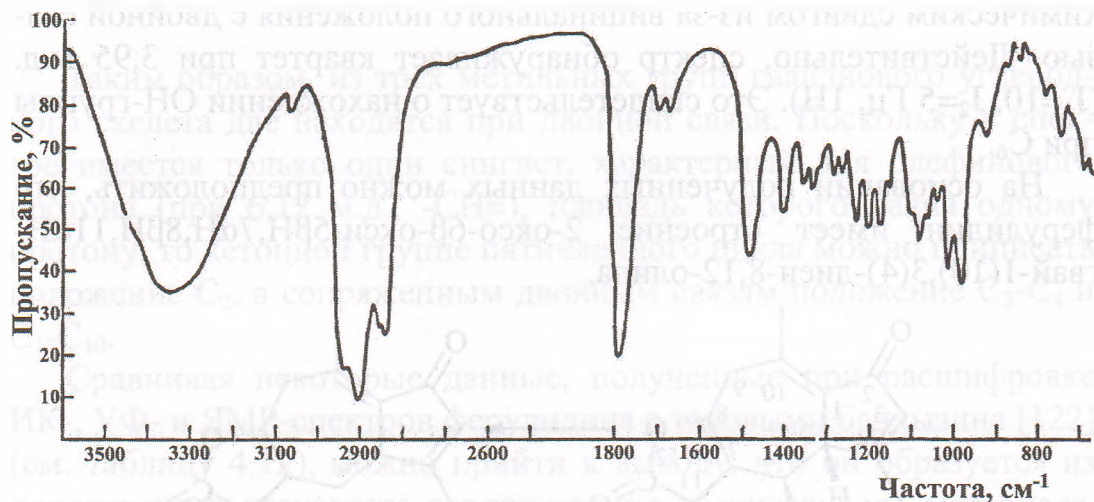


Рис. 4.51. ИК-спектр джейранбатанолида.

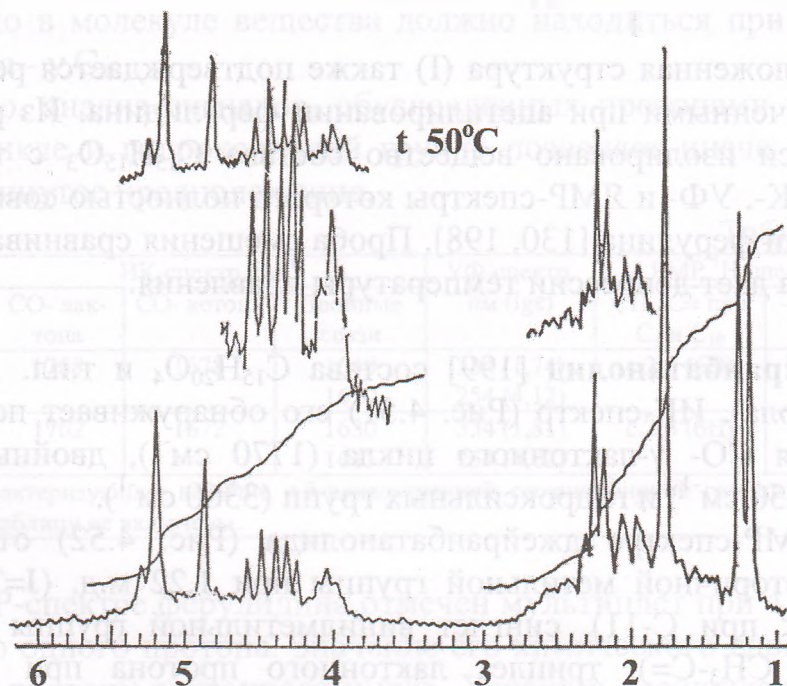


Рис. 4.52. ЯМР-спектр джейранбатанолида.

Наличие в спектре двух однопротонных сигналов, характеризующих два протона гемгидроксильных групп, говорит о присутствии в молекуле джейранбатанолида двух вторичных гидроксильных групп.

Вторая двойная связь является вторично-третичной, о чем свидетельствуют присутствующий в спектре синглет винилметильной группы и частично налагающийся (на один синглет экзометиленовой группы при 5,20 м.д.) дублет олефинового протона при 5,25 м.д. ($J=8$ Гц).

Таким образом, джейранбатанолид содержит две вторичные гидроксильные группы и две двойные связи - метиленовую и вторично-третичную.

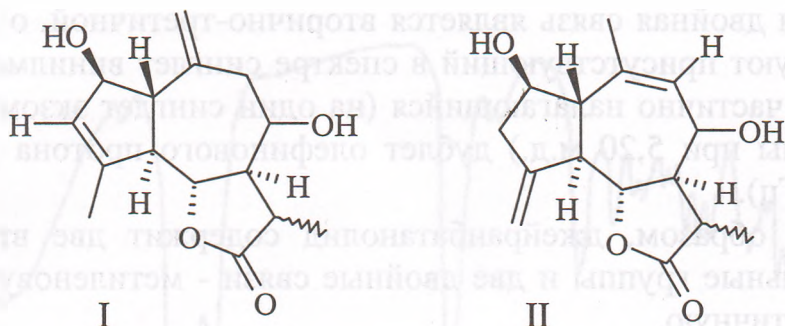
Сигналы в ЯМР-спектре вторичной метильной, винилметильной и экзометиленовой групп дают основание считать возможным наличие в основе джейранбатанолида гваянового или гермакранового, а не эвдесманового углеродного скелета. Выбор сделан на основании данных ЯМР-спектра углерода-13, снятого с частичным подавлением спин-спинового взаимодействия. В спектре найдены два квадруплета, два триплета, восемь дублетов и три синглета.

Синглетные сигналы принадлежат атому углерода лактонной карбонильной группы (180,76 м.д.) и четвертичным углеродам олефиновой (150,72 м.д.) и метиленовой (147,08 м.д.) двойных связей.

Дублеты при 122,36 ($J=158,7$ Гц), 75,76 ($J=152,59$ Гц) и 75,34 м.д. ($J=152,59$ Гц) принадлежат олефиновому и двум гемгидроксильным атомам углерода соответственно.

Из двух триплетных сигналов в спектре ЯМР ^{13}C исследуемого лактона один (при 111,05 м.д., $J=154,2$ Гц) вызван атомом углерода экзометиленовой группы, а другой (при 42,25 м.д.) углеродом циклической метиленовой группы. Сигналы двух метильных групп ($\text{CH}_3\text{-CH}<$ и $\text{CH}_3\text{-C=}$) молекулы джейранбатанолида соответственно обнаруживаются в виде двух квадруплетов при 12,24 и 28,00 м.д.

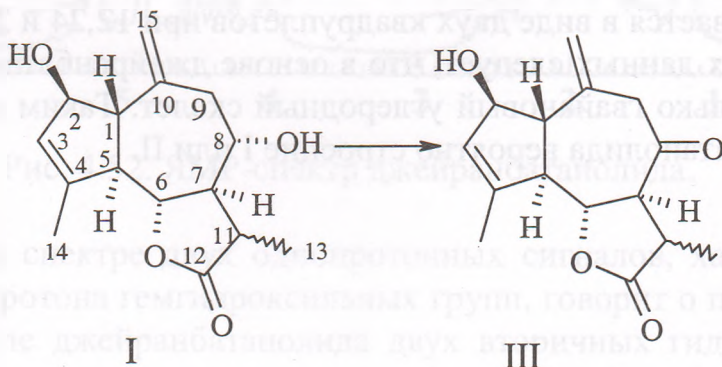
Из этих данных следует, что в основе джейранбатаноида может лежать только гваяновый углеродный скелет. Таким образом, для джейранбатанолида вероятно строение I или II.



Выбор из приведенных структур сделан на основании результатов окисления исследуемого лактона хромовым ангидридом в растворе ацетона. При этом получили вещество состава $C_{15}H_{18}O_4$, т.пл. $247-248^\circ C$ (III). В ИК-спектре окисленного продукта найдены полосы поглощения ОН-группы (3465 см^{-1}), СО- γ -лактонного цикла (1768 см^{-1}), СО- циклогептанона (1720 см^{-1}) и двойных связей ($1670, 1660\text{ см}^{-1}$). Следовательно, окислилась ОН-группа при семи-членном цикле (при С-8). Об этом также свидетельствует УФ-спектр окисленного джейранбатанолида, в котором имеется максимум, соответствующий изолированному кетону ($\lambda_{\text{max}} 286\text{ нм}$, $\lg \epsilon 1,7$).

Данные ИК- и УФ-спектров дегидроджейранбатанолида (III) также подтверждает присутствие в молекуле исследуемого соединения двух гидроксильных групп.

КССВ $H_{2,1}$ (8 Гц), $H_{6,5}$ (10 Гц), $H_{6,7}$ (10 Гц), $H_{8,7}$ (8 Гц) позволили определить ориентацию протонов следующим образом: $1\beta H, 2\alpha H, 5\alpha H, 6\beta H, 7\alpha H, 8\beta H$. Значит, джейранбатанолиду соответствует строение I.



Абзиндиол [207] имеет состав $C_{15}H_{22}O_4$ и т.пл. 124-125°C. В ИК-спектре абзиндиола найдены полосы поглощения гидроксильных групп (3540 и 3375 cm^{-1}), карбонила γ -лактонного цикла (1757 cm^{-1}) и двойной связи (1650 cm^{-1}).

ЯМР-спектр обнаруживает дублеты, принадлежащие вторичным метильным группам при 1,16 ($J=7$ Гц, $CH_3-CH<$) и 1,20 м.д. ($J=7$ Гц, $3H$, $CH_3-CH<$). В слабом поле спектра проявляются однопротонные сигналы (д. 5,37; $J=2$ Гц; 5,62 м.д., $J=2$ Гц; $CH_2=C<$), характеризующие экзометиленовую группу в молекуле исследуемого соединения. Таким образом, в связи с присутствием в ЯМР-спектре сигналов двух вторичных метильных и экзоциклической метиленовой групп, можно заключить, что в основе соединения лежит гермакрановый или гвайановый углеродный скелет.

Абзиндиол в молекуле содержит две вторичные гидроксильные группы. Об этом свидетельствует обнаруживаемые ЯМР-спектром сигналы гемгидроксильных протонов – секстет при 4,43 м.д. (1H, $J_1=3$; $J_2=11$ Гц) и дублет при 4,47 м.д. (1H, $J=11,5$ Гц). Каждый компонент последнего сигнала из-за аллильного взаимодействия с протонами экзометиленовой группы расщеплен на триплет с константой спин-спинового взаимодействия на 2 Гц.

Лактонный протон проявляется в виде квартета при 4,99 м.д. (1H, $J_1=9$; $J_2=4$ Гц). Квартетное расщепление и соотношение интенсивности компонентов сигнала лактонного протона указывают на наличие в основе его гвайанового углеродного скелета и нахождение лактонного цикла при C_6-C_7 .

Сопоставление приведенных данных с таковыми известных в литературе сесквитерпеновых лактонов позволяет заключить, что исследуемое соединение является новым и ему предложено название абзиндиол.

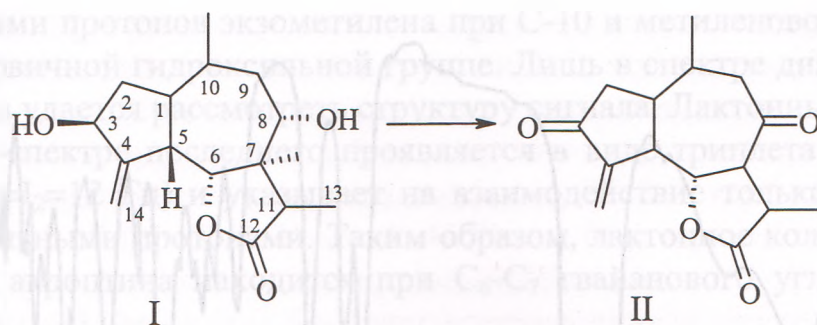
Обсуждая вопрос о местонахождении двух вторичных гидроксильных групп и метиленовой двойной связи в молекуле абзиндиола следует отметить, что секстетное расщепление сигнала при 4,43 м.д., принадлежащий одному из гемгидроксильных протонов по характеру расщепления аналогичен сигналу гемсложноэфирного протона матрикарина [61], бадхызина [68], взаимодействующий с тремя вицинальными протонами. Поэтому одна из гидроксильных

групп в молекуле исследуемого соединения находится при C_8 , а КССВ же позволяют приписать гидроксильной группе α -ориентацию. Что касается второй гидроксильной группы и метиленовой двойной связи то, по-видимому, они находятся при вицинальных углеродных атомах, т.е. в пятичленном цикле при C_3 и C_4 соответственно. Дублетная структура с дополнительным расщеплением компонентов на триплет ($J=2$ Гц) сигнала H_3 и расщепление на 2 Гц и сигнала экзометиленовых протонов поддерживают данную точку зрения.

Результаты, полученные при окислении абзиндиола хромовым ангидридом подтверждают правильность выдвинутого предположения. При этом получен производный состава $C_{15}H_{18}O_4$ (II) с т.пл. $151-152^\circ C$, в ИК-спектре которого в области характеристических частот имеются полосы поглощения СО-группы γ -лактонного цикла (1780 см^{-1}), сопряженной с двойной связью кетонной группы пятичленного цикла (1690 см^{-1}) и сопряженной двойной связи (1600 см^{-1}). УФ-спектр последнего подтверждает наличие указанных хромофоров: λ_{max} 238 нм ($\lg \epsilon$ 3,92) и 192 нм ($\lg \epsilon$ 1,87).

В литературе [208] известны примеры образования производных с сопряженной кетонной группой при окислении хромовым ангидридом за счет миграции двойной связи. Образование при окислении абзиндиола соединения с сопряженной кетонной группой, вероятно, не связана с миграцией двойной связи, а вызвано с нахождением ОН-группы и метиленовой двойной связи при соседних углеродных атомах (при C_3 и C_4 , соответственно). Это подтверждается и данными ЯМР-спектра дегидропроизводного, где сохраняются сигналы экзометиленовой группы (синглеты 5,35 и 5,48 м.д.).

Таким образом, полученные спектральные и химические данные с учетом значений КССВ позволяют приписать абзиндиолу строение 3 β ,8 α -диокси-5 β H, 6 β H,7 α H-гвай-4(14)-ен-6,12-олида (I).



Акроптин [200] элементный состав $C_{19}H_{22}O_6$, т.пл. 199-201°C (из бензола), M^+346 (масс-спектрометрия). В ИК-спектре (Рис. 4.53) найдены полосы поглощения ОН-групп (3240 и 3400 cm^{-1}), γ -лактонного цикла (1760 cm^{-1}); α,β -ненасыщенной сложноэфирной группы (1715, 1275 cm^{-1}) и двойных связей (1630 cm^{-1}). Интенсивность полосы 1630 cm^{-1} высокая. Это обстоятельство и наличие в ИК-спектре группы полос при 880; 900; 915; 990 cm^{-1} позволяет допускать присутствие в молекуле вещества, по крайней мере, трех метиленовых двойных связей.

На правильность данной точки зрения указывает ЯМР- 1H -спектр исследуемого соединения. В ЯМР- 1H -спектре отсутствуют какие либо сигналы, которые могли бы характеризовать метильные группы, поэтому можно предполагать, что в основе вещества лежит гвайановый или гермакрановый углеродный скелет. Два дублета с центрами 5,66 ($J=3$ Гц) и 6,17 м.д. ($J=3$ Гц) площадью 1 Н каждый принадлежат экзометиленовой группе ($CH_2=C<$) при лактонном цикле. Два дублета при 4,88 ($J=1,5$ Гц, 1Н) и 5,14 м.д. ($J=1,5$ Гц, 1Н) также относятся к $>C=C\begin{smallmatrix} H \\ \diagup \end{smallmatrix}$ - группе при С-10. Протоны третьей экзометиленовой группы при С-4 в спектре проявляются в виде синглета при 5,41 м.д. с площадью в две протонные единицы. Кроме того, в области слабого поля спектр обнаруживает два дублета при 6,17 м.д. ($J=1,5$ Гц, 1Н) и 6,50 м.д. ($J=1,5$ Гц, 1Н), принадлежащие двум протонам метиленовой группы при двойной связи, сопряженной с карбонилom сложноэфирной группы ($O=C-C=CH_2$) и синглет при 4,75 м.д. (2Н), по видимому, вызванный присутствием в боковой цепи $-CH_2-OH$ -группы. Сдвиг в сторону слабого поля обусловлен с одной стороны соседством с карбонильной группой, с другой стороны - двойной связью.

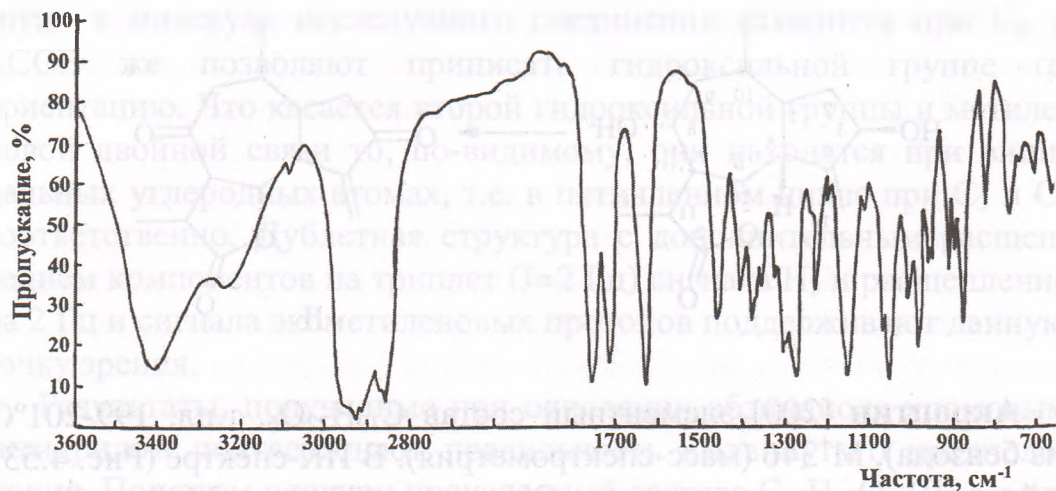


Рис. 4.53. ИК-спектр акроптина.

Таким образом, согласно элементному составу и молекулярному весу, из 19 углеродных атомов молекулы исследуемого лактона четыре, а из шести кислородных атомов три входят в состав сложнэфирной группы, два кислородных атома участвуют в образовании лактонного цикла. Шестой кислородный атом находится в виде ОН-группы.

Приведенные выше данные указывают на аналогичность сложнэфирной группы вещества с таковыми мурикатина [201], цинаропикрина [202, 203] и саупирна [204].

Наличие двух гидроксильных групп доказали ацетилированием. При ацетилировании уксусным ангидридом в пиридине акроптин образует диацетилпроизводное (стекловидное вещество) состава $C_{23}H_{26}O_8$. В области характеристических частот ИК-спектра которой обнаружили полосы γ -лактонного цикла и сложнэфирных групп (интенсивный максимум в области $1775\text{--}1710\text{ см}^{-1}$) и двойных связей (1640 см^{-1}).

Образование диацетилакроптина подтверждает ЯМР- ^1H -спектр, в котором обнаруживается шестипротонный синглет при 2,0 м.д. ($\text{CH}_3\text{-C=O}$). Следует отметить, что синглеты метилена при первичной гидроксильной группе и экзометилена при С-4 в спектре диацетилпроизводного проявляются в виде четырех однопротонных сигналов в области 4,8-5,2 м. д.

Сигнал лактонного протона в спектре акроптина перекрывается

сигналами протонов экзометилена при С-10 и метиленовой группы при первичной гидроксильной группе. Лишь в спектре диацетилакроптина удается рассмотреть структуру сигнала. Лактонный протон в ЯМР-спектре последнего проявляется в виде триплета при 4,40 м.д. ($J_1=J_2=12$ Гц) и указывает на взаимодействие только с двумя вицинальными протонами. Таким образом, лактонное кольцо в молекуле акроптина находится при С₆-С₇ гваянового углеродного скелета.

Однопротонный квадруплет с дополнительным расщеплением при 3,90 м.д. ($J_1=J_2=8$ Гц) обнаруживаемый ЯМР-спектром акроптина, принадлежит гемгидроксильному протону. Дополнительное расщепление обусловлено тем, что КССВ трех вицинальных протонов не совпадают, но близки. Принадлежность данного сигнала гемгидроксильному протону подтверждает ЯМР-спектр диацетилакроптина, где последний найден на 0,75 м.д. в слабом поле (при 4,65 м.д.).

Таким образом, ОН-группа вторичная и может находиться при С-2, С-3, С-8 или С-9. Нахождение гидроксила при С-3 и С-9 исключает квартетное расщепление сигнала гемгидроксильного протона указывающего на взаимодействие с тремя вицинальными протонами. Соотношение интенсивности компонентов его соответствует 1:3:1, что указывает на взаимодействие только с тремя вицинальными протонами, а не с двумя [120].

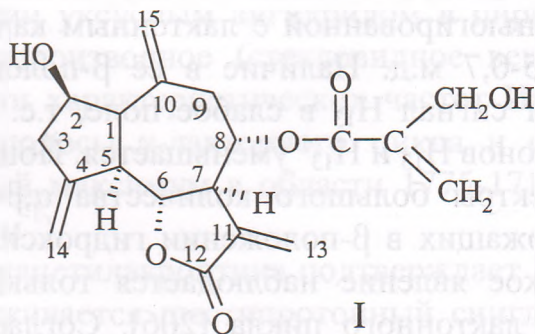
Как известно [205] расстояние между сигналами экзометиленовой группы, конъюгированной с лактонным карбонилем, как правило, равно 6,5-0,7 м.д. Наличие в её β-положении ОН-группы сильно смещает сигнал H_{13} в слабое поле, т.е. расстояние между сигналами протонов H_{13} и H_{13}^1 уменьшается. Йошиока и др. анализируя ЯМР-спектры большого количества α,β-ненасыщенных γ-лактонов, содержащих в β-положении гидроксильную группу, показали, что такое явление наблюдается только в случае транс-присоединения лактонного цикла [206]. Согласно данным ЯМР-спектра акроптина, расстояние между дублетами H_{13} и H_{13}^1 равно 6,51 м.д., а константа спин-спинового взаимодействия лактонного протона (12 Гц) диацетилакроптина свидетельствует о транс-присоединении лактонного цикла. Поэтому нахождение гидроксильной

группы при С-8 также исключается. Следовательно, вторичная ОН-группа находится при С-2 и, согласно значениям констант спин-спинового взаимодействия имеет β -ориентацию.

Что касается положения сложноэфирной группы, то она может находиться при С-8. Об этом свидетельствует частично налагающийся секстет при 5,30 м.д ($J_1=4$; $J_2=J_3=10$ Гц) в ЯМР-спектре акроптина. Этот сигнал в ЯМР-спектре диацетилакроптина обнаруживается также в виде секстета при 5,47 м.д. ($J_1=4$, $J_2=J_3=10$ Гц). Константы спин-спинового взаимодействия указывают на α -ориентацию сложноэфирной группы в молекуле акроптина.

Таким образом, акроптин имеет строение 2 β -окси-8 α -гидроксиметилакрилоил-5 α ,6 β ,7 α Н-гвай-4(14),10(15), 11(13)-триен-6,12-олида (I).

Как видно из структуры I акроптин отличается от цинаропикрина [206] по крайней мере, местонахождением ОН-группы в пятичленном цикле. Поэтому возникает необходимость сопоставить некоторые свойства этих соединений. Цинаропикрин описан [144, 202] как некристаллическое вещество, а акроптин имеет т.пл. 199-201°C. Несмотря на эти различия для убедительности мы сравнивали их ИК-спектры. Сопоставление ИК-спектра акроптина с таковыми образцов цинаропикрина, любезно присланные доктором М.Голобом (Институт органической химии и биохимии АН ЧССР) и доктором Бернардом (Швейцария) показало, что они существенно различаются.



В литературе приведены структуры саупирина [204] и мурикаина [2, 201], строение которых совпадают с таковым цинаропикрина. В работе [204] нет сведений о конфигурации саупирина. По-

этому, можно допустить, что саупирин отличается от цинаропикрина и мурикатина в стереохимическом отношении. Конфигурация же мурикатина, полностью совпадает с конфигурацией цинаропикрина [2]. Следовательно, цинаропикрин, мурикатин, возможно и саупирин являются идентичными соединениями.

Опоферзин [209] сесквитерпеновый лактон гваяновой группы состава $C_{20}H_{22}O_5$ и т.пл. 150-152°C.

ИК-спектр (Рис. 4.54) опоферзина имеет полосы поглощения γ -лактонного цикла (1770 см^{-1}), α,β -насыщенной сложноэфирной группы (1700 см^{-1}) и двойных связей в сопряжении ($1660, 1630\text{ см}^{-1}$).

Наличие и характер сложноэфирной группы определен как омылением, так и по данным ЯМР-спектра. При омылении получили возгоняющуюся кислоту с т.пл. 44-45°C, идентифицированную по ИК-спектру как ангеликовая кислота. ЯМР-спектр (Рис. 4.55) опоферзина имеет сигналы 1,90 (д., $J=7\text{ Гц}$, $\text{CH}_3\text{-CH=}$), каждый компонент его также расщеплен на дублет ($J=1,4\text{ Гц}$), 2,03 (д., $J=1,4\text{ Гц}$, $\text{CH}_3\text{-C=}$) и 6,14 м.д. (м., -CH=), характерные для остатка ангеликовой кислоты.

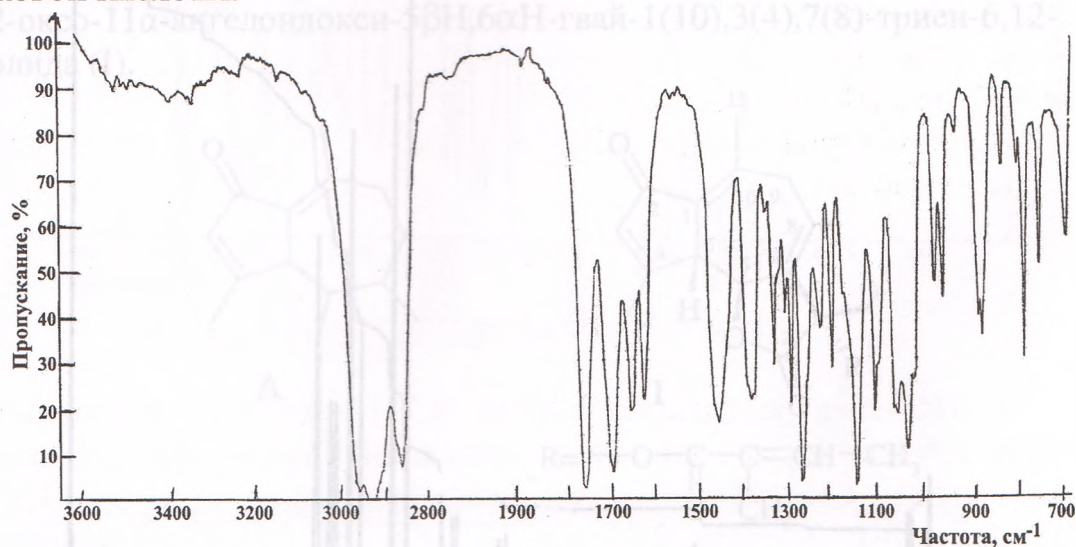


Рис. 4.54. ИК-спектр опоферзина.

Имеющиеся в спектре трехпротонные синглеты при 2,33 и 2,43 м.д. и однопротонный синглет при 6,33 м.д. свидетельствуют о на-

личии в молекуле опоферзина циклопентадиенонового структурного фрагмента А, характерного для сесквитерпеновых лактонов бадхызина [122], таласина А и В [210], диверсолида [211], аустрицина [61].

Таким образом, из трех метильных групп гваянового углеродного скелета две являются винилметильными (при C_4 и C_{10}). Третья метильная группа (при C_{11}) в ЯМР-спектре проявляется в виде дублета при 1,80 м.д. ($J = 1,4$ Гц). Характер расщепления и значение химического сдвига последнего соответствует метилу гемсложноэфирной группы [61, 210].

Как показывает ЯМР-спектр, молекула опоферзина содержит четыре двойные связи. Одна из них является четырехзамещенной, две – трехзамещенными и находятся при C_1-C_{10} , C_3-C_4 и $C_{17}-C_{18}$ соответственно. Четвертая двойная связь также трехзамещенная, расположена при C_7-C_8 . Об этом свидетельствуют сигналы олефинового протона при 6,08 м.д. (д., $J=6$ Гц) и протонов вицинальной CH_2 -группы (к., $J=14,57$ Гц), характеризующие систему АВХ.

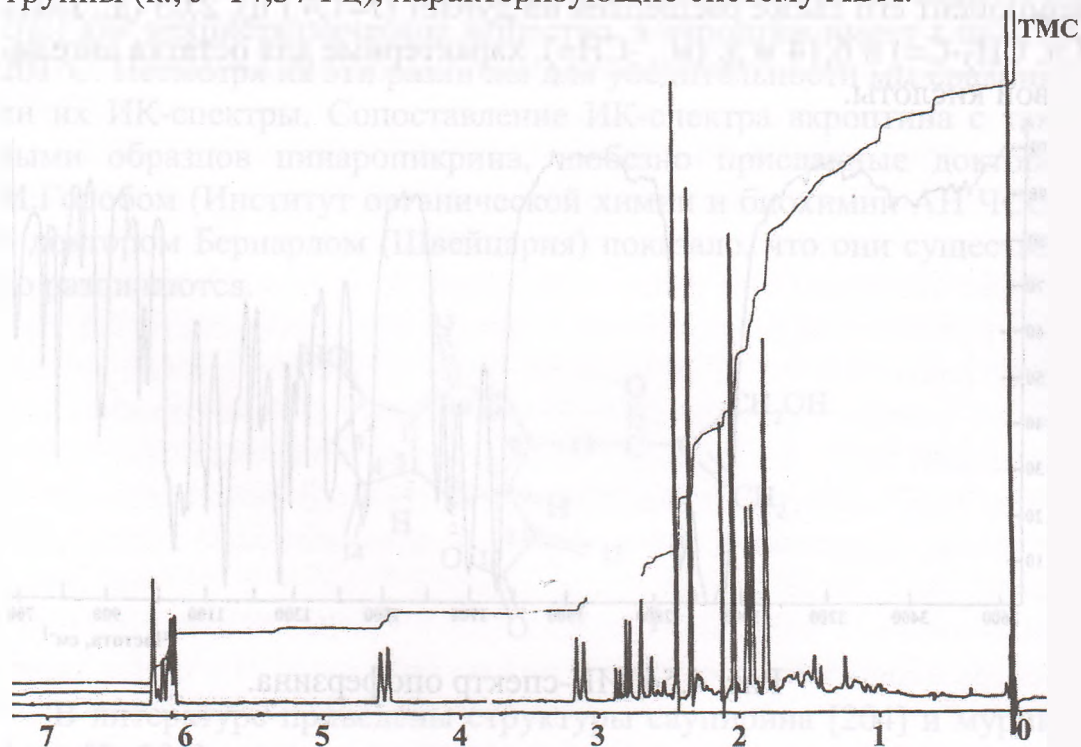
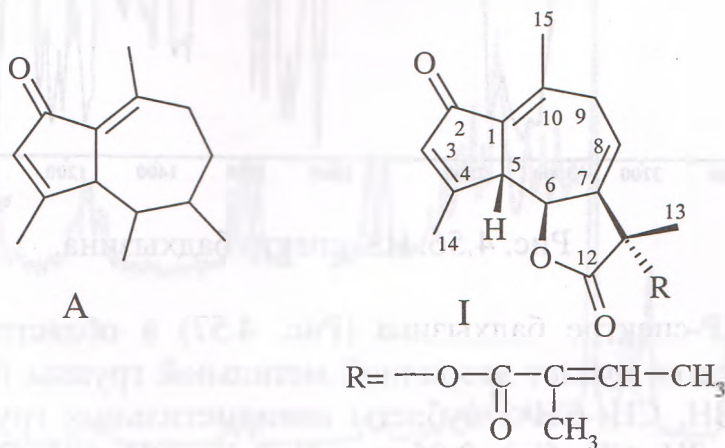


Рис. 4.55. ЯМР-спектр опоферзина.

Лактонный протон в спектре обнаруживается в виде квартета при 4,56 м.д. ($J_1=10,5$; $J_2=1,4$ Гц). Как видно из констант спин-спинового взаимодействия, последний взаимодействует с одним вицинальным протоном (H-5), сигнал которого в спектре представлен дублетом при 3,13 м.д. ($J=10,5$ Гц). Эти данные указывают на нахождение лактонного цикла при C₆-C₇.

Конфигурация асимметрических центров C₅ и C₆ вытекает из КССВ Н-5 (10,5 Гц) и Н-6 (10,5 Гц), а также из результатов изучения Х-лучами сесквитерпеновых лактонов, выделенных из представителей сем. *Apiaceae* (*Umbelliferae*), особенно из триба *Laserpitieae* и *Peucedaneae*, что свидетельствует о принадлежности их к новому стереоструктурному типу слованолида (1S,5R,6R,7S-гвайан-6,12-олид) [159].

Стереоположение сложноэфирной группы определяется согласно следующим данным. Все сесквитерпеновые лактоны из представителей сем. *Apiaceae*, ацилированные по C₁₁, независимо от их углеродного скелета, характеризуются α-ориентацией сложноэфирной группы. Этот биогенетический признак, по-видимому, имеет место и в опоферзине. Следовательно, опоферзин имеет строение 2-оксо-11α-ангелоилокси-5βН,6αН-гвай-1(10),3(4),7(8)-триен-6,12-олида (I).



Бадхызин [122] бесцветное кристаллическое вещество состава C₂₀H₂₄O₅ с т.пл. 139-140°C, $[\alpha]_D^{+168^\circ}$ (с 5,0; хлороформ), кристаллизующееся из водного этанола в виде длинных игл. ИК-спектр (Рис. 4.56) бадхызина (I) имеет полосы поглощения СО-группы γ-

лактонного цикла (1768 см^{-1}), СО-группы α,β -ненасыщенной сложноэфирной группы (1705 см^{-1}), СО- сопряженной кетонной группы пятичленного цикла (1678 см^{-1}) и двойных связей ($1645, 1615\text{ см}^{-1}$).

УФ-спектр обнаруживает максимумы при $\lambda_{\text{max}} 334$ ($\lg \epsilon 1,74$) и 254 нм ($\lg \epsilon 4,125$) подтверждающие присутствие в молекуле бадхызина сопряженной системы.

Наличие сложноэфирной группы и ее характер выяснен омылением бадхызина щелочами в растворе этанола. Обработывая реакционную смесь обычным способом, получена возгоняющаяся кислота с т.пл. $44-45^\circ\text{C}$, не давшая депрессии температуры плавления в пробе смешения с ангеликовой кислотой.

Углеродный скелет, по-видимому, является гвайановым. К этому выводу приводят результаты дегидрирования селеном бадхызина, предварительно восстановленного алюмогидридом лития. При этом получены хамазулен (II) и гвайазулен (III).

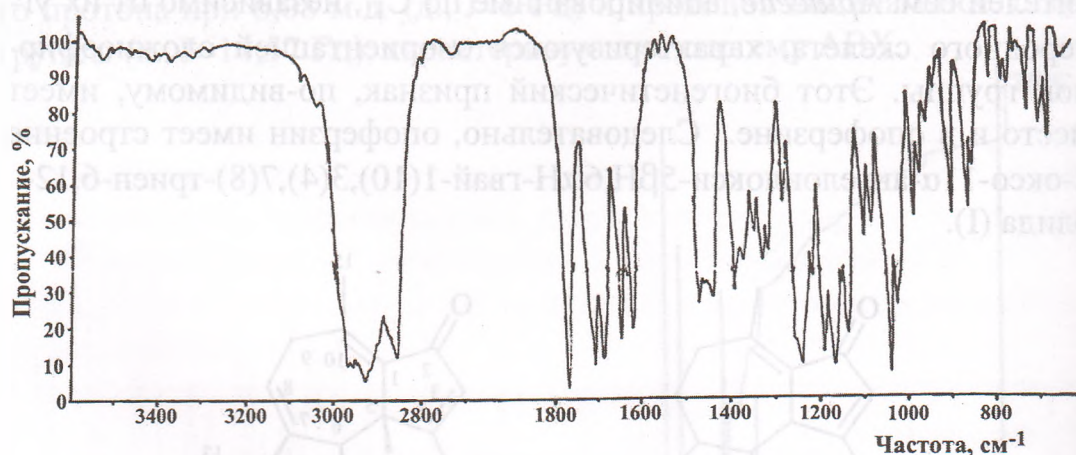
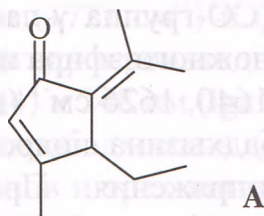


Рис. 4.56. ИК-спектр бадхызина.

В ЯМР-спектре бадхызина (Рис. 4.57) в области метильных групп имеется дублет вторичной метильной группы при 1,38 м.д. ($J=7\text{ Гц}$, 3H , $\text{CH}_3\text{-CH}<$) дублеты винилметильных групп при 1,95 ($J=1,5\text{ Гц}$, 3H , $\text{CH}_3\text{-C=}$), 2,05 м.д. ($J=7\text{ Гц}$, 3H , $\text{CH}_3\text{-CH=}$), причем каждый компонент последнего дублета из-за аллильного взаимодействия дополнительно расщеплен на 1,5 Гц. Шестипротонный синглет при 2,30 м.д. также принадлежит двум винилметилам. Двухпротонный сигнал при 6,2 м.д. является результатом наложе-

ния синглета и мультиплета олефиновых протонов при С-3 и ангелицильной группы.

Наличие в ЯМР-спектре сигналов свидетельствующие о присутствии в молекуле исследуемого соединения четырех винилметильных групп означает, что в молекуле бадхызина имеются, кроме винильных метилов ангелицильной группы, еще два винильных метила. На основании этих данных, а также по результатам дегидрирования можно заключить, что в основе бадхызина лежит гвайановый углеродный скелет и имеет частичную структуру А.



Правильность данной точки зрения подтверждается сравнением ИК и УФ-спектров бадхызина и родственных по структуре соединений (см. таблицу 4.13).

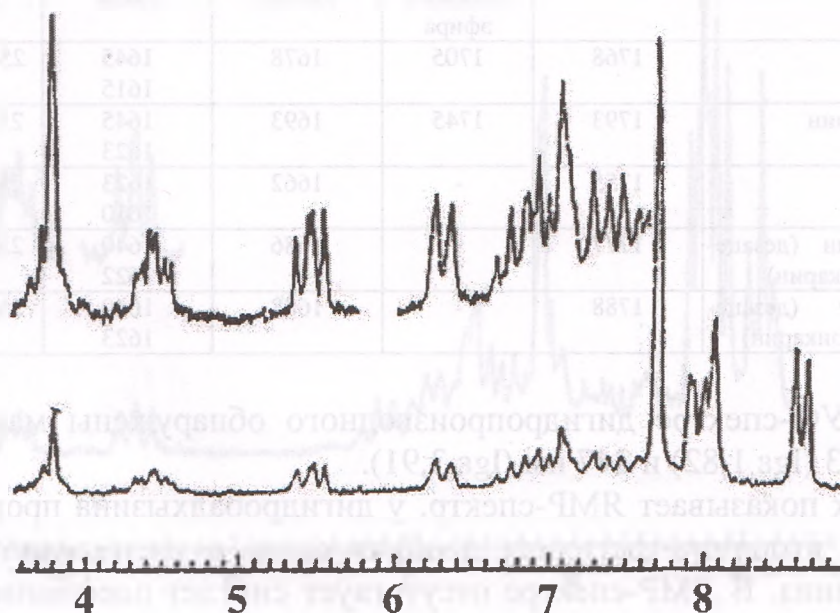


Рис. 4.57. ЯМР-спектр бадхызина.

Таким образом, бадхызин содержит три двойные связи, две из которых являются вторично-третичными, а одна - четырехзамещенной. Присутствие трех двойных связей в молекуле исследуемого лактона доказано получением соответствующих ди-, тетра- и гексагидропроизводных путем ступенчатого гидрирования. Так, при гидрировании одной двойной связи бадхызина, применив в качестве катализатора дезактивированный никель Ренея образуется дигидробадхызин (IV) состава $C_{20}H_{26}O_5$ с т.пл. $167-169^{\circ}C$ и $[\alpha]_D^{+156^{\circ}}$ (с 2,98; хлороформом). В ИК-спектре дигидробадхызина найдены полосы 1770 (СО-группа γ -лактонного цикла), 1707 (общая полоса СО-групп сложного эфира и кетона, сопряженной с одной двойной связью) и $1640, 1626\text{ см}^{-1}$ (двойные связи). Отсутствие в ИК-спектре дигидробадхызина полосы 1678 см^{-1} можно объяснить уменьшением сопряжения. При этом СО-группы α, β -ненасыщенного сложного эфира и кетона пятичленного кольца, сопряженная с одной двойной связью, дают общую полосу при 1707 см^{-1} .

Таблица 4.13

Название соединения	Полосы в ИК-спектре, см^{-1}				Максимумы в УФ-спектре (λ_{max}), нм
	СО-лактона	СО-сложного эфира	СО-кетона	Двойные связи	
Бадхызин	1768	1705	1678	1645 1615	254 ($\lg \epsilon$ 4,12)
Матрикарин	1793	1745	1693	1645 1623	255 ($\lg \epsilon$ 4,21)
Лактуцин	1755	-	1662	1623 1610	255 ($\lg \epsilon$ 4,15)
Аустрицин (дезацетилматрикарин)	1777	-	1686	1640 1622	256 ($\lg \epsilon$ 4,14)
Леукодин (дезацетоксиматрикарин)	1788	-	1688	1640 1623	256 ($\lg \epsilon$ 4,12)

В УФ-спектре дигидропроизводного обнаружены максимумы λ_{max} 333 ($\lg \epsilon$ 1,82) и 247 нм ($\lg \epsilon$ 3,91).

Как показывает ЯМР-спектр, у дигидробадхызина прогидрировалась вторично-третичная двойная связь в пятичленном цикле бадхызина. В ЯМР-спектре отсутствует синглет олефинового протона (H-3) и уменьшается площадь синглета винилметильных групп. Теперь площадь его равна трем протонам и обнаруживается

при 2,22 м.д. В области вторичных метильных групп спектр имеет два частично совпадающих дублета с центрами 1,33 ($J=7$ Гц, $3H$, $CH_3-CH<$) и 1,28 м.д. ($J=6$ Гц, $3H$, $CH_3-CH<$). Винильные метилы ангелицильной группы в спектре обнаруживаются в области 1,90 м.д. ($6H$), а олефиновый протон - при 6,17 м.д.

При гидрировании двух двойных связей в присутствии Pt (из PtO_2) бадхызин образует тетрагидробадхызин (V) с т.пл. $198-199^\circ C$ и $[\alpha]_D+111,4^\circ$ (с 3,29; хлороформ). В ИК-спектре тетрагидробадхызина найдены полосы CO -группы γ -лактонного цикла (1765 см^{-1}), CO -сложноэфирной группы (1721 см^{-1}) и циклопентенона (1708 и 1630 см^{-1}). УФ-спектр тетрагидропроизводного имеет характерные максимумы: λ_{max} 337 ($lg\epsilon$ 1,74) и 248 нм ($lg\epsilon$ 13,80).

В ЯМР-спектре тетрагидробадхызина (Рис. 4.58) отсутствуют сигналы олефиновых протонов и трех винильных метилов. Дублет при 2,22 м.д. ($J=2$ Гц, $3H$, $CH_3-C=$), принадлежит винилметилу при C-10. Трехпротонный триплет при 0,92 м.д. ($J=7,5$ Гц, CH_3-CH_2-) относится к метильной группе боковой цепи, взаимодействующий с $-CH_2-$ группой. Дублеты трех вторичных метильных групп в спектре обнаруживаются в области 1,0-1,4 м.д.

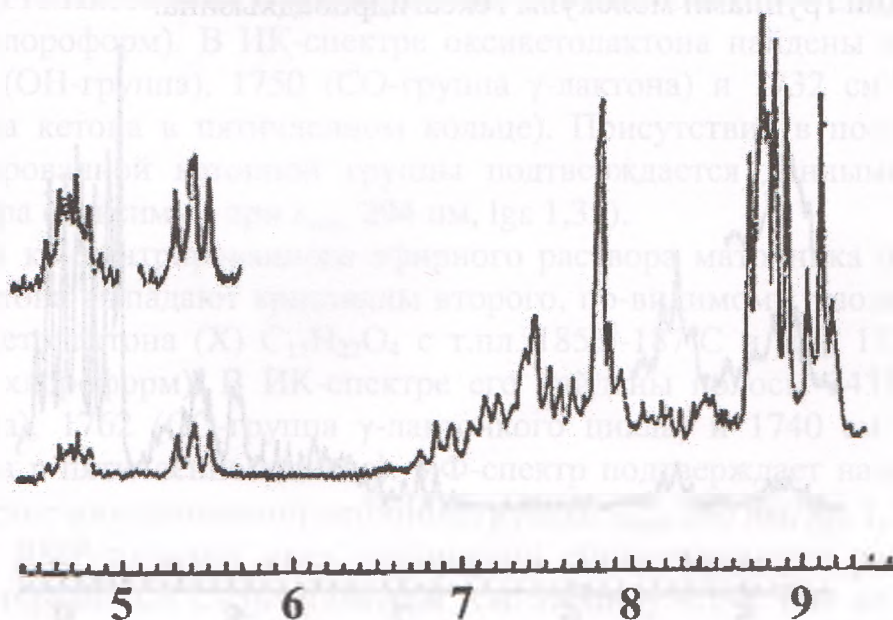


Рис. 4.58. ЯМР-спектр тетрагидробадхызина.

Исчерпывающее гидрирование бадхызина в уксусной кислоте в присутствии Pt (из PtO_2) приводит к образованию смеси продуктов, полученной в виде густого масла. Это масло разделили на две фракции методом препаративной тонкослойной хроматографии на Al_2O_3 (акт. III-IV ст., растворитель - бензол). Эти фракции различались между собой по значению R_f (0,15 и 0,47). Из фракции с R_f 0,15 выделили гексагидробадхизин (VI) $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_5$ с т.пл. $127-128^\circ\text{C}$ и $[\alpha]_D +1,9^\circ$ (с 5; этанол). В ИК-спектре гексагидробадхызина найдены полосы 1765 (СО-группа γ -лактонного цикла) и 1732 см^{-1} (общая полоса СО-групп пятичленного кетона и сложноэфирной группы). В области $3100-3600\text{ см}^{-1}$ полосы отсутствуют. УФ-спектр гексагидробадхызина подтвердил присутствие в нем изолированной кетонной группы: $\lambda_{\text{max}} 293\text{ нм}$, $\lg \epsilon 1,77$.

В ЯМР-спектре (Рис. 4.59) гексагидробадхызина обнаруживается триплет при 0,91 м.д. ($J=7\text{ Гц}$, 3H , $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$) принадлежащий метильной группе алифатической цепи, взаимодействующий с двумя протонами метиленовой группы. Четыре трехпротонных дублета при 1,03 ($J=7\text{ Гц}$, $\text{CH}_3\text{-CH}<$), 1,13 ($J=7\text{ Гц}$, $\text{CH}_3\text{-CH}<$), 1,30 ($J=7\text{ Гц}$, $\text{CH}_3\text{-CH}<$) и 1,31 м.д. ($J=6\text{ Гц}$, $\text{CH-CH}<$) вызваны вторичными метильными группами молекулы гексагидробадхызина.

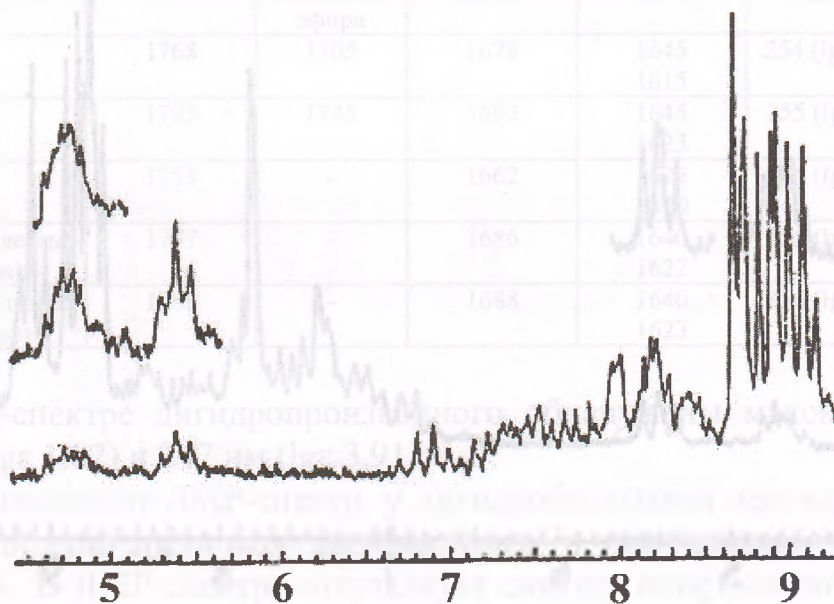


Рис. 4.59. ЯМР-спектр гексагидробадхызина.

Таким образом, определилось положение кетонной группы и сопряженных двойных связей в молекуле бадхызина.

Из фракции с R_f 0,47 гексагидробадхизин выделить не удалось. Путем омыления этой фракции было получено вещество состава $C_{15}H_{24}O_3$ (VII) с т.пл. 179-180°C. Это вещество оказалось оксилактоном и является продуктом гидрирования и восстановления кетонной группы бадхызина до CH_2 . ИК-спектр оксилактона показывает наличие гидроксильной группы (3560 см^{-1}) и насыщенного γ -лактонного цикла (1762 см^{-1}). В УФ-спектре отсутствуют максимумы в области 400-220 нм. При восстановлении продукта с R_f 0,47 алюмогидридом лития изолирован триол (VIII) состава $C_{15}H_{28}O_3$ с т.пл. 134-135°C, $[\alpha]_D$ 30,5° (с 2,63; этанол) соответствующий оксилактону с т.пл. 179-180°C. В ИК-спектре триола отсутствуют полосы в области колебаний CO-групп.

Для того чтобы установить кетогруппа бадхызина находится в пятичленном цикле, исчерпывающе прогидрировали бадхизин в присутствии Pd/C. Полученный продукт - густое масло омыляли, нейтральные продукты омыления растворили в смеси эфира и петролейного эфира и из этого раствора выделили кристаллический оксикетолактон (IX) $C_{15}H_{22}O_4$ с т.пл. 159-160°C и $[\alpha]_D + 203,63^\circ$ (с 4,3; хлороформ). В ИК-спектре оксикетолактона найдены полосы 3470 (ОН-группа), 1750 (СО-группа γ -лактона) и 1732 см^{-1} (СО-группа кетона в пятичленном кольце). Присутствие в последнем изолированной кетонной группы подтверждается данными УФ-спектра (максимум при λ_{\max} 294 нм, $lg\epsilon$ 1,35).

Из концентрированного эфирного раствора маточника оксикетолактона выпадают кристаллы второго, по-видимому, изомерного оксикетолактона (X) $C_{15}H_{22}O_4$ с т.пл. 185,5-187°C и $[\alpha]_D$ 132,5° (с 1,66; хлороформ). В ИК-спектре его найдены полосы 3435 (ОН-группа), 1762 (СО-группа γ -лактонного цикла) и 1740 см^{-1} (СО-кетона в пятичленном цикле). УФ-спектр подтверждает наличие в веществе изолированной кетонной группы: λ_{\max} 296 нм, $lg\epsilon$ 1,326.

В ЯМР-спектрах этих соединений обнаруживаются различия характерные для стереоизомеров (см. таблицу 4.14). Как видно из таблицы, эти соединения в основном различаются по КССВ гемгидроксильного протона. Сравнение значений констант гемгидрок-

сильного протона оксикетолактона с т.пл. 159-160°C с таковыми оксикетолактона с т. пл. 186,5-187°C позволило определить ориентацию ОН-групп в них как β - и α -соответственно. Данную точку зрения подтверждают результаты окисления смеси указанных оксикетолактонов хромовым ангидридом в уксусной кислоте. При этом с хорошим выходом (96%) получено вещество (XI) $C_{15}H_{20}O_4$, с т.пл. 165-166°C, ИК-спектр которого имеет полосы 1758 (СО-группа γ -лактона), 1730 (СО-кетона в пятичленном цикле) и 1700 $см^{-1}$ (СО-кетона в семичленном цикле). УФ-спектр его обнаруживает максимум при λ_{max} 292 нм, $lg\epsilon$ 1,79, по-видимому, общий для двух изолированных кетогрупп.

Таблица 4.14

Соединение	Химические сдвиги м.д. (J, Гц)		Лактонный протон
	Метальные группы	Гемгидроксильный протон	
Оксикетолактон с т. пл. 159-160°	д 0,92 (7) д 1,16 (6) д 1,28 (6)	к 4,05 (10; 7,5)	к 4,55 (10; 7,5)
Оксикетолактон с т. пл. 186,5-187°	д 0,90 (7) д 1,23 (7) д 1,34 (6)	т 3,99 (3,5)	т 4,57 (11,5)

В ЯМР-спектре дикетолактона (Рис. 4.60) обнаруживаются три дублета вторичных метильных групп при 1,11 ($J=7$ Гц), 1,31 ($J=6$ Гц) и 1,37 м.д. ($J=6$ Гц). Лактонный протон проявляется в виде триплета при 5,0 м.д. ($J=10$ Гц). Сигнал гемгидроксильного протона, имеющих в спектрах оксикетолактонов в спектре дикетолактона отсутствует.

Таким образом, из приведенных экспериментальных данных видно, что вторичная гидроксильная группа, этерифицированная ангеликовой кислотой находится в семичленном цикле.

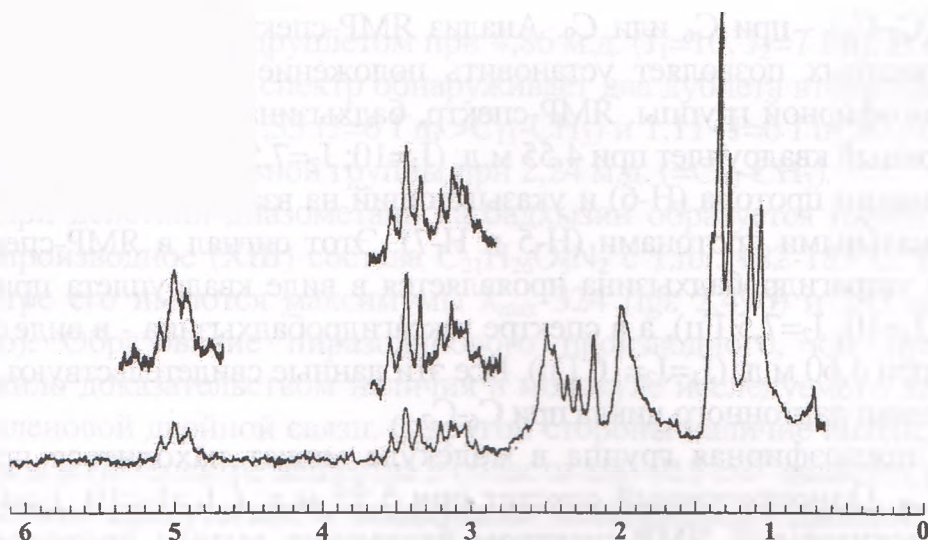


Рис. 4.60. ЯМР-спектр дикетолактона

Совершенно ясно, что точное положение лактонного цикла в молекуле бадхызина путем омыления щелочами установить нельзя, потому, что лактонный цикл, находящийся при C_6-C_7 (или C_7-C_8), при наличии OH -группы у C_8 (или C_6) в момент подкисления может образовать лактонный цикл как при C_6-C_7 , так и при C_7-C_8 . Чтобы избежать такого истолкования хода реакции, нужно было предотвратить размыкание лактонного цикла. С этой целью исчерпывающе прогидрированного бадхызина кипятили, с 20%-ным спиртовым раствором серной кислоты. Было получено стекловидное вещество, при растворении которого в смеси эфира и петролейного эфира выделились кристаллы с т.пл. $159-160^{\circ}C$ (из эфира), не давшие депрессии температуры плавления в смешанной пробе с оксикетолактоном с т.пл. $159-160^{\circ}C$, полученным из гексагидробадхызина путем омыления щелочами. Идентичными были у сравниваемых веществ и ИК-спектры. Таким образом, можно заключить, что при омылении положение лактонного цикла не изменяется.

При наличии в основе бадхызина гваянового углеродного скелета лактонный цикл может находиться как при C_6-C_7 так и при C_7-C_8 . Нам уже известно, что гидроксильная группа, этерифицированная с ангеликовой кислотой, является вторичной и находится в семичленном цикле. Следовательно, в первом варианте положения лактонного цикла (C_6-C_7) сложноэфирная группа может находиться у C_8 или C_9 , а во вто-

ром (C_7 - C_8) - при C_6 или C_9 . Анализ ЯМР-спектров бадхызина и его производных позволяет установить положение лактонного цикла и сложноэфирной группы. ЯМР-спектр, бадхызина обнаруживает однопротонный квадруплет при 4,55 м.д. ($J_1=10$; $J_2=7,5$ Гц) характерный для лактонного протона (Н-6) и указывающий на взаимодействия с двумя вицинальными протонами (Н-5 и Н-7). Этот сигнал в ЯМР-спектрах ди- и тетрагидробадхызина проявляется в виде квадруплета при 4,60 м.д. ($J_1=10$; $J_2=7,5$ Гц), а в спектре гексагидробадхызина - в виде триплета при 4,60 м.д. ($J_1=J_2=10$ Гц). Все эти данные свидетельствуют о нахождении лактонного цикла при C_6 - C_7 .

Сложноэфирная группа в молекуле может находиться при C_8 или C_9 . Однопротонный секстет при 5,55 м.д. ($J_1=J_2=10$, $J_3=4$ Гц), обнаруживаемый ЯМР-спектром бадхызина вызван протоном гемангелицильной группы, взаимодействующий с тремя вицинальными протонами. В спектрах ди-, тетра- и гексагидробадхызина этот сигнал имеет мультиплетный характер. В спектрах оксикетолактонов с т.пл. 159-160°C и 186,5-187°C, этот сигнал отсутствует и, как и следовало ожидать, передвигается в сторону сильного поля. Характер расщепления гемангелицильного протона позволяет приписать сложноэфирной группе положение C_8 .

Таким образом, зная присутствие в молекуле бадхызина четырехзамещенной двойной связи (при C_1 - C_{10}) и нахождение по отношению к ней аллильной сложноэфирной группы мы считали весьма возможным образование при подкислении реакционной смеси омыленных продуктов ди- и тетрагидробадхызина кетодиенлактона. Действительно при омылении ди- и тетрагидробадхызина с последующим подкислением образуется кетодиенлактон (XII) $C_{15}H_{18}O_3$ с т.пл. 148-149°C. ИК-спектр кетодиенлактона имеет полосы 1757 (СО-лактона), 1700 (СО-кетона), 1630 и 1595 cm^{-1} (двойные связи). УФ-спектр показывает наличие диеновой системы, сопряженной с СО-группой кетона пятичленного цикла: λ_{max} 288 нм, $lg \epsilon$ 4,07. Максимум в УФ-спектре кетодиенлактона сдвинут на 30 нм в сторону более длинных волн по сравнению с максимумом в спектрах ди- и тетрагидробадхызина (248 нм), что указывает на удлинению сопряжения.

ЯМР-спектр кетодиенлактона (Рис. 4.61) в области олефиновых протонов имеет двухпротонный сигнал при 6,3 м.д. Лактонный про-

тон представлен квадруплетом при 4,86 м.д. ($J_1=10$, $J_2=7$ Гц). В области метильных групп спектр обнаруживает два дублета вторичных метильных групп при 1,33 ($J=6$ Гц, $>C_{11}-CH_3$) и 1,11 ($J=6$ Гц, $>C_4-CH_3$) и синглет винилметильной группы при 2,24 м.д. ($=C_{10}-CH_3$).

При действии диазометана на бадхызин образуется пиразолиновое производное (XIII) состава $C_{21}H_{26}O_5N_2$ с т.пл. 182-183°C. В УФ-спектре его имеются максимумы λ_{max} 324 (lg ϵ 2,496) и 253 нм (lg ϵ 3,676). Образование пиразолинового производного, как правило, служило доказательством наличия в молекуле исследуемого лактона метиленовой двойной связи. С другой стороны наличие интенсивной полосы в ИК-спектре вещества в области 890-915 cm^{-1} является свидетельством присутствия в соединении метиленовой двойной связи [187]. Как мы установили, бадхызин не содержит метиленовой двойной связи, тем не менее, образует пиразолиновое производное, а в ИК-спектре имеется интенсивная полоса при 892 cm^{-1} . Следует отметить, что интенсивная полоса в области 900-915 cm^{-1} сохраняется в спектрах ди-, тетра- и гексагидропроизводных. Следовательно, наличие в ИК-спектре указанной полосы и образование пиразолинового производного не всегда может объясниться присутствием в молекуле лактона метиленовой двойной связи. Тогда необходимо установить, что из трех двойных связей молекулы бадхызина какая двойная связь принимает участие в образовании пиразолинового производного.

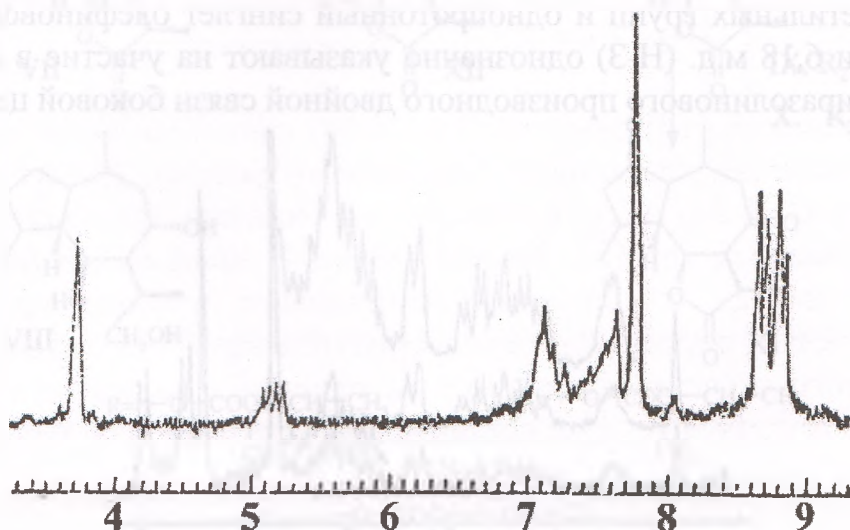


Рис. 4.61. ЯМР-спектр кетодиенлактона

По данным УФ-спектра в пиразолиновом производном сохраняется сопряженная система. В ИК-спектре его отсутствует полоса, характерная для α,β -ненасыщенной сложноэфирной группы (1705 см^{-1}), взамен возникает полоса при 1730 см^{-1} , принадлежащей карбонилу насыщенной сложноэфирной группы. Полосы лактонного цикла, пятичленного кетона сопряженной с двумя двойными связями и двойных связей в спектре сохраняются. Эти данные дают основание полагать, что в образовании пиразолинового производного принимает участие вторично-третичная двойная связь ангелицильной группы.

В ЯМР-спектре пиразолинового производного (Рис. 4.62) бадхызина отсутствует мультиплет олефинового протона ангелицильной группы, а сигналы винилметильных групп сложного эфира передвигаются в сторону сильного поля и обнаруживаются при 1,57 (синглет) и при 1,00 м.д. (дублет, $J=7\text{ Гц}$). Сигнал при 1,57 м.д. находится несколько в слабом поле, что указывает на нахождение в вицинальном положении гетеро-атома. Каждый компонент дублета дополнительно расщеплен на 2 Гц. Это происходит из-за аллильного взаимодействия протонов метильной и метиленовой групп. Сигналы протонов метиленовой группы и лактонного цикла обнаруживаются в области 4,0-5,0 м.д. Вторичная метильная группа при лактонном цикле проявляется при 1,40 м.д. ($J=7\text{ Гц}$), а гемсложноэфирный протон в виде мультиплета при 5,55 м.д. Шестипротонный синглет при 2,26 м.д. — винилметильных групп и однопротонный синглет олефинового протона при 6,18 м.д. (H-3) однозначно указывают на участие в образовании пиразолинового производного двойной связи боковой цепи.

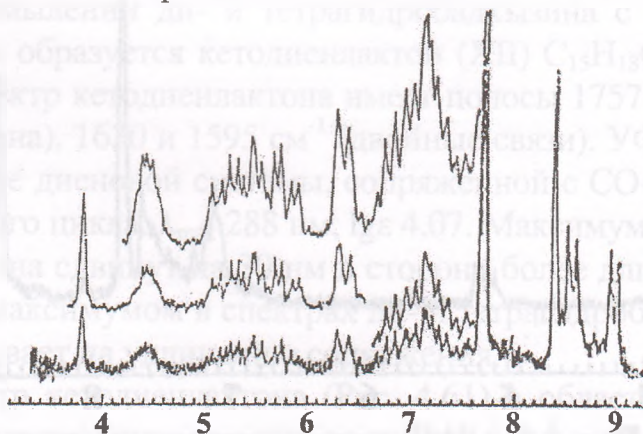
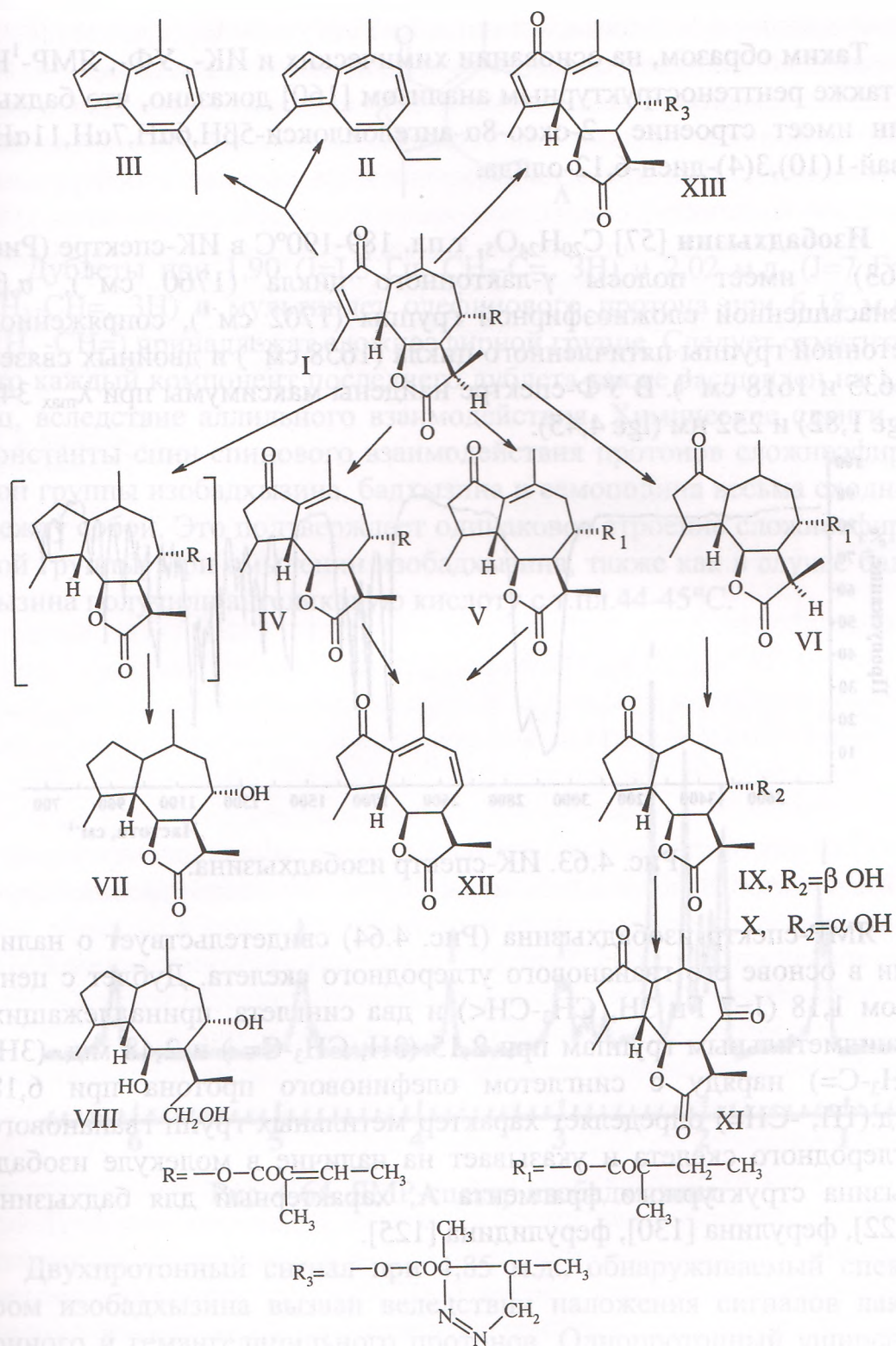


Рис. 4.62. ЯМР-спектр пиразолинового производного.



Таким образом, на основании химических и ИК-, УФ-, ЯМР- ^1H , а также рентгеноструктурным анализом [160] доказано, что бадхызин имеет строение 2-оксо-8 α -ангелоилокси-5 β H,6 α H,7 α H,11 α H-гвай-1(10),3(4)-диен-6,12-олида.

Изобадхызин [57] $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_5$, т.пл. 189-190°C в ИК-спектре (Рис. 4.63) имеет полосы γ -лактонного цикла (1760 см^{-1}), α,β -ненасыщенной сложноэфирной группы (1702 см^{-1}), сопряженной кетонной группы пятичленного цикла (1658 см^{-1}) и двойных связей (1635 и 1618 см^{-1}). В УФ-спектре найдены максимумы при λ_{max} 340 ($\lg \epsilon$ 1,82) и 252 нм ($\lg \epsilon$ 4,45).

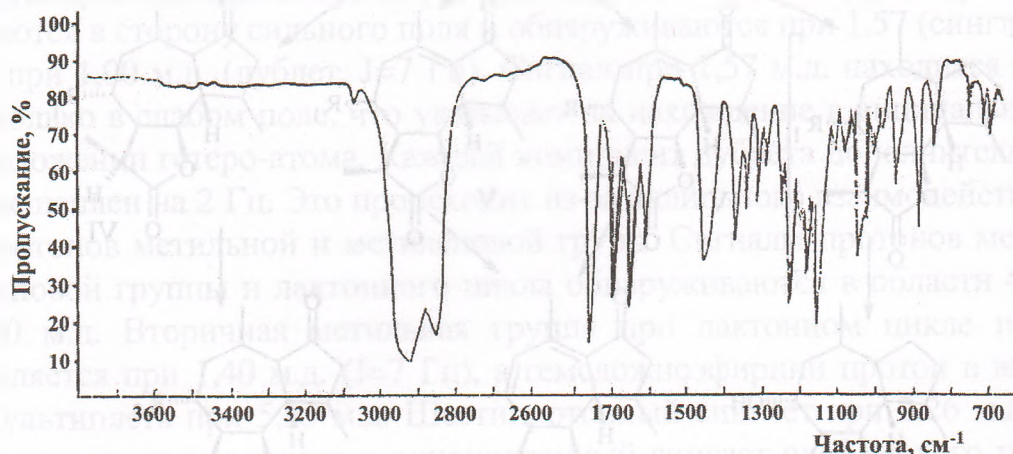
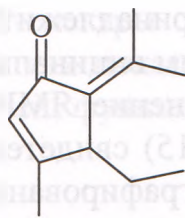


Рис. 4.63. ИК-спектр изобадхызина.

ЯМР-спектр изобадхызина (Рис. 4.64) свидетельствует о наличии в основе его гвайанового углеродного скелета. Дублет с центром 1,18 ($J=7$ Гц 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}<$) и два синглета, принадлежащих винилметильным группам при 2,15 (3H, $\text{CH}_3\text{-C=}$) и 2,48 м.д. (3H, $\text{CH}_3\text{-C=}$) наряду с синглетом олефинового протона при 6,18 м.д. (1H, -CH=) определяет характер метильных групп гвайанового углеродного скелета и указывает на наличие в молекуле изобадхызина структурного фрагмента А, характерный для бадхызина [122], ферулина [130], ферулидина [125].



A

Дублеты при 1,90 ($J=1,5$ Гц, $\text{CH}_3\text{-C=}$, 3H) и 2,02 м.д. ($J=7$ Гц, $\text{CH}_3\text{-CH=}$, 3H) и мультиплет олефинового протона при 6,18 м.д. (1H, -CH=) принадлежат сложноэфирной группе. Следует отметить, что каждый компонент последнего дублета также расщеплен на 1,5 Гц, вследствие аллильного взаимодействия. Химические сдвиги и константы спин-спинового взаимодействия протонов сложноэфирной группы изобадхизина, бадхизина и семоподина весьма сходны между собой. Это подтверждает одинаковое строение сложноэфирной группы. При омылении изобадхизина, также как в случае бадхизина получили ангеликовую кислоту с т.пл. 44-45°C.

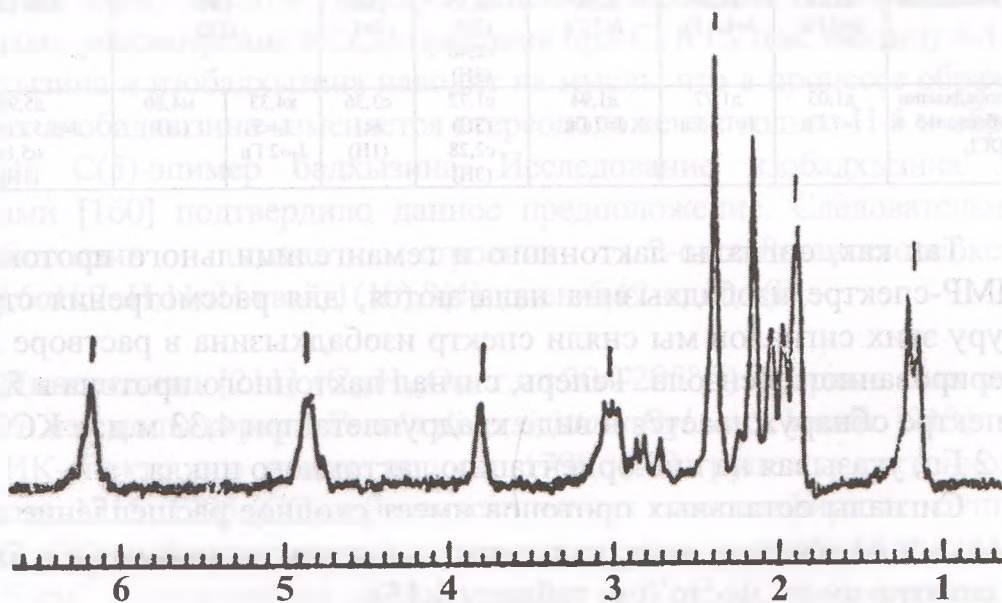


Рис. 4.64. ЯМР-спектр изобадхизина.

Двухпротонный сигнал при 4,85 м.д., обнаруживаемый спектром изобадхизина вызван веледствии наложения сигналов лактонного и гемангелицильного протонов. Однопротонный уширен-

ный синглет при 3,8 м.д. принадлежит ангулярному протону (Н-5), взаимодействующий с одним вицинальным протоном (Н-6).

Непосредственное сравнение ЯМР-спектров бадхызина и изобадхызина (см. таблицу 4.15) свидетельствует о том, что они стереоизомеры. При хроматографировании на колонке с нейтральной окисью алюминия, смолы, полученной известным способом [104, 212] выделить изобадхызии не удалось. Следовательно, изобадхызин не что иное, как продукт изомеризации бадхызина.

Как видно из данных приведенных в таблице сравниваемые соединения, может отличаться друг от друга стереоположением лактонного цикла.

Таблица 4.15

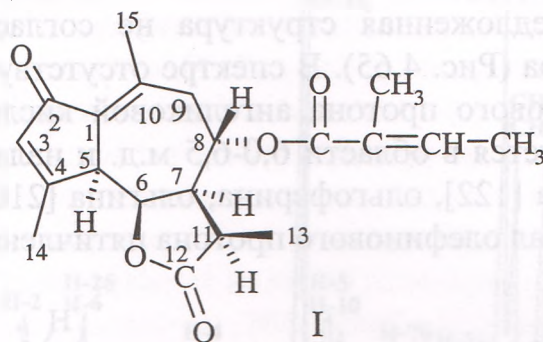
Вещество	CH ₃ при C ₁₁	CH ₃ -C=	CH ₃ -C=	CH ₃ -C= при C ₁₀ и C ₄	H-5	H-6	H-8	Олефиновый протон при C ₃ и сложноэфирной группы
		сложноэфирной группы						
Бадхызин	д1,38 J=7 Гц	д1,95 J=1,5 Гц	д2,05 J=7 Гц	с2,3 (6H)	д3,7 J=10 Гц	к4,55 J ₁ =10 J ₂ =7,5 Гц	сг5,55 J ₁ =10 J ₂ =10 J ₃ =4 Гц	6,18 (2H)
Изобадхызин	д1,18 J=7 Гц	д1,90 J=1,5 Гц	д2,02 J=7 Гц	с2,15 (3H) с2,48 (3H)	с3,8 J<1	4,85 (2H)		6,18 (2H)
Изобадхызин в бензол+5 к CDCl ₃	д1,03 J=7 Гц	д1,77 J=1,5 Гц	д1,94 J=7 Гц	с1,72 (3H) с2,28 (3H)	с3,36 J<1 (1H)	к4,33 J ₁ =5 J ₂ =2 Гц	м4,80 (1H)	д5,99; J=1,5 Гц (1H) м5,88 (1H)

Так как, сигналы лактонного и гемангелицильного протонов в ЯМР-спектре изобадхызина налагаются, для рассмотрения структуру этих сигналов мы сняли спектр изобадхызина в растворе дейтерированного бензола. Теперь, сигнал лактонного протона в ЯМР-спектре обнаруживается в виде квадруплета при 4,33 м.д. с КССВ 5 и 2 Гц, указывая на цис-ориентацию лактонного цикла.

Сигналы остальных протонов имеет сходное расщепление с таковыми бадхызина, хотя диамагнитный сдвиг отдельных сигналов в спектре имеет место (см. таблицу 4.15).

Исходя из вышеизложенных данных, мы сочли возможным получение изобадхызина путем обработки бадхызина содой. Действительно, кратковременная обработка бадхызина содой приводит к образованию вещества состава C₂₀H₂₄O₅, т.пл. 189-190°C, которое не дает депрессии температуры плавления в смешенной пробе с

изобадхызином. ИК- и ЯМР-спектры сравниваемых веществ тоже были одинаковыми, причем как показывает ЯМР-спектр, изменения в положении заместителей, функциональных групп и двойных связей не происходило.



Обработка сесквитерпеновых лактонов щелочами часто приводит к изомерным соединениям по лактонному циклу (и релактонизированным продуктам) [2]. Поэтому можно было предположить, что это явление имеет место и при превращении бадхызина в изобадхызин. Однако, рассмотрение КССВ протонов при C_5 и C_6 (см. таблицу 4.15) бадхызина и изобадхызина наводит на мысль, что в процессе образования изобадхызина изменяется стереоположение только $H-5$ и образуется $C(5)$ -эпимер бадхызина. Исследование изобадхызина Х-лучами [160] подтвердило данное предположение. Следовательно, изобадхызин имеет строение 2-оксо-8 α -ангелолиокси-5 α H,6 α H,7 α H,11 α H-гвай-1(10),3(4)-диен-6,12-олида (I).

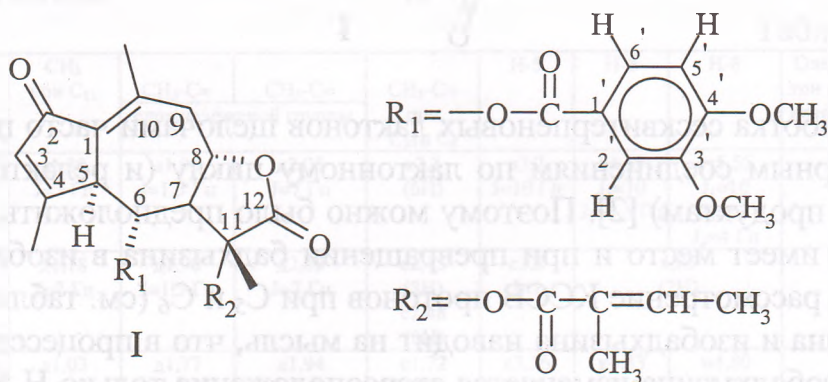
Диверсолид [211] ($C_{29}H_{32}O_9$, т.пл. 204-205°C) впервые был выделен из смолы корней *Ferula diversivittata* Rgl. et Schmalh. [213].

ИК-спектр его имеет полосы 1790 (СО-группа γ -лактонного цикла), 1715, 1705 (СО- α,β -ненасыщенных сложноэфирных групп), 1697 (СО- α,β -ненасыщенного цикlopentanона), 1645, 1625, 1610, 1515 cm^{-1} (сопряженные двойные связи и $-C=C-$ 1,3,4-замещенного бензольного цикла).

Путем омыления 5%-ным водным раствором щелочи авторы работы [213] установили, что диверсолид в молекуле содержит две сложноэфирные группы, состоящие из остатков 3,4-диметоксибензойной и ангеликовой кислот.

На основании химических превращений и спектральных (ИК-, УФ- и ЯМР ^1H) данных диверсолиду было предложено строение 2-оксо-6-(3',4')-диметоксибензоилокси-11-ангелоилокси-гвай-3,10-диенил-7,8-олида (I).

Однако предложенная структура не согласуется с данными ЯМР ^1H -спектра (Рис. 4.65). В спектре отсутствует мультиплетный сигнал олефинового протона ангеликовой кислоты. Обычно этот сигнал проявляется в области 6,0-6,5 м.д. и налагается как в спектрах бадхызина [122], ольгоферина, ольгина [210] и таласинов А и В [214] на сигнал олефинового протона пятичленного цикла (H-3).



Найденный в спектре однопротонный синглет при 6,18 м.д. принадлежит олефиновому протону при C-3. Синглет олефинового протона остатка алифатической кислоты налагается на мультиплет геминального протона к сложноэфирной группе и обнаруживается при 5,67 м.д. Синглетный характер сигнала олефинового протона вместе с синглетами винилметильных групп при 1,92 и 2,12 м.д. (3H каждый) свидетельствуют о том, что один из ацильных остатков молекулы диверсолида является остатком 2,2-диметилакриловой кислоты, т.е. сенеционовой кислотой. Вторым ацилом в диверсолиде является остаток 3,4-диметоксибензойной кислоты. На это указывают, с одной стороны, образование при омылении диверсолида 3,4-диметоксибензойной кислоты, с другой стороны, наличие в ЯМР-спектре двух синглетов метоксильных групп (при 3,92 и 3,88 м.д. по 3H каждый) и сигналов принадлежащих протонам 1,3,4-замещенного бензольного кольца: квадруплет

при 7,67 м.д. ($J_1=2,5$, $J_2=8,5$ Гц, Н-6') и дублеты 7,52 ($J=2,5$ Гц, Н-2') и 6,85 м.д. ($J=8,5$ Гц, Н-5').

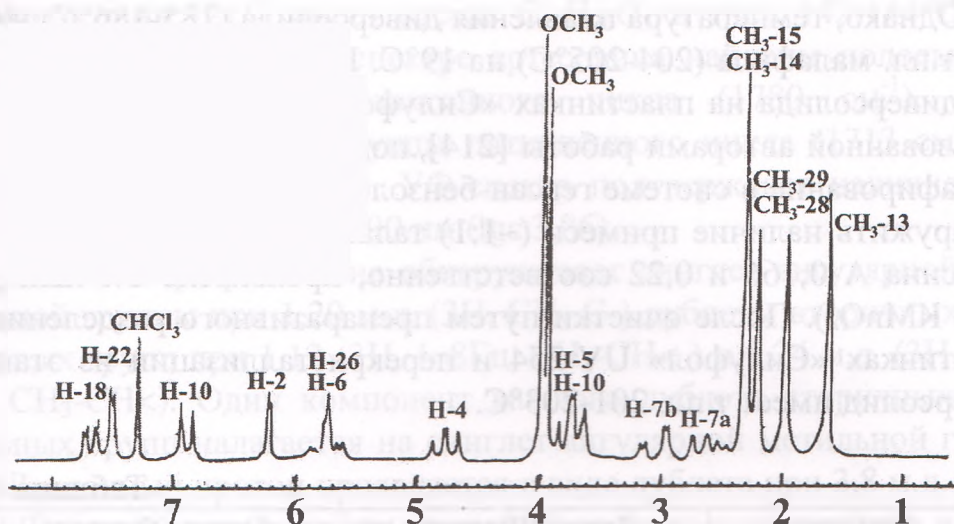


Рис. 4.65. ЯМР ^1H -спектр диверсолида.

Положение лактонного цикла также не согласуется с характером расщепления сигнала лактонного протона. Последний в спектре проявляется в виде квадруплета при 4,72 м.д. ($J_1=10$, $J_2=11$ Гц), что указывает на взаимодействие только с двумя вицинальными протонами, а не с тремя протонами. Следовательно, лактонное кольцо находится при $\text{C}_6\text{-C}_7$ гваянового углеродного скелета.

Относительное положение сложноэфирных групп в молекуле диверсолида было доказано [213], что одна из них, а именно остаток алифатической кислоты, находится при C-11 . Установление положения лактонного цикла при $\text{C}_6\text{-C}_7$, а также мультиплетность сигнала гемсложноэфирной группы, указывающего на взаимодействие как минимум с тремя вицинальными протонами, позволяет приписать остатку 3,4-диметоксибензойной кислоты положение C_8 .

Таким образом, диверсолиду соответствует строение 2-оксо-8 α -(3',4')-диметоксибензоилокси-11 α -сенециоилокси-5 β Н,6 α Н,7 α Н, 11 α Н-гвай-1(10),3(4)-диен-6,12-олида (II).

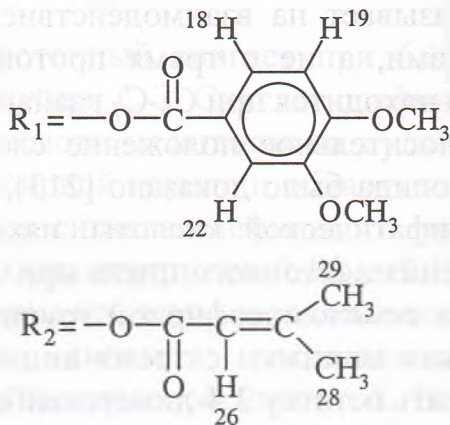
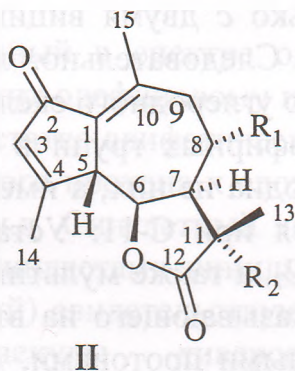
Исправленная структура диверсолида напоминает структуру сесквитерпенового лактона малафила, выделенного из корней *Ferula malacophylla* [214]. ЯМР-спектры сравниваемых лактонов совпада-

ют в деталях.

Данные ИК- и УФ-спектров (см. таблицу 4.16) также одинаковы. Однако, температура плавления диверсолида (185-186°C) ниже, чем т.пл. малафила (204-205°C) на 19°C. Проверка индивидуальности диверсолида на пластинках «Силуфол» UV-254 в системе, использованной авторами работы [214], показала одно пятно. Хроматографирование в системе гексан-бензол-метанол (5:4:1) позволило обнаружить наличие примеси (~1:1) таласина А (R_f диверсолида и таласина А 0,166 и 0,22 соответственно, проявитель 1%-ный раствор $KMnO_4$). После очистки путем препаративного разделения на пластинках «Силуфол» UV-254 и перекристаллизации из этанола диверсолид имеет т.пл. 201-203°C.

Таблица 4.16

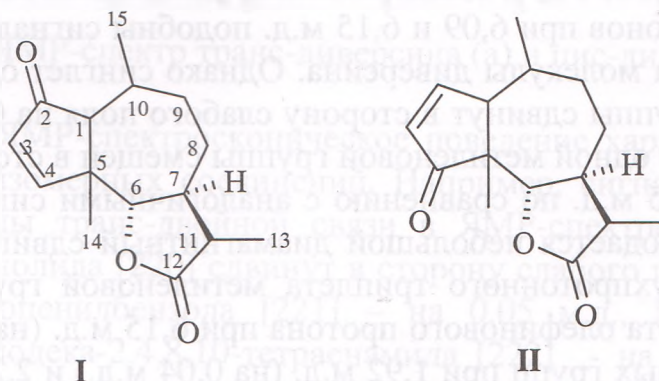
Соединение	Данные ИК-спектра, см ⁻¹	Данные УФ-спектра, λ_{max} , нм (lgε)
Диверсолид	1790, 1715, 1705, 1697, 1645, 1625, 1610, 1515	223 (4,60); 258 (4,48); 300 (3,89)
Малафил	1795, 1720, 1710, 1692, 1640, 1620, 1615, 1505	221 (4,61); 260 (4,46); 292 (3,95)



Артесовин [215] имеет состав $C_{15}H_{20}O_3$ и т.пл. $142-144^{\circ}C$ (из водного этанола). В ИК-спектре артесовина найдены полосы поглощения СО-группа γ -лактонного цикла (1780 см^{-1}), СО-сопряженной кетонной группы пятичленного цикла (1713 см^{-1}) и двойной связи (1670 см^{-1}). УФ-спектр подтверждает наличие сопряженной системы: $\lambda_{\text{max}} 290\text{ нм}$ ($\lg \epsilon 3,86$).

ЯМР-спектр артесовина обнаруживает синглет ангулярной метильной группы при 1,20 м.д. ($3H$, CH_3-C-) дублеты вторичных метильных групп при 1,12 ($3H$, $J=8\text{ Гц}$, $CH_3-CH<$) и 1,24 м.д. ($3H$, $J=6\text{ Гц}$, $CH_3-CH<$). Один компонент каждого дублета вторичных метильных групп налагается на синглет ангулярной метильной группы. Лактонный протон проявляется в виде дублета при 3,8 м.д. ($1H$, $J=11\text{ Гц}$), что указывает на взаимодействие только с одним вицинальным протоном (H-7).

Проанализировав результаты ИК-, УФ- и ЯМР-спектров можно заключить, что в основе артесовина лежит псевдогвайановый (амброзановый) углеродный скелет. Следовательно, ему соответствует строение I или II. Однако однопротонные дублеты при 6,03 ($J=6\text{ Гц}$) и 7,65 ($J=6\text{ Гц}$) принадлежащие двум олефиновым протонам (H-4 и H-3, соответственно), двойной связи, сопряженной с кетонной группой, подобны сигналам олефиновых протонов ангидродегидрофлексуозина и ангидродегидродигидропулхелина [216], что позволяет приписать артесовину строение 2-оксо-псевдогвай-3(4)-ен-6,12-олида (I).



Если бы артесовину соответствовало строение II, сигналы олефиновых протонов должны были бы иметь иное расщепление, аналогичное сигналам олефиновых протонов ангидротетрагидроарнифолина [2], балдуилина [65], турберилина [217] и др. [218].

ФЕНОЛПРОИЗВОДНЫЕ

Транс-диверсин [219] кристаллическое вещество состава $C_{19}H_{20}O_4$ и т.пл. 96-98°C. В ИК-спектре вещества в области характеристических частот отмечаются полосы поглощения 1730 и 1715 $см^{-1}$ (СО-группа δ -лактона и сопряженного кетона), 1680, 1630 и 1520 $см^{-1}$ (двойные связи). Непосредственное сравнение ИК-спектров диверсина и исследуемого кумарина показало различия, свойственные для стереоизомерных соединений. Смешанная проба сравниваемых образцов дает депрессию температуры плавления (плавится при 85-87°C).

В ЯМР-спектре (Рис. 4.66а) вещества имеются сигналы, характерные для 7-замещенного кумаринового ядра: дублеты при 7,64 ($J=10$ Гц, Н-4), 6,24 ($J=10$ Гц, Н-3), 7,38 ($J=8,5$ Гц, Н-5), квадруплет при 6,86 м.д. ($J_1=8,5$; $J_2=2$ Гц, Н-6).

Сигнал Н-8, аллильно взаимодействующий с Н-6, налагается на один компонент дублета Н-6 и поэтому проявляется в виде уширенного синглета при 6,80 м.д. В ЯМР-спектре трехпротонные синглеты винилметильных групп при 1,92; 2,20; 2,26 м.д., двухпротонные триплетные сигналы метиленовых групп при 2,57 ($J=7$ Гц) и 4,21 м.д. ($J=7$ Гц) и однопротонные уширенные синглеты олефиновых протонов при 6,09 и 6,15 м.д. подобны сигналам монотерпеновой части молекулы диверсина. Однако синглет одной винилметильной группы сдвинут в сторону слабого поля на 0,20 м.д., тогда как триплет одной метиленовой группы смещен в сторону сильного поля на 0,55 м.д. по сравнению с аналогичными сигналами диверсина. Наблюдается небольшой диамагнитный сдвиг (на 0,07 м.д.) второго двухпротонного триплета метиленовой группы при 4,21 м.д., синглета олефинового протона при 6,15 м.д. (на 0,05 м.д.), винилметильных групп при 1,92 м.д. (на 0,04 м.д.) и 2,20 м.д. (на 0,04 м.д.) (таблица 4.17).

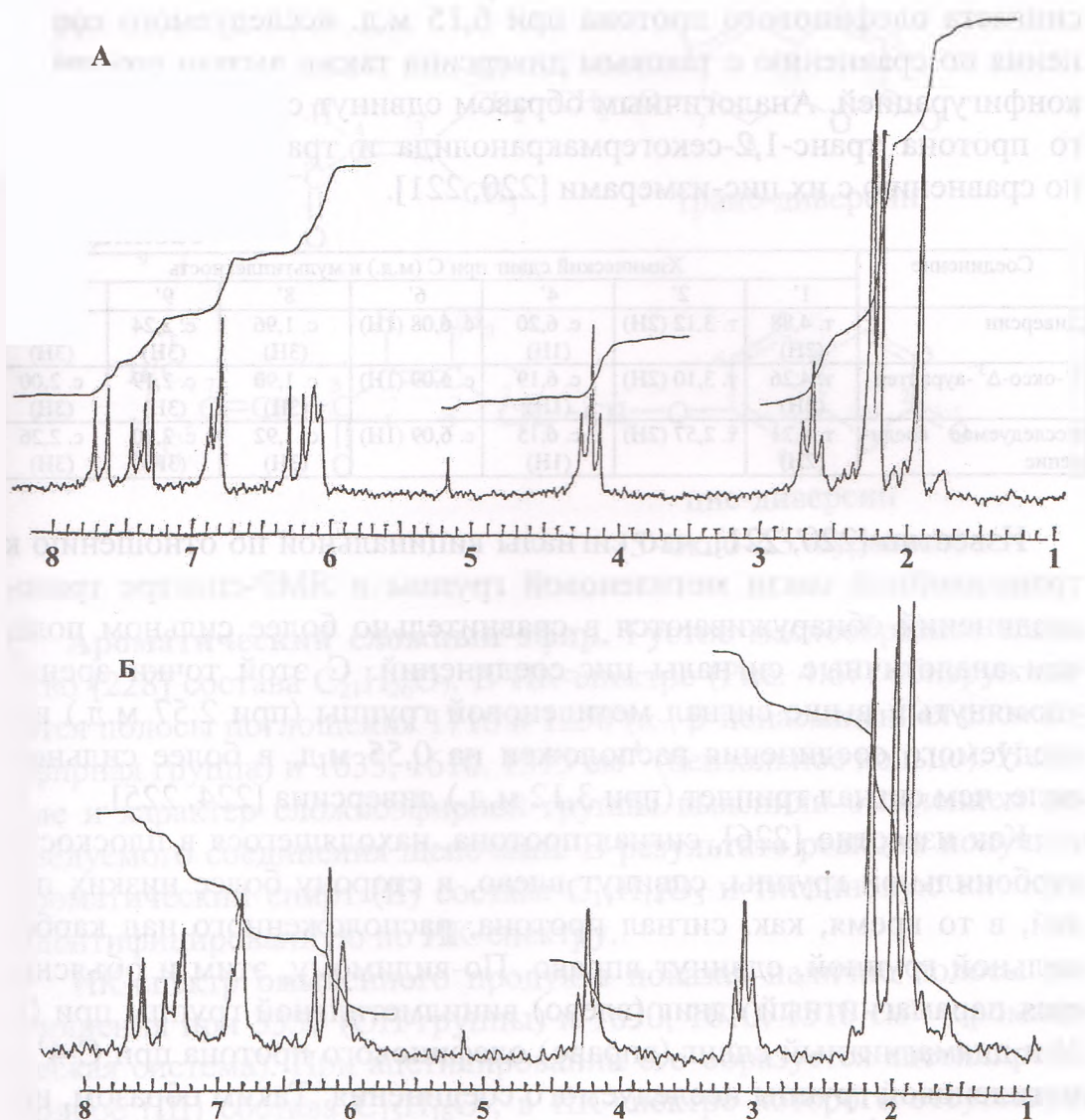


Рис. 4.66. ЯМР-спектр транс-диверсина (а) и цис-диверсина (б).

Подобное ЯМР-спектроскопическое поведение характерно для цис- и транс-изомерных соединений. Например, сигнал винилметильной группы транс-двойной связи в ЯМР-спектре транс-1,2-секо-гермакранолида [220] сдвинут в сторону слабого поля на 0,18 м.д., транс-пропенилбензола [221] – на 0,05 м.д., N-изобутил-2E,4E,8Z,10E-додека-2,4,8,10-тетраенамида [222] – на 0,05 м.д. и транс-виолоксантина – на 0,23 м.д. [223] по сравнению с $\text{CH}_3\text{-C=}$ -группой соответствующих цис-соединений. Диамангнитный сдвиг

синглета олефинового протона при 6,15 м.д. исследуемого соединения по сравнению с таковым диверсина также вызван его транс-конфигурацией. Аналогичным образом сдвинут сигнал олефинового протона транс-1,2-секогермакранолида и транс-виолоксантина по сравнению с их цис-измерами [220, 221].

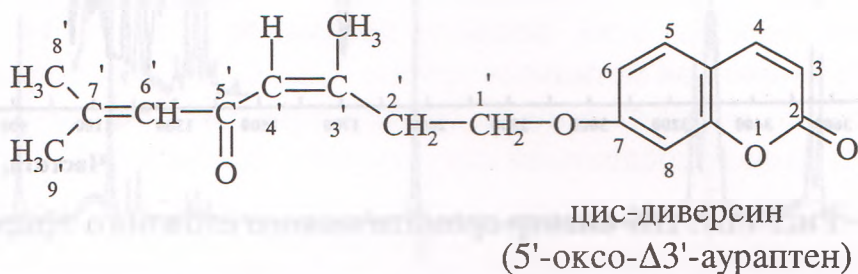
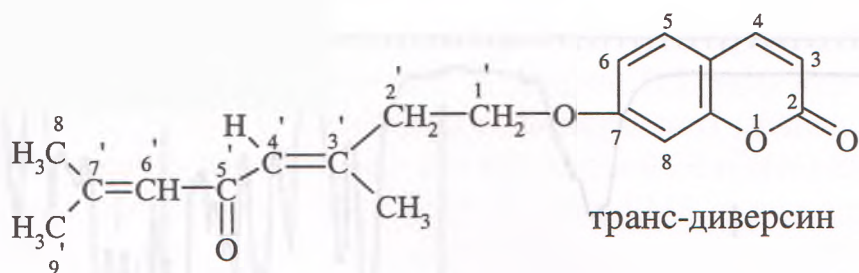
Таблица 4.17

Соединение	Химический сдвиг при С (м.д.) и мультиплетность						
	1'	2'	4'	6'	8'	9'	10'
Диверсин	т. 4,88 (2Н)	т. 3,12 (2Н)	с. 6,20 (1Н)	с. 6,08 (1Н)	с. 1,96 (3Н)	с. 2,24 (3Н)	с. 2,06 (3Н)
5'-оксо- Δ^3 -аураптен	т. 4,26 (2Н)	т. 3,10 (2Н)	с. 6,19 (1Н)	с. 6,09 (1Н)	с. 1,90 (3Н)	с. 2,19 (3Н)	с. 2,00 (3Н)
Исследуемое соединение	т. 4,21 (2Н)	т. 2,57 (2Н)	с. 6,15 (1Н)	с. 6,09 (1Н)	с. 1,92 (3Н)	с. 2,20 (3Н)	с. 2,26 (3Н)

Известно [220, 221], что сигналы вицинальной по отношению к транс-двойной связи метиленовой группы в ЯМР-спектре транс-соединений обнаруживаются в сравнительно более сильном поле, чем аналогичные сигналы цис-соединений. С этой точки зрения упомянутый выше сигнал метиленовой группы (при 2,57 м.д.) исследуемого соединения расположен на 0,55 м.д. в более сильном поле, чем сигнал триплет (при 3,12 м.д.) диверсина [224, 225].

Как известно [226], сигнал протона, находящегося в плоскости карбонильной группы, сдвинут влево, в сторону более низких полей, в то время, как, сигнал протона, расположенного над карбонильной группой, сдвинут вправо. По-видимому, этим и объясняется парамагнитный сдвиг (влево) винилметильной группы при С-3' и диамагнитный сдвиг (вправо) олефинового протона при С-4' и метиленовой группы исследуемого соединения. Таким образом, исследуемое соединение имеет строение 7-(3',7'-диметил-5'-оксо-окта-3'Е,6'-диенил)-оксикумарина (транс-диверсин).

Строение транс-диверсина совпадает со строением 5'-оксо- Δ^3 -аураптена, предложенным Больманом и Гренцом [227] для монотерпенового кумарина, выделенного из *Macraëranthera scanbrella* (Greene) Shinners. Однако сравнение данных ЯМР-спектров 5'-оксо- Δ^3 -аураптена и цис- и транс-диверсина (см. таблицу 4.17) показало, что 5'-оксо- Δ^3 -аураптен и цис-диверсин имеют одинаковое строение. Следовательно, 5'-оксо- Δ^3 -аураптен является цис-диверсином, а не транс-диверсином, как отмечают авторы работы [227].



Ароматический сложный эфир. Густое маслообразное вещество [228] состава $C_{21}H_{26}O_7$. В ИК-спектре (Рис. 4.67) обнаруживаются полосы поглощения 1710 и 1230 (α -, β -ненасыщенная сложноэфирная группа) и 1635, 1610, 1515 cm^{-1} (бензольное кольцо). Наличие и характер сложноэфирной группы выяснили омылением исследуемого соединения щелочами. В результате реакции получили ароматический спирт (II) состава $C_{11}H_{14}O_5$ и тиглиновую кислоту, идентифицированную по ИК-спектру.

ИК-спектр омыленного продукта показал наличие полосы поглощения при 3350 (ОН-группы) и 1630, 1610, 1510 cm^{-1} (ароматическая система). При ацетилировании его образуется ацетилпроизводное (III) состава $C_{15}H_{18}O_7$, в ИК-спектре которого отсутствует полоса ОН-группы. Максимумы при 1740 и 1240 cm^{-1} принадлежат СО-группе сложного эфира. Полосы ароматического кольца остаются без изменения (1635, 1610, 1510 cm^{-1}).

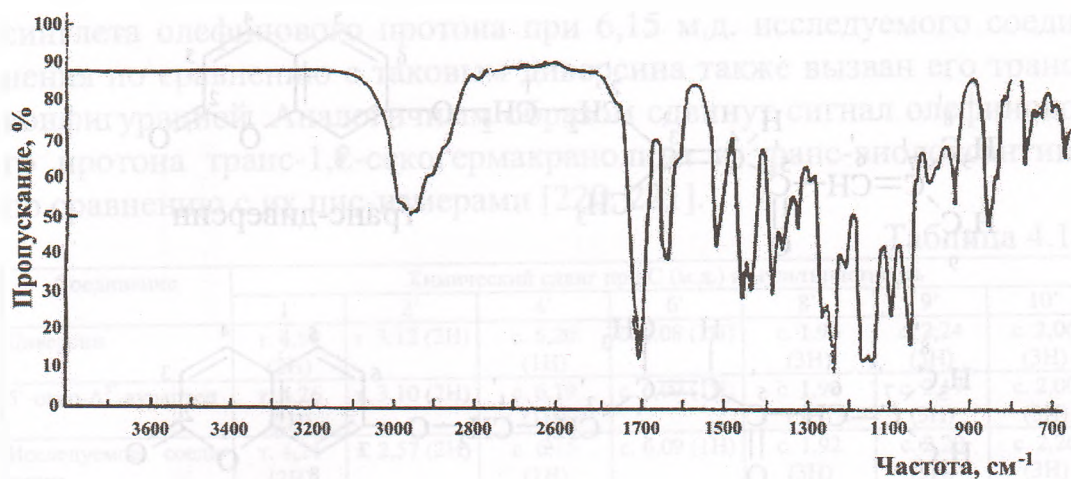


Рис. 4.67. ИК-спектр ароматического сложного эфира.

Важную информацию о строении вещества получили при интерпретации ЯМР-спектров. ЯМР-спектр исследуемого соединения (Рис. 4.68) имеет дублет метильной группы при 1,18 м.д. ($J=6$ Гц, $\text{CH}_3\text{-CH}<$). Винильные метилы сложноэфирной группы обнаруживаются в области 1,90 м.д. Отчетливый синглет при 3,92 м.д. (3H) принадлежит метоксигруппе ароматического кольца. Мультиплетный сигнал с центром при 5,42 (1H) и дублет при 5,87 м.д. ($J=7$ Гц, 1H), по-видимому, относятся к протонам гемсложноэфирных групп. Олефиновый протон тиглиновой кислоты отмечен в виде мультиплета при 6,15 м.д. Площади данного протона и протонов винилметильных групп боковой цепи свидетельствуют о том, что исследуемое вещество, вероятно, содержит две сложноэфирные группы. Правильность выдвинутого предположения подтверждается ЯМР-спектрами омыленного продукта (II) и его диацетилпроизводного (III). Сигналы протонов гемсложноэфирных групп в ЯМР-спектре II (Рис. 4.69) передвигается в сторону сильных полей и находятся в области 3,5 - 4,3 м.д. (см. таблицу 4.18).

Сигналы, обусловленные винилметильными группами и олефинового протона сложноэфирной группы, в спектре II отсутствуют.

Как отмечалось выше, омыление I приводит к получению вещества II и тиглиновой кислоты. Однако значение химического сдвига олефинового протона сложноэфирной группы вещества I (6,15 м.д.) дает основание заключить, что оно является диангелат-II.

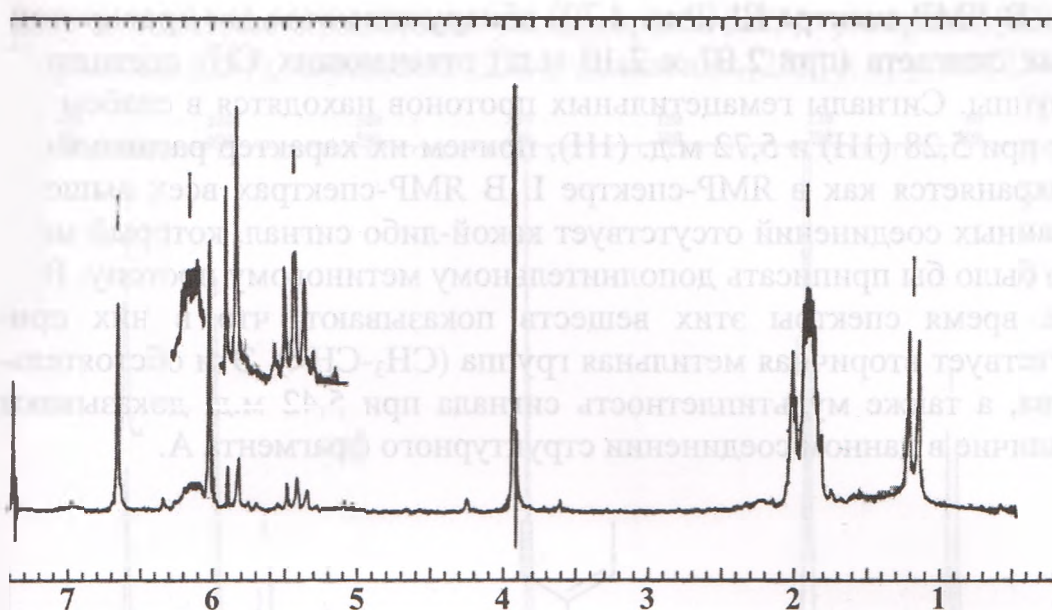


Рис. 4.68. ЯМР-спектр ароматического сложного эфира.

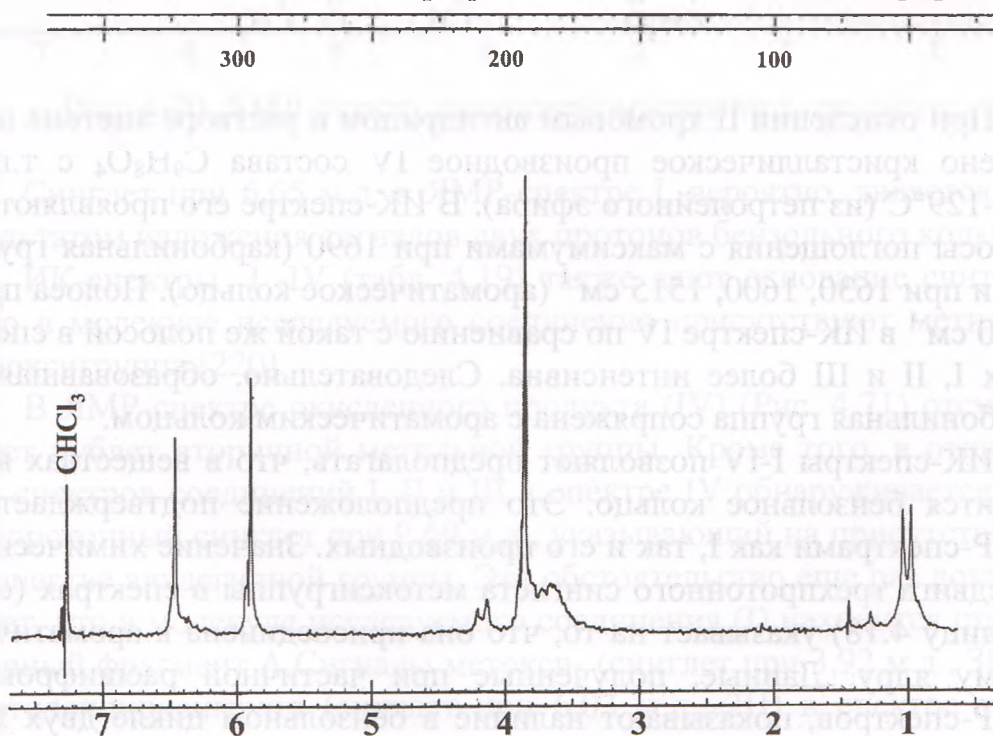
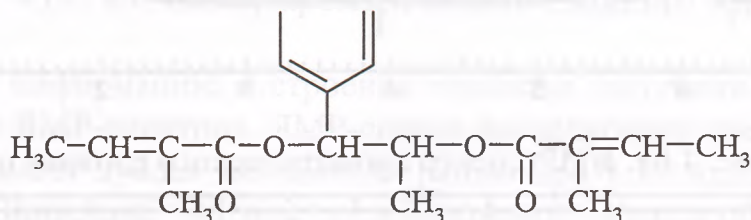


Рис. 4.69. ЯМР-спектр омыленного продукта.

В ЯМР-спектре III (Рис. 4.70) обнаруживаются два трехпротонных синглета (при 2,07 и 2,10 м.д.) отвечающих CH_3 ацетильной группы. Сигналы гемацетильных протонов находятся в слабом поле при 5,28 (1H) и 5,72 м.д. (1H), причем их характер расщепления сохраняется как в ЯМР-спектре I. В ЯМР-спектрах всех вышеназванных соединений отсутствует какой-либо сигнал, который можно было бы приписать дополнительному метиновому протону. В то же время спектры этих веществ показывают, что в них присутствует вторичная метильная группа ($\text{CH}_3\text{-CH}<$). Эти обстоятельства, а также мультиплетность сигнала при 5,42 м.д. доказывают наличие в данном соединении структурного фрагмента А.



При окислении II хромовым ангидридом в растворе ацетона получено кристаллическое производное IV состава $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4$ с т.пл. 128-129°C (из петролейного эфира). В ИК-спектре его проявляются полосы поглощения с максимумами при 1690 (карбонильная группа) и при 1630, 1600, 1515 см^{-1} (ароматическое кольцо). Полоса при 1600 см^{-1} в ИК-спектре IV по сравнению с такой же полосой в спектрах I, II и III более интенсивна. Следовательно, образовавшаяся карбонильная группа сопряжена с ароматическим кольцом.

ИК-спектры I-IV позволяют предполагать, что в веществах находится бензольное кольцо. Это предположение подтверждается ЯМР-спектрами как I, так и его производных. Значение химического сдвига трехпротонного синглета метоксигруппы в спектрах (см. таблицу 4.18) указывает на то, что она присоединена к ароматическому ядру. Данные, полученные при частичной расшифровке ЯМР-спектров, показывают наличие в бензольном цикле двух замещающих групп (OCH_3 и боковая цепь). Значение химического сдвига двухпротонного синглета при 6,02 м.д. аналогично значению химического сдвига сигнала метилendioксигруппы, найден-

ному в спектрах алкалоидов унгминорина [229], унгерина [230], талфлавина [231], коридина [232], делаваина [233] и других [234].

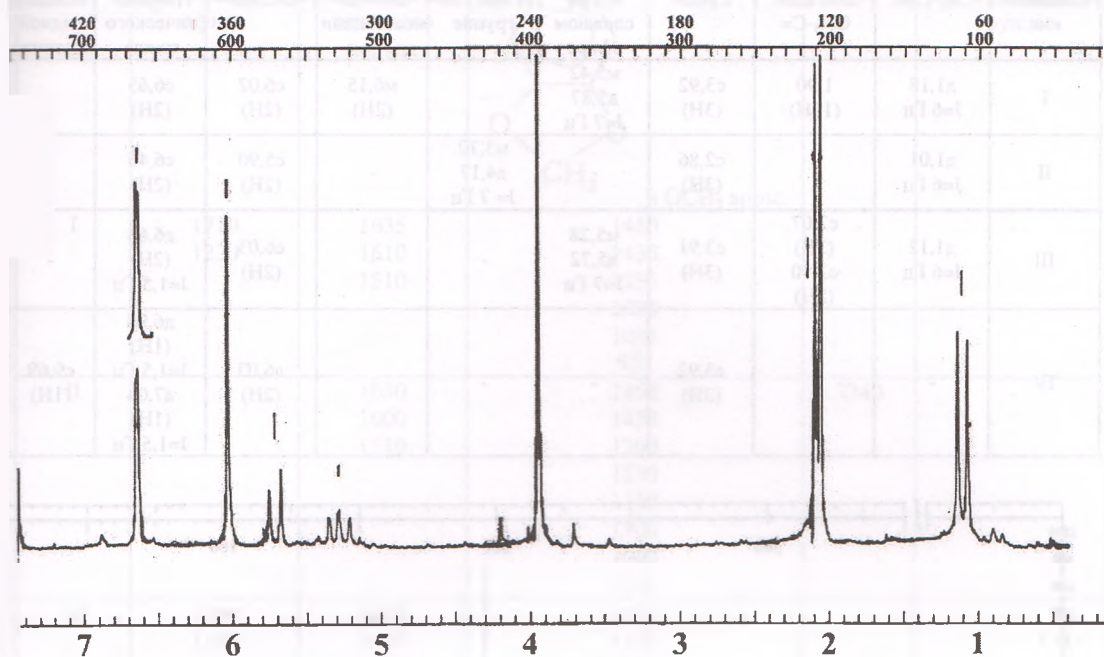


Рис. 4.70. ЯМР-спектр диацетата омыленного продукта.

Синглет при 6,65 м.д. в ЯМР-спектре I, вероятно, является результатом наложения сигналов двух протонов бензольного кольца.

ИК-спектры I -IV (табл. 4.19) также дают основание считать, что в молекуле исследуемого соединения присутствуют метилendioксигруппа [220].

В ЯМР-спектре окисленного продукта (IV) (Рис. 4.71) отсутствует дублет вторичной метильной группы. Кроме того, в отличие от спектров соединений I, II и III в спектре IV обнаруживается однопротонный синглет при 9,69 м.д., указывающий на присутствие в веществе альдегидной группы. Это обстоятельство еще раз доказывает, что в молекуле исследуемого соединения (I) находится структурный фрагмент А. Сигналы метокси- (синглет при 3,92 м.д., 3H) и метилendioксигрупп (синглет при 6,03 м.д., 2H) в спектре тоже имеются.

Таблица 4.18

Соединение	CH ₃ -CH<	CH ₃ -CH=CH ₂ -C=	CH ₃ O-	Н при сложном эфире	Н при OH-группе	-CH= боковой цепи	-OCH ₂ O-	Н ароматического цикла	Н алдегидной группы
I	д1,18 J=6 Гц	1,90 (12H)	с3,92 (3H)	м5,42 д5,87 J=7 Гц	-	м6,15 (2H)	с6,02 (2H)	с6,65 (2H)	-
II	д1,01 J=6 Гц	-	с2,86 (3H)	-	м3,70 д4,17 J= 7 Гц	-	с5,90 (2H)	с6,46 (2H)	-
III	д1,12 J=6 Гц	с2,07 (3H) с2,10 (3H)	с3,91 (3H)	м5,28 д5,72 J=7 Гц	-	-	с6,03 (2H)	д6,64 (2H) J=1,5 Гц	-
IV	-	-	с3,92 (3H)	-	-	-	д6,03 (2H)	д6,96 (1H) J=1,5 Гц д7,04 (1H) J=1,5 Гц	с9,69 (1H)

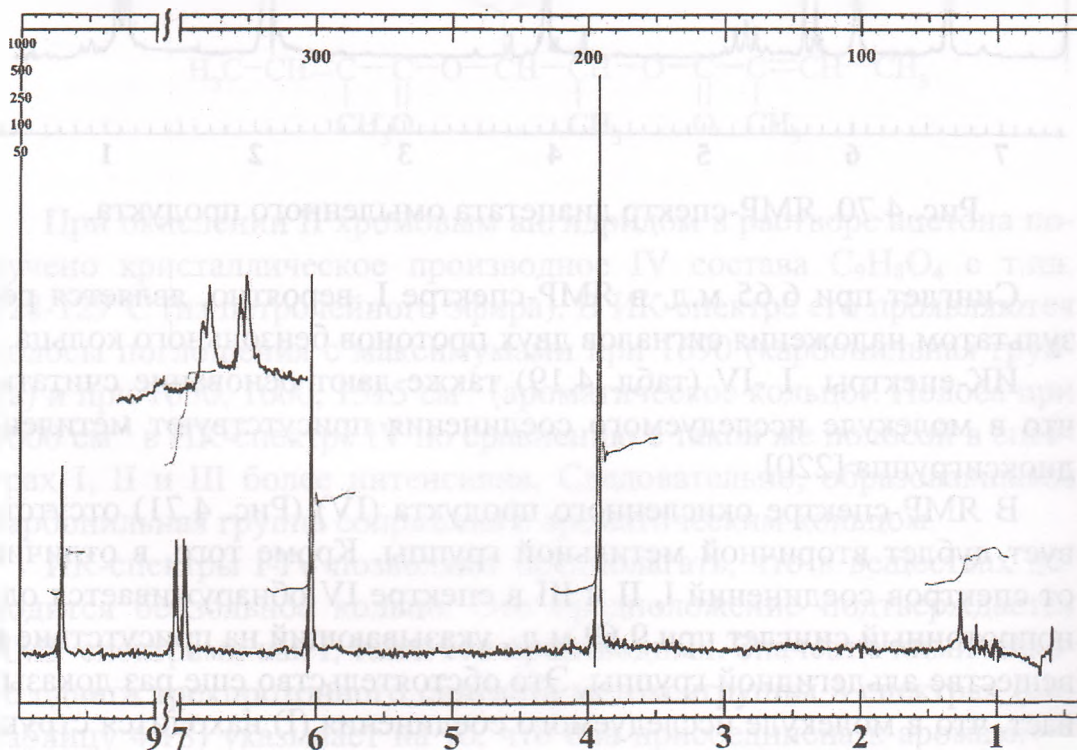
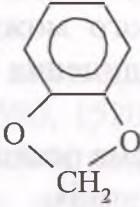


Рис. 4.71. ЯМР-спектр IV (миристицинового альдегида).

Таблица 4.19

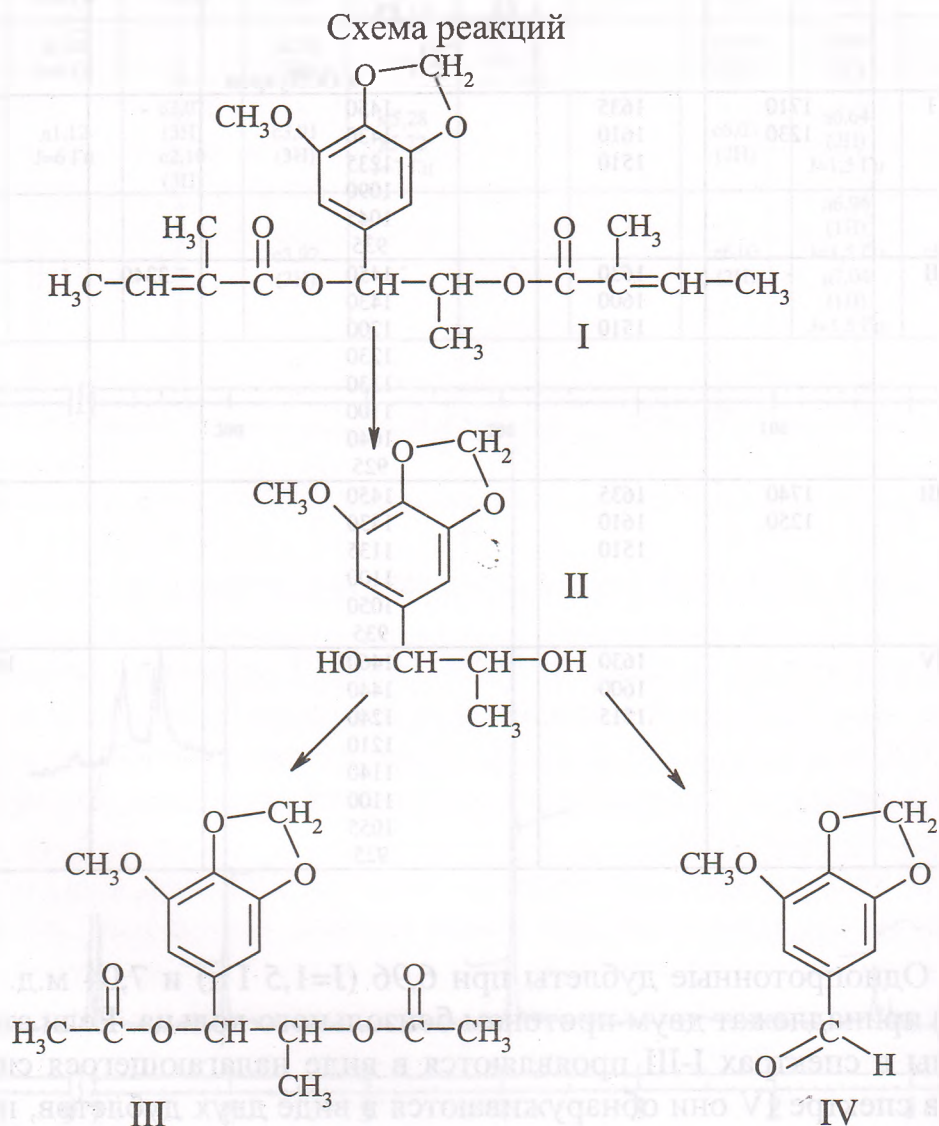
Соединение	Частота, см ⁻¹				
	СО- сложного эфира	Полосы ароматического кольца	 и OCH ₃ аром.	ОН	СО- альдегидной группы
I	1710 1230	1635 1610 1510	1450 1430 1235 1090 1045 935	-	-
II	-	1630 1600 1510	1450 1430 1200 1230 1130 1100 1040 925	3340	-
III	1740 1250	1635 1610 1510	1450 1430 1135 1100 1050 935	-	-
IV	-	1630 1600 1515	1460 1440 1240 1210 1140 1100 1055 925	-	1690

Однопротонные дублеты при 6,96 ($J=1,5$ Гц) и 7,04 м.д. ($J=1,5$ Гц) принадлежат двум протонам бензольного кольца. Если эти протоны в спектрах I-III проявляются в виде налагающегося сигнала, то в спектре IV они обнаруживаются в виде двух дублетов, причем оба сравнительно сдвинуты в сторону слабого поля. Это, вероятно, объясняется тем, что по соседству с указанными протонами находится альдегидная группа.

Результаты сопоставления физико-химических свойств (данные, приведенные выше, ИК- и ЯМР-спектроскопии, состав и т.пл.)

окисленного продукта с таковыми миристицинового альдегида [235] указывают на их идентичность.

На основании приведенного можно прийти к заключению, о том, что рассматриваемое соединение имеет строение (I).



Ферингин [208, 236] выделен в виде густого масла (элементный состав C₂₂H₃₀O₄). При хроматографировании в тонком слое окиси алюминия дает одно пятно с R_f 0,5 (растворитель - хлороформ-этанол в соотношении 99:1, Al₂O₃ акт. III ст.). УФ-спектр показывает наличие максимума при λ_{max} 263 нм (lgε 4,20). В ИК-

спектре вещества отмечены интенсивные полосы 3350 (ОН), 1690 (СО- α , β -ненасыщенного сложного эфира), 1610, 1590, 1520 см^{-1} (C=C ароматического кольца).

Сильная полоса 1285 см^{-1} , имеющая в спектре вещества, наряду с максимумами 1690, 1610, 1590, 1520 см^{-1} , весьма характерна для ароматических сложных эфиров и может служить надежным доказательством принадлежности исследуемого соединения к этой группе природных соединений.

Ацетилирование вещества приводит к получению моноацетилпроизводного (II) состава $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_5$ с R_f 0,31 (растворитель – CHCl_3 +5 кап. $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, Al_2O_3 акт. II ст.), в ИК-спектре которого обнаруживаются полосы 3530 (ОН-группа), 1780 (СО-ацетильной группы), 1710 (СО-сложного эфира), 1615, 1520 см^{-1} (C=C- ароматического кольца). Наличие в ИК-спектре моноацетилпроизводного максимумов 3530 и 1780 см^{-1} указывает на то, что исходное вещество содержит две ОН-группы, причем одна из них является фенольной, а другая - третичной.

В ЯМР-спектре моноацетилпроизводного (Рис. 4.72) проявляется синглет метила ацетильной группы при 2,35 м.д. ($\text{CH}_3\text{-C=O}$). Однако в слабом поле спектра отсутствует сигнал протона гемацетильной группы. В спектре также имеются однопротонный мультиплет при 5,30 и неразрешенный триплет при 5,61 м.д. (1H) принадлежащие Н-6 и олефиновому протону сесквитерпеновой части молекулы соответственно. Протоны ароматического кольца в ЯМР-спектре отмечаются в виде двухпротонных дублетов с центрами 7,19 и 8,03 м.д., $J=9$ Гц, указывая на пара-замещение бензольного кольца. Дублеты метильных групп при 0,96 и 1,05 м.д., $J=7$ Гц, принадлежат изопропильной группе, синглет при 1,20 (3H) - ангулярному метилу, синглет 1,93 (3H) м.д. - винильному метилу.

При омылении исследуемое вещество образует сесквитерпеновый спирт (III) состава $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_2$ с т.пл. 88-89°C и кислоту (IV) состава $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_3$ с т.пл. 211-212,5°C.

Путем сравнения ИК- и ЯМР-спектров и по отсутствию депрессии температуры плавления в пробе смещения с достоверными образцами кислоту идентифицировали с пара-оксибензойной кислотой, а сесквитерпеновый спирт – чимгандиолом.

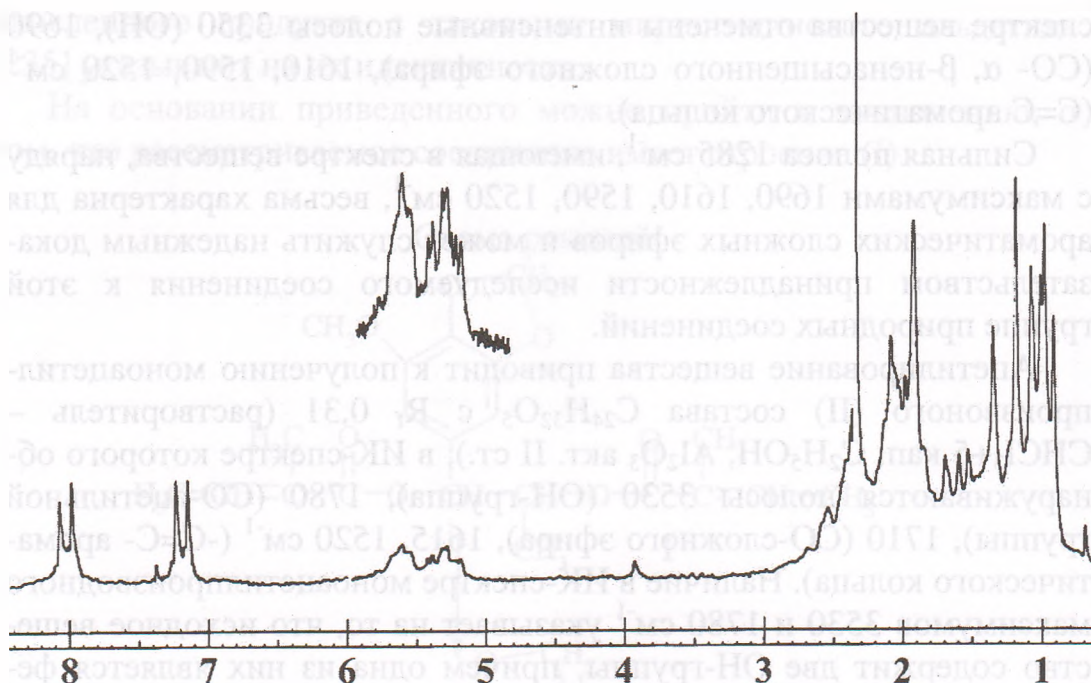


Рис. 4.72. ЯМР-спектр моноацетилферингина.

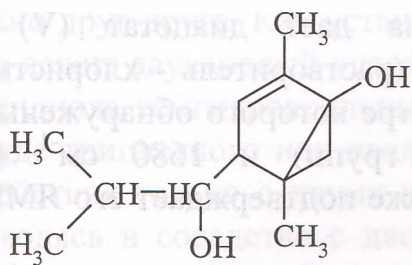
Чимгандиол ($C_{15}H_{26}O_2$, т.пл. 88-89°C) впервые выделен в 1968 г. Н.П.Кирияловым [237].

В области характеристических частот ИК-спектра чимгандиола найдены полосы поглощения изопропильной ($1170, 1380\text{ см}^{-1}$), гидроксильных групп ($3300-3500\text{ см}^{-1}$) и вторично-третичной двойной связи ($1660, 840\text{ см}^{-1}$). На основании химических и физических данных чимгандиолу была предложена структура [3].

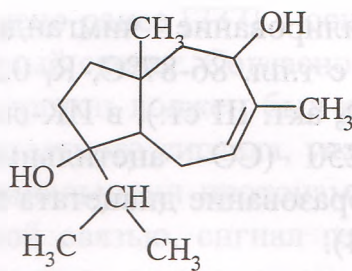
Данное соединение, в 1972 г., было получено А.И.Саидходжаевым и Г.К.Никоновым [238, 239] при омылении ферутина и названо ферутинолом.

Исследуя ИК-, ЯМР- и масс-спектров ферутинола (чимгандиола) авторы работ [208] ему предложили ошибочный состав ($C_{12}H_{20}O_2$) и структуру.

Непосредственное сравнение ИК-спектров чимгандиола и ферутинола показали на их идентичность [236]. Однако, анализируя ЯМР-спектры этих соединений, обнаружили, что они не согласуются ни с одной из предложенных структур.



Ферутинол



Чимгандиол

ЯМР-спектр (Рис. 4.73) чимгандиола обнаруживает сигналы CH_3 -групп изопропила (дублеты при 0,89 и 0,92 м.д., $J=7$ Гц), ангулярной метильной группы (синглет при 0,98 м.д.) и винилного метила (синглет при 1,78 м.д.). Олефиновый протон в ЯМР спектре чимгандиола проявляется в виде неразрешенного мультиплета при 5,38 м.д. (1H). Протон в геминальном положении к ОН-группе также отмечается в виде мультиплета при 3,83 м.д. (1H).

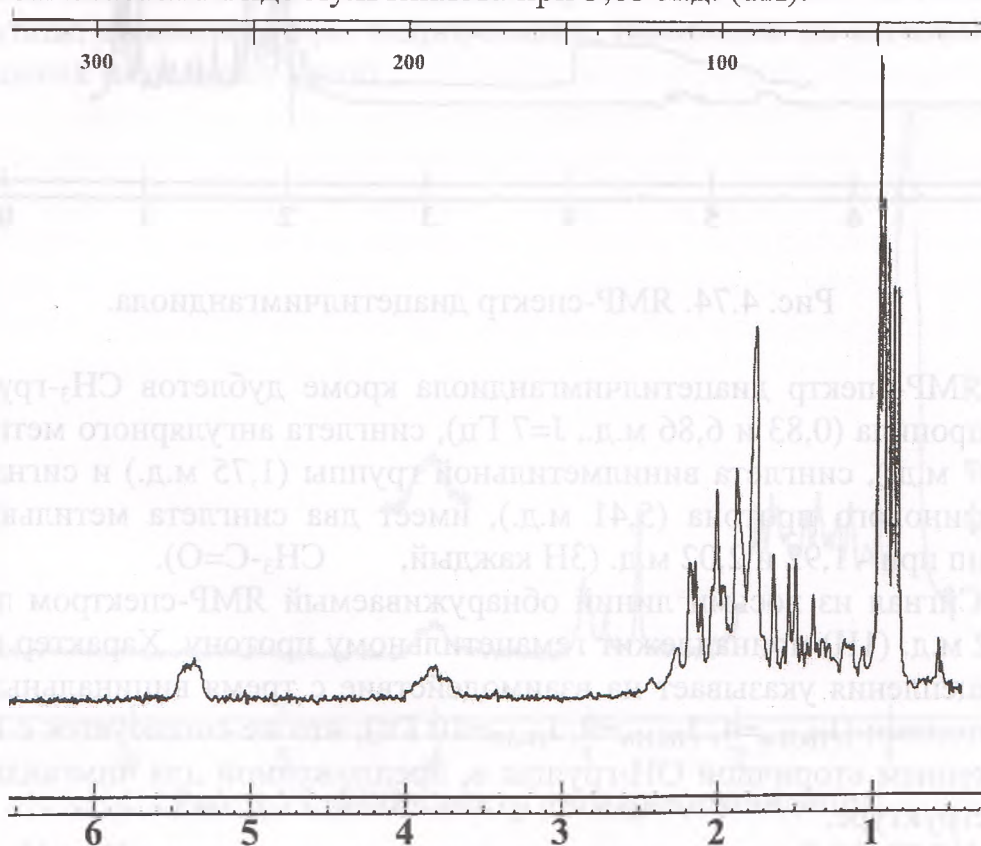


Рис. 4.73. ЯМР-спектр чимгандиола.

Ацетилирование чимгандиола дает диацетат (V) состава $C_{19}H_{30}O_4$ с т.пл. 86-87°C, R_f 0,56 (растворитель - хлористый метилен, Al_2O_3 акт. III ст.), в ИК-спектре которого обнаружены полосы 1730, 1250 (СО- ацетильных групп) и 1680 cm^{-1} (двойная связь). Образование диацетата также подтверждает его ЯМР-спектр (Рис. 4.74).

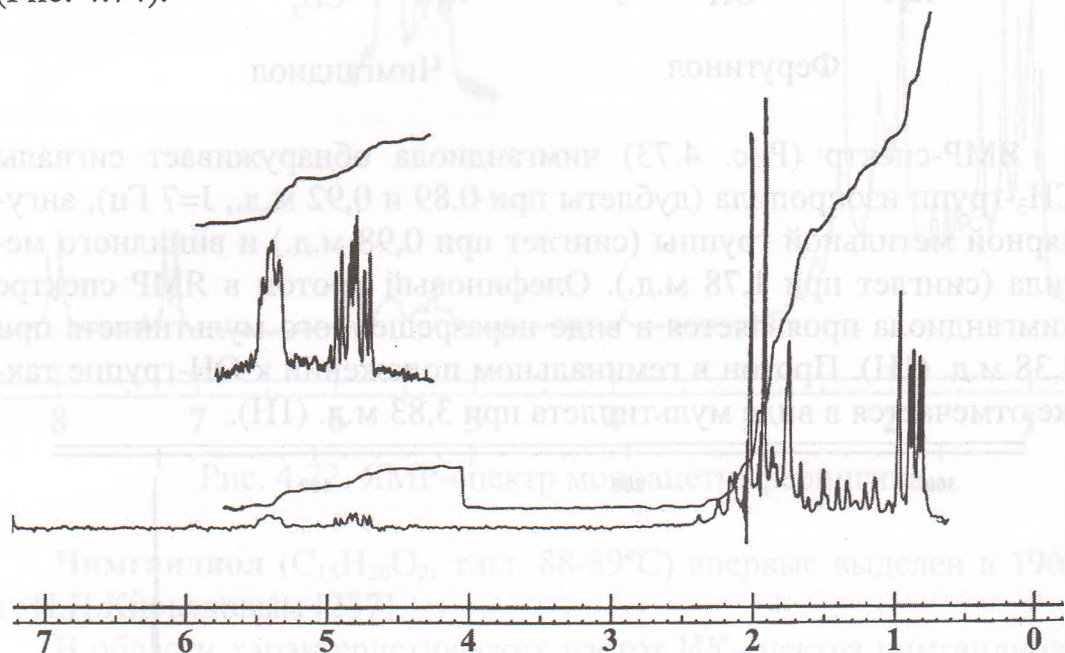


Рис. 4.74. ЯМР-спектр диацетилчимгандиола.

ЯМР-спектр диацетилчимгандиола кроме дублетов CH_3 -групп изопропила (0,83 и 6,86 м.д., $J=7$ Гц), синглета ангулярного метила (0,97 м.д.), синглета винилметильной группы (1,75 м.д.) и сигнала олефинового протона (5,41 м.д.), имеет два синглета метильных групп при - 1,92 и 2,02 м.д. (3Н каждый, $CH_3-C=O$).

Сигнал из восьми линий обнаруживаемый ЯМР-спектром при 4,82 м.д. (1Н) принадлежит гемацетильному протону. Характер его расщепления указывает на взаимодействие с тремя вицинальными протонами ($J_{H_6, H_7b}=4$, $J_{H_6, H_7a}=9$, $J_{H_6, H_5}=10$ Гц), что не согласуется с положением вторичной ОН-группы в, предложенной для чимгандиола структуре.

КССВ 10 Гц свидетельствует о транс-расположении H_5 и H_6 от-

носителем друг друга. Как установлено ранее [237] в основе чимгандиола лежит даукановый углеродный скелет. Согласно структуре чимгандиола гемгидроксильный протон должен был резонировать в виде триплетного или квадруплетного сигнала, указывая на взаимодействия только с двумя вицинальными протонами. Кроме того, находясь в соседстве с двойной связью, сигнал гемгидроксильного протона должен был проявляться сравнительно в слабом поле (приблизительно на 0,5 м.д.). Для того чтобы удовлетворить требования ЯМР-спектров чимгандиола и его диацетилпроизводного трехзамещенная двойная связь должна находиться при C₈-C₉, а вторичная OH-группа - при C₆, или при C₃ с условием нахождения третичной OH-группы у C₅. Для решения этого вопроса был прогидрирован чимгандиол. При этом получен дигидрочимгандиол (VI) состава C₁₅H₂₈O₂, т.пл. 92-93°C. В ЯМР-спектре (Рис. 4.75) дигидропроизводного отсутствуют сигналы олефинового протона и винилметильной группы. Новый дублет вторичной метильной группы, возникший при гидрировании, налагается на сигналы остальных метильных групп.

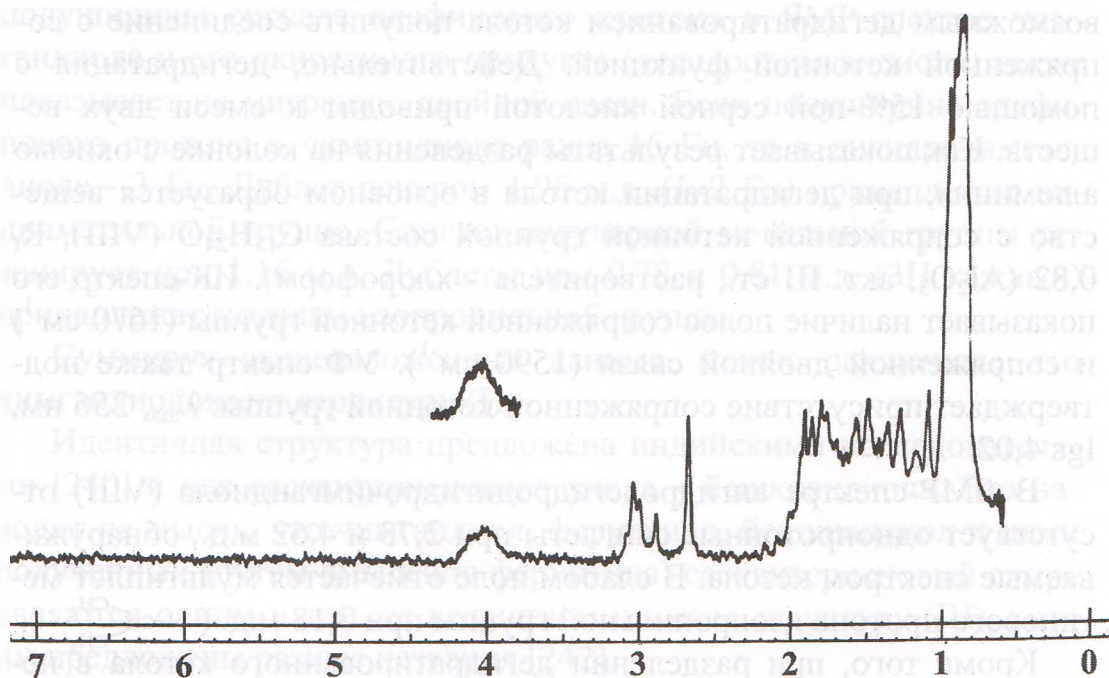


Рис. 4.75. ЯМР-спектр дигидрочимгандиола.

ЯМР-спектр дигидрочимгандиола, помимо мультиплета гемгидроксильного протона (при 4,02 м.д.), сигналов протонов ОН-групп (при 2,68 и 3,04 м.д.) обнаруживает однопротонный дублет при 2,94 м.д. ($J=10$ Гц), принадлежащий ангулярному протону (Н-5).

Окислением дигидрочимгандиола хромовым ангидридом получен кетол (VII) состава $C_{15}H_{26}O_2$, R_f 0,74 (Al_2O_3 акт. III ст., растворитель - хлороформ). ИК-спектр его, в области характеристических частот имеет интенсивные максимумы при 3450 (ОН-группа) и 1688 см^{-1} (СО-кетона семичленного цикла). Значение полосы кетона свидетельствует о нахождении вторичной ОН-группы при C_6 , а не у C_3 . Следовательно третичная ОН-группа может находиться у $C-4$. В ЯМР-спектре кетола отсутствует мультиплет гемгидроксильного протона (Н-6), имеющийся в спектре чимгандиола и его дигидропроизводного. Обнаруживаемый в слабом поле синглет при 4,62 м.д. принадлежит протону третичной ОН-группы, а синглет при 2,73 м.д. ангулярному протону (Н-5).

Учитывая, что вторичная ОН-группа находится при $C-6$, сочли возможным дегидратированием кетола получить соединение с сопряженной кетонной функцией. Действительно, дегидратация с помощью 15%-ной серной кислотой приводит к смеси двух веществ. Как показывает результаты разделения на колонке с окисью алюминия, при дегидратации кетола в основном образуется вещество с сопряженной кетонной группой состава $C_{15}H_{24}O$ (VIII), R_f 0,82 (Al_2O_3 , акт. III ст., растворитель - хлороформ). ИК-спектр его показывает наличие полос сопряженной кетонной группы (1670 см^{-1}) и сопряженной двойной связи (1590 см^{-1}). УФ-спектр также подтверждает присутствие сопряженной кетонной группы: λ_{max} 256 нм, $lg\epsilon$ 4,02.

В ЯМР-спектре ангидродегидродигидрочимгандиола (VIII) отсутствуют однопротонные синглеты при 2,73 и 4,62 м.д., обнаруживаемые спектром кетола. В слабом поле отмечается мультиплет метинового протона изопропильной группы при 3,18 м.д. ($-CH\begin{smallmatrix} CH_3 \\ CH_3 \end{smallmatrix}$).

Кроме того, при разделении дегидратированного кетола в небольшом количестве, получено вещество (IX) состава $C_{15}H_{24}O$ изолированной кетонной группой. ИК-спектр последнего имеет поло-

сы СО-группы цикло-гептанона (1700 см^{-1}) и двойной связи (1650 см^{-1}).

Было установлено [237], что при окислении чимгандиол образует соединение с сопряженной кетонной группой. Действительно, окисление его дает вещество, в основном, с сопряженной кетонной функцией состава $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2$ (X). Образование соединения с сопряженной системой можно объяснить миграцией двойной связи из положения $\text{C}_8\text{-C}_9$ в положение $\text{C}_7\text{-C}_8$.

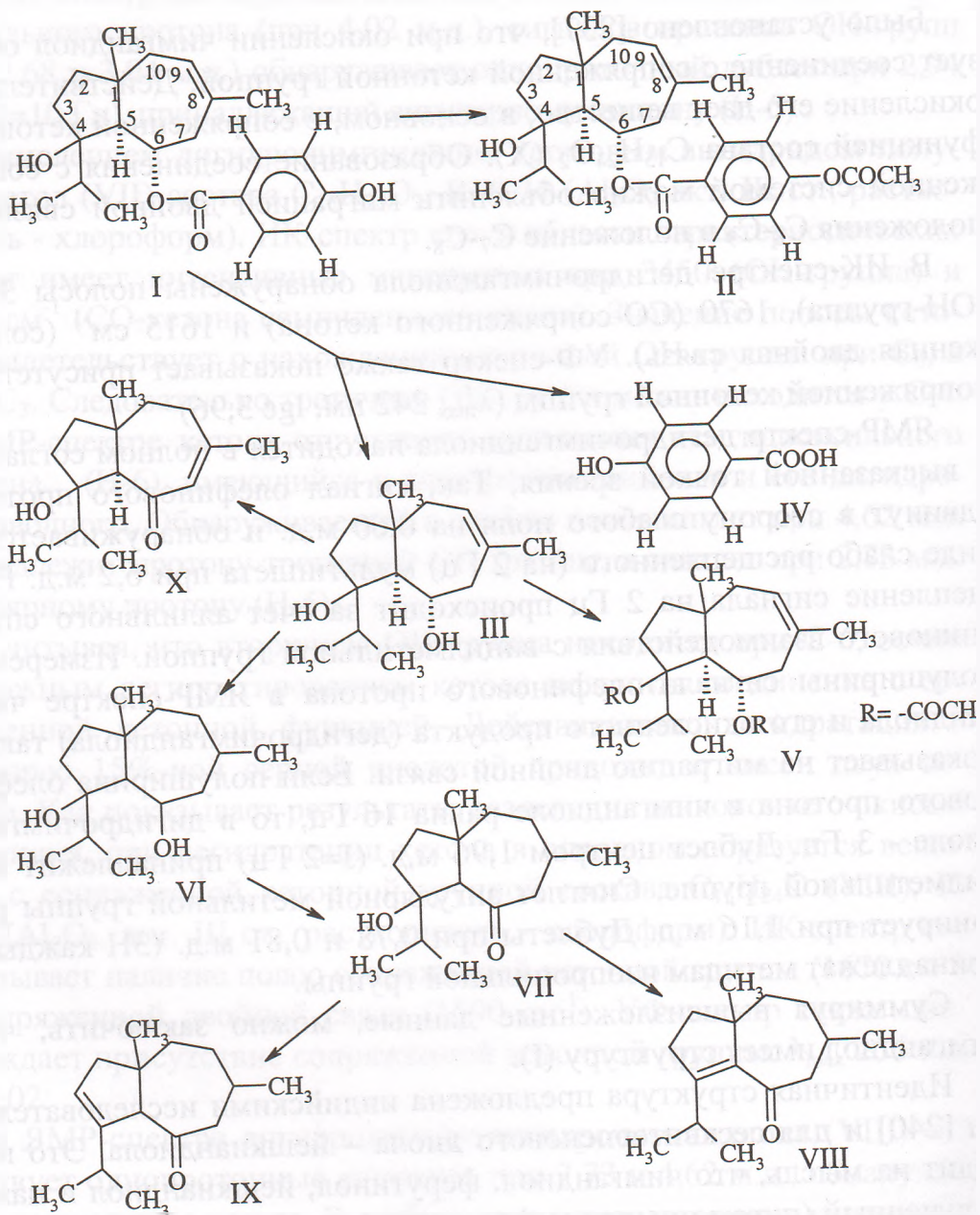
В ИК-спектре дегидрочимгандиола обнаружены полосы 3500 (ОН-группа), 1670 (СО-сопряженного кетона) и 1615 см^{-1} (сопряженная двойная связь). УФ-спектр также показывает присутствие сопряженной кетонной группы ($\lambda_{\text{max}} 242\text{ нм}$, $\lg \epsilon 3,96$)

ЯМР-спектр дегидрочимгандиола находится в полном согласии с высказанной точкой зрения. Так, сигнал олефинового протона сдвинут в сторону слабого поля на $0,60$ м.д. и обнаруживается в виде слабо расщепленного (на 2 Гц) мультиплета при $6,2$ м.д. Расщепление сигнала на 2 Гц происходит за счет аллильного спин-спинового взаимодействия с винилметильной группой. Измерение полуширины сигнала олефинового протона в ЯМР-спектре чимгандиола и его окисленного продукта (дегидрочимгандиола) также показывает на миграцию двойной связи. Если полуширина олефинового протона в чимгандиоле равна 16 Гц , то в дегидрочимгандиоле - 3 Гц . Дублет центром $1,96$ м.д. ($J=2\text{ Гц}$) принадлежит винилметильной группе, Синглет ангулярной метильной группы резонирует при $1,16$ м.д. Дублеты при $0,78$ и $0,81$ м.д. (3H каждый) принадлежат метилам изопропильной группы.

Суммируя вышеизложенные данные, можно заключить, что чимгандиол имеет структуру (I).

Идентичная структура предложена индийскими исследователями [240] и для сесквитерпенового диола – йешкиандиола. Это наводит на мысль, что чимгандиол, ферутинол, йешкиандиол и нами полученный (путем омыления ферингина) сесквитерпеновый спирт являются одним и тем же веществом и имеет структуру (III), хотя им предложены разные названия [242].

Схема реакций



ГЛАВА V. БИОГЕНЕТИЧЕСКИ РОДСТВЕННАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ СЕСКВИТЕРПЕНОВЫХ ЛАКТОНОВ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ СЕМЕЙСТВ *ASTERACEAE* И *APIACEAE*

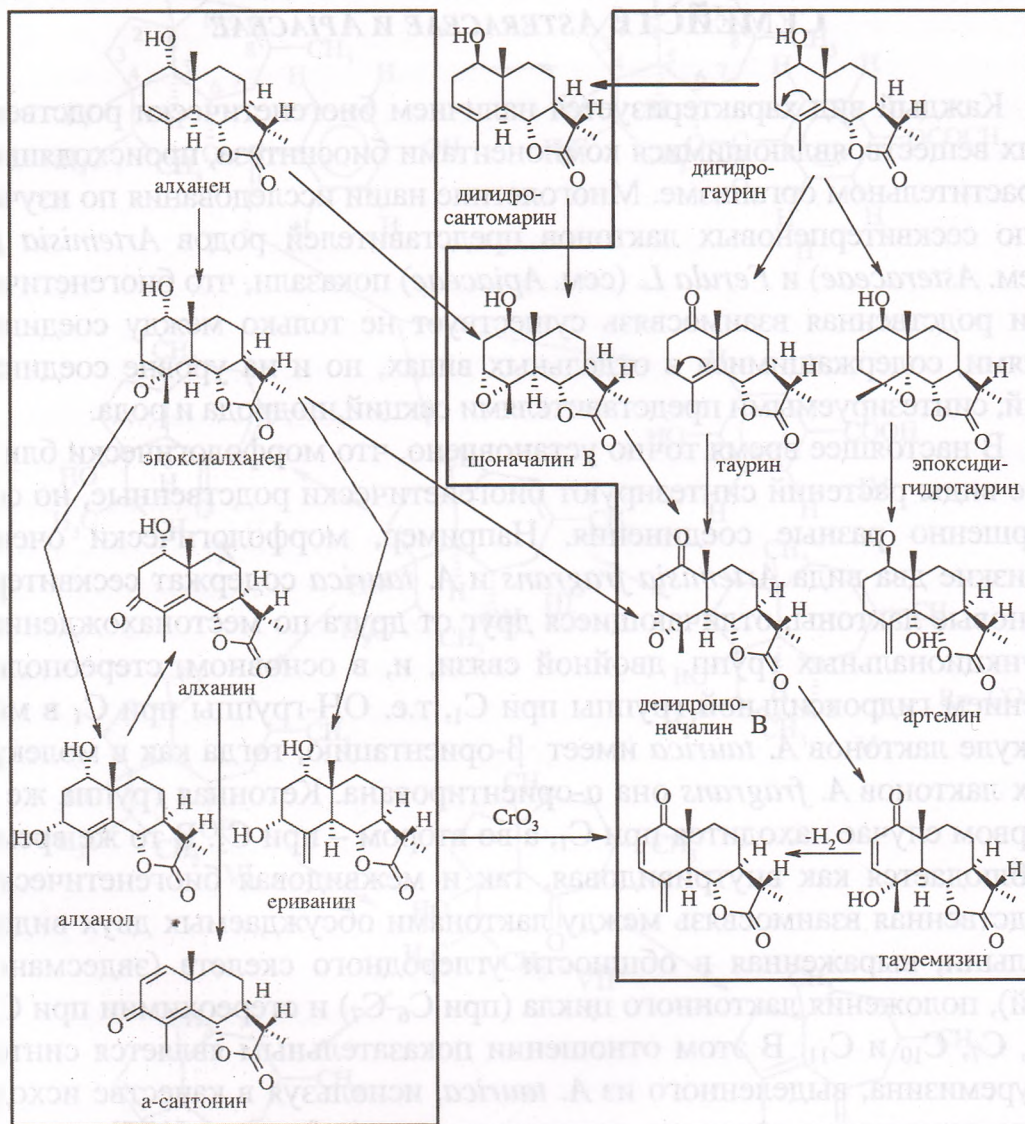
Каждый вид характеризуется наличием биогенетически родственных веществ, являющимися компонентами биосинтеза, происходящих в растительном организме. Многолетние наши исследования по изучению сесквитерпеновых лактонов представителей родов *Artemisia* L. (сем. *Asteraceae*) и *Ferula* L. (сем. *Apiaceae*) показали, что биогенетически родственная взаимосвязь существует не только между соединениями, содержащимися в отдельных видах, но и на уровне соединений, синтезируемыми представителями секций, подрода и рода.

В настоящее время точно установлено, что морфологически близкие виды растений синтезируют биогенетически родственные, но совершенно разные соединения. Например, морфологически очень близкие два вида *Artemisia fragrans* и *A. taurica* содержат сесквитерпеновые лактоны, отличающиеся друг от друга по местонахождению функциональных групп, двойной связи, и, в основном, стереоположением гидроксильной группы при C₁, т.е. ОН-группы при C₁ в молекуле лактонов *A. taurica* имеет β-ориентацию, тогда как в молекулах лактонов *A. fragrans* она α-ориентирована. Кетонная группа же в первом случае находится при C₁, а во втором – при C₃. В то же время наблюдается как внутривидовая, так и межвидовая биогенетически родственная взаимосвязь между лактонами обсуждаемых двух видов полыни, выраженная в общности углеродного скелета (эвдесмановой), положения лактонного цикла (при C₆-C₇) и стереохимии при C₅, C₆, C₇, C₁₀ и C₁₁. В этом отношении показательным является синтез тауремизина, выделенного из *A. taurica*, используя в качестве исходного соединения алханена, выделенного из *A. fragrans* [177] и получения общего производного при дегидрировании тауремизина и при окислении (CrO₃) ериванина (см. схему 1). Как видно из схемы среди сесквитерпеновых лактонов, выделенных из этих двух видов метаболическим предшественником биосинтеза сесквитерпеновых лактонов является дигидротаурин (или его Δ^{3,4}-изомер дигидросантомарин) [2] и алханен, соответственно.

Схема 1

Лактоны *A. fragrans*

Лактоны *A. taurica*



Ferula oopoda (ферула яйцевидная) одна из немногих видов, в которой синтезируются сесквитерпеновые лактоны как эвдесманового, так и гвайанового типа, что еще раз подтверждает точку зрения о первоочередном образовании в растениях лактонов гермакранового типа, лишь затем циклизуясь переходят в эвдесманолиды и гвайанолиды.

В данном случае, хотя в ней пока еще не обнаружены сесквитерпеновые лактоны с гермакрановым углеродным скелетом, факт совместного нахождения эвдесманолидов и гвайанолидов является хорошим доказательством об образовании в растительном организме лактонов с эвдесмановым и гвайановым углеродным скелетами путем циклизации из гермакранолидов.

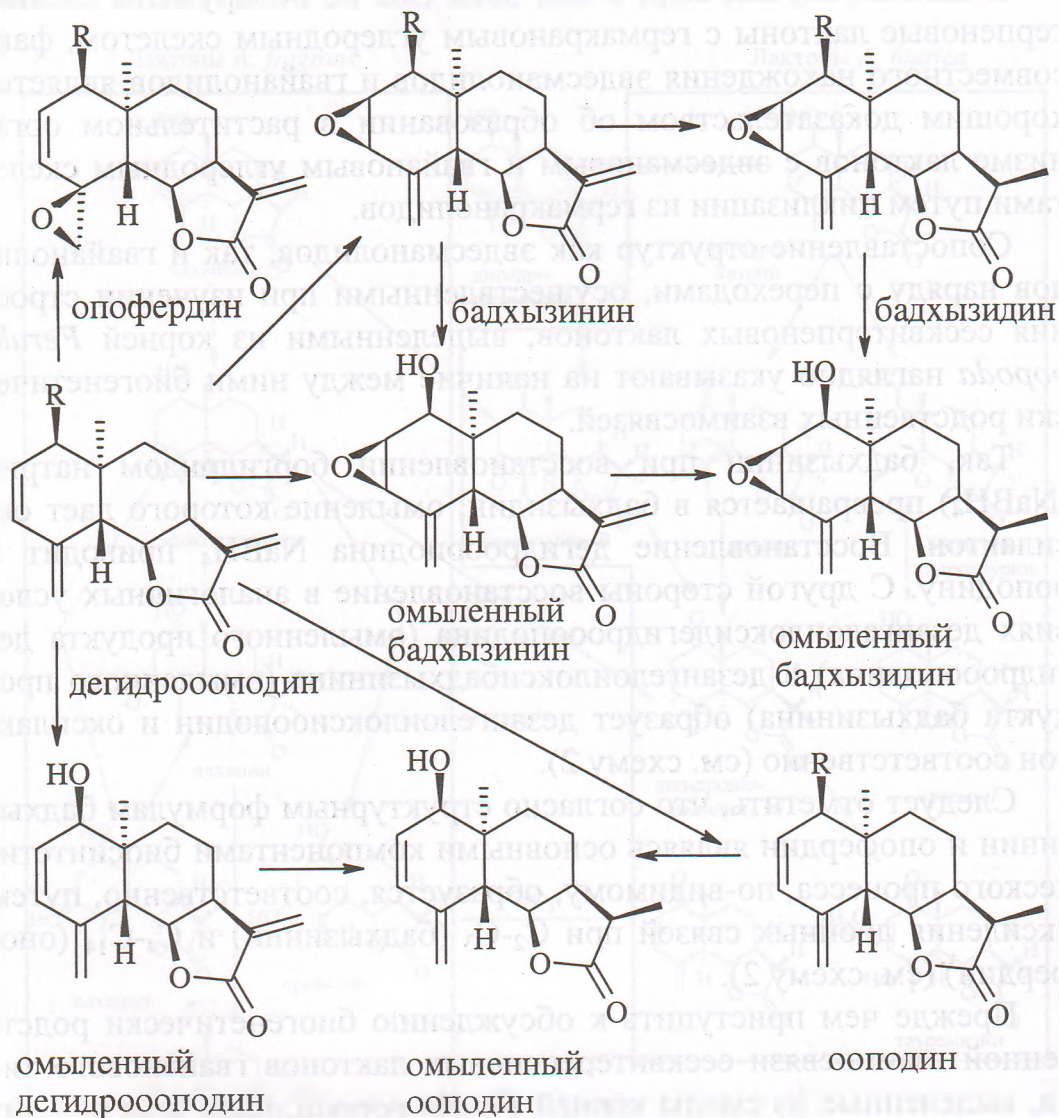
Сопоставление структур как эвдесманолидов, так и гвайанолидов наряду с переходами, осуществленными при изучении строения сесквитерпеновых лактонов, выделенными из корней *Ferula oopoda* наглядно указывают на наличие между ними биогенетически родственных взаимосвязей.

Так, бадхызинин при восстановлении боргидридом натрия (NaBH_4) превращается в бадхызидин, омыление которого дает оксилактон. Восстановление дегидроооподина NaBH_4 приводит к ооподину. С другой стороны восстановление в аналогичных условиях дезангелоилоксидегидроооподина (омыленного продукта дегидроооподина) и дезангелоилоксибадхызинина (омыленного продукта бадхызинина) образует дезангелоилоксиооподин и оксилактон соответственно (см. схему 2).

Следует отметить, что согласно структурным формулам бадхызинин и опофердин являясь основными компонентами биосинтетического процесса, по-видимому, образуется, соответственно, путем окисления двойных связей при $\text{C}_2\text{-C}_3$ (бадхызинин) и $\text{C}_4\text{-C}_{14}$ (опофердин) (см. схему 2).

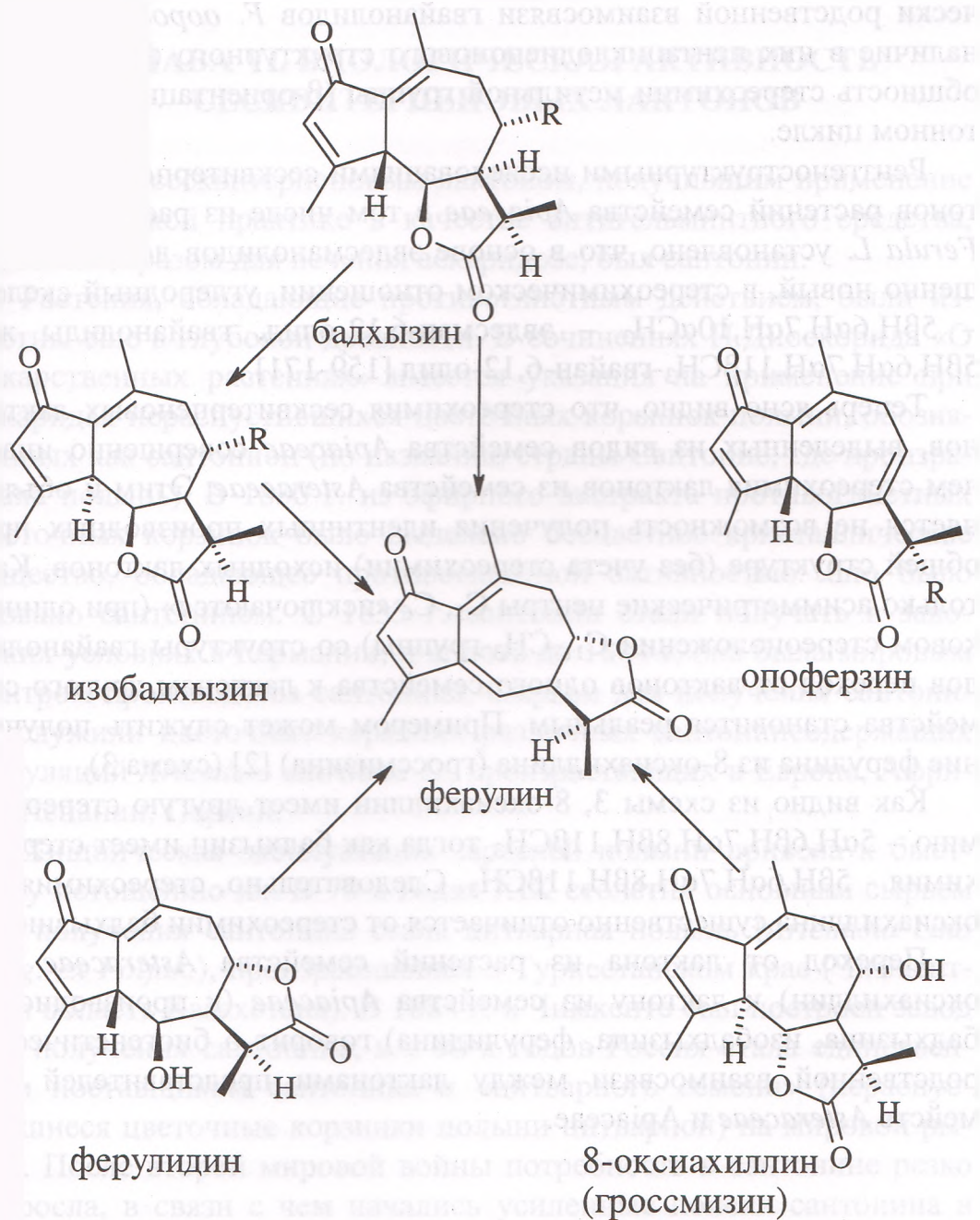
Прежде чем приступить к обсуждению биогенетически родственной взаимосвязи сесквитерпеновых лактонов гвайанового типа, выделенные из смолы корней *Ferula oopoda*, надо заметить, из них только бадхызин и опоферзин являются природными лактонами. Изабадхызин ферулидин и ферулин же – артефактами, т.е. изобададхызин это продукт изомеризации бадхызина по C-5 , получаемый при кратковременной обработке бадхызина щелочами. Ферулидин и ферулин удается выделить только из заплесневевшихся корней *F. oopoda*. Несмотря на это, биогенетически родственная взаимосвязь существует и между гвайанолидами.

Схема 2



Обработка бадхизина щелочами приводит к изобадхизину. Омыление их дает ферулин. Ацетилирование ферулидина также дает ферулин, а не ацетилпроизводное (схема 3).

Схема 3



Как видно из схемы, одним из основных признаков биогенетически родственной взаимосвязи гвайанолидов *F. oopoda* является наличие в них пентациклодиенонового структурного фрагмента и общность стереохимии метильной группы (β -ориентация) при лактонном цикле.

Рентгеноструктурными исследованиями сесквитерпеновых лактонов растений семейства *Apiaceae* в том числе из растений рода *Ferula* L. установлено, что в основе эвдесманолидов лежит совершенно новый, в стереохимическом отношении, углеродный скелет – $5\beta\text{H}, 6\alpha\text{H}, 7\alpha\text{H}, 10\alpha\text{CH}_3$ – эвдесман-6,12-олид, гвайанолиды же $5\beta\text{H}, 6\alpha\text{H}, 7\alpha\text{H}, 11\beta\text{CH}_3$ – гвайан-6,12-олид [159-171].

Теперь ясно видно, что стереохимия сесквитерпеновых лактонов, выделенных из видов семейства *Apiaceae* совершенно иная, чем стереохимия лактонов из семейства *Asteraceae*. Этим и объясняется не возможность получения идентичных производных при общей структуре (без учета стереохимии) исходных лактонов. Как только асимметрические центры C_5 , C_6 «исключаются» (при одинаковом стереоположении $\text{C}_{11}\text{-CH}_3$ -группы) со структуры гвайанолидов переход от лактонов одного семейства к лактонам другого семейства становится реальным. Примером может служить получение ферулина из 8-оксиахиллина (гроссмизина) [2] (схема 3).

Как видно из схемы 3, 8-оксиахиллин имеет другую стереохимию – $5\alpha\text{H}, 6\beta\text{H}, 7\alpha\text{H}, 8\beta\text{H}, 11\beta\text{CH}_3$, тогда как бадхызин имеет стереохимию – $5\beta\text{H}, 6\alpha\text{H}, 7\alpha\text{H}, 8\beta\text{H}, 11\beta\text{CH}_3$. Следовательно, стереохимия 8-оксиахиллина существенно отличается от стереохимии бадхызина.

Переход от лактона из растений семейства *Asteraceae* (8-оксиахиллин) к лактону из семейства *Apiaceae* (к производному бадхызина, изобадхызина, ферулидина) говорит о биогенетически родственной взаимосвязи между лактонами представителей семейств *Asteraceae* и *Apiaceae*.

ГЛАВА VI. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СЕСКВИТЕРПЕНОВЫХ ЛАКТОНОВ

Первым сесквитерпеновым лактоном, получившим применение в медицинской практике в качестве антигельминтного средства, главным образом для лечения аскаридозе, был сантонин.

Растения, обладающие противоглистным действием, были известны еще в глубокой древности. В сочинениях П.Диоскорида «О лекарственных растениях» имеется указания на применение при аскаридах нераспустившихся цветочных корзинок полыни, обозначенных как сантонион (по названию страны Сантонис, где произрастала полынь). В 1830 г. из эфирного экстракта противоглистных цветочных корзинок было выделено бесцветное кристаллическое вещество, обладающее противоглистной активностью: оно было названо сантонином. С 1833 г. сантонин стали получать в заводских условиях в Германии, и вплоть до 1884 г. она была мировым центром производства сантонина. Сырьем для получения сантонина служили цветочные корзинки различных сантонинсодержащих популяций *Artemisia maritima* L., произрастающих в Европе, Африке, Испании, Персии.

Хищническая эксплуатация зарослей полыни привела к быстрому истощению их. В 70-х годах XIX столетия основным сырьем для получения сантонина стала цитварная полынь (*Artemisia cina* Berg. ex Poljak.), произрастающая в Туркестанском крае (Чимкентская область Казахстана). В 1884 г. в Чимкенте был построен завод для получения сантонина, и с 90-х годов Россия стала единственным поставщиком сантонина и «цитварного семени» (нераспустившиеся цветочные корзинки полыни цитварной) на мировой рынок. После второй мировой войны потребность в сантонине резко возросла, в связи с чем начались усиленные поиски сантонина в других видах полыни. Были выявлены и рекомендованы для промышленной переработки другие виды полыни, хотя по содержанию сантонина они уступали полыни цитварной. Так, в Болгарии сантонин стали получать из *Artemisia maritima* L. var. *salina*, в Пакистане

– из *Artemisia kurramensis Qazilb.*

В Азербайджане И.А.Дамиров, И.К.Гольберг и Р.К.Алиев для промышленной переработки с целью получения сантонина рекомендовали полынь Совича (*Artemisia szovitsiana (Bess.) A.Grossh.*) [242]. В настоящее время сантонин почти не используется. Применяют «цитварное семя», которое более удобно, особенно в детской практике (применяют с медом).

Антигельминтным действием обладают также геленин – сумма сесквитерпеновых лактонов из девясила высокого* (*Inula helenium L.*), причем геленин действует более эффективно, чем сантонин, в особенности в детской практике. Антигельминтные свойства выявлены также у карпесиалактона из *Carpesium abrotanoides L.*, гафринина из *Geigeria africana Griessel.* Эремантин – сесквитерпеновый лактон из *Eremanthus elaeagnus Sch.Bip.*, является активным против человеческих паразитов *Schistosoma mansoni* [243].

В 1964 г. Фармакологический Комитет Министерства Здравоохранения СССР рекомендовал для широкой медицинской практики новый оригинальный лекарственный препарат тауремизин, состоящий из индивидуального сескитерпенового лактона тауремизина из полыни таврической (*Artemisia taurica Willd.*), который по строению молекулы близок к сантонину, но антигельминтным действием не обладает. Тауремизин оказывает возбуждающее действие на кору головного мозга. При этом возбуждающие процессы в центральной нервной системе сопровождаются повышением биоэлектрической активности сердца, проявляющейся урежением ритма сердечных сокращений и повышением вольтажа зубца R. Он мало повышает артериальное давление, значительно усиливает сокращение мышцы сердца, несколько увеличивает диурез. Этот препарат был рекомендован для использования в широкой медицинской практике в качестве тонизирующего центральную нервную систему и кардиотонического средства в тех же случаях, когда показано применение камфоры и кофеина. Осложнений и побочного действия при приеме рекомендованных доз не наблюдается [2].

Кардиотоническим действием обладает также ψ -сантонин.

* Девясил высокий (*Inula helenium L.*) содержит сесквитерпеновые лактоны алантолактон и изоалантолактон.

Сесквитерпеновые лактоны матрикарин и матрицин из *Matricaria recutita* L. (*M. chamomilla* L.) обладают противовоспалительным действием, которое связывают со способностью матрицина легко превращаться в хамазулен, являющийся носителем антифлогистических свойств. Хамазулен малотоксичен. При многократном применении его во внутренних органах животных не обнаружено морфологических и гистологических изменений. Он способствует процессам грануляции и эпителизации ран, а также снимает боли.

Выявление противовоспалительной активности хамазулена, побудило исследователей провести направленный синтез этого ряда. Так, подробно изучен гвайазулен (1,4-диметил-7-изопропилазулен), полученный как из природных сесквитерпеноидов, так и путем синтеза [99, 244]. Он обладает выраженным противовоспалительным эффектом. Местное применение гвайазуленовой мази вызывает исчезновение болей, зуда, стимулирует нарастание соединительной ткани и эпителизацию варикозных и трофических язв кожи. Хорошие результаты получены также при лечении язвенных циститов, бронхиальной астмы, экземы, колитов, эрозий шейки матки и др. Противовоспалительным действием обладает также пулхеллидин.

Сесквитерпеновый лактон арнифолин, выделенный из *Arnica foliosa* Nutt. в опытах на животных показывает тонизирующее действие на гладкую мускулатуру матки: в дозах 1-2-5 мг/кг он вызывает у кроликов выраженное повышение тонуса и усиление периодических сокращений матки *in situ* продолжительностью 35-60 мин и более. В отдельных опытах исходное состояние не восстанавливается в течение 5-6 ч. Кроме того, отмечено выраженное тонизирующее влияние арнифолина на кишечник кролика и кошки *in situ* [2].

Сесквитерпеновый лактон амаралин, выделенный из *Helenium amarum* (Raf.) H. Rock., оказывает обезболивающее действие [192].

Сесквитерпеновые лактоны бадхызин и бадхизинин, выделенные из корней *Ferula oopoda* обладают противовоспалительным лечебным действием, являются эффективными антимутагенами и антиоксидантами.

На основании проведенных экспериментов по изучению фармакологических свойств бадхызина на кафедре фармакологии и токсикологии Санитарно-Гигиенического Медицинского Института (Санкт Петербург) под руководством профессора П.П.Денисенко в 1966 г. Фармакологический Комитет Министерства Здравоохранения Союза ССР разрешил клинические испытания нового противоожогового лечебного препарата «бадхизин» в клинике кожных болезней Ленинградского Санитарно-Гигиенического медицинского Института, клинике Ожоговых поражений Военно-Медицинской Ордена Ленина Академии (ВМОЛА) им. С.М.Кирова (Санкт Петербург), в Институте Хирургии им. А.В.Вишневского (Москва) и в клинике кожных болезней ВМОЛА им. С.М.Кирова, в отделении кожных болезней больницы им. Мечникова (Санкт Петербург), в Научно-Исследовательском Институте Хирургии им. Вишневского (Москва).

Клинические изучения препарата «Бадхизин» в клинике ожоговых поражений ВМОЛА им. С.М.Кирова позволили клиницистам рекомендовать препарат «Бадхизин» на применение в широкой медицинской практике в качестве противоожогового противовоспалительного лечебного препарата. В клинике кожных болезней Ленинградского Санитарно-Гигиенического Медицинского Института препарат «Бадхизин» применяли для лечения больных с трофическими язвами. Анализируя полученных данных при клиническом изучении препарата, клиницисты пришли к выводу, что препарат «Бадхизин» обладает выраженным положительным эффектом при лечении трофических язв. Его лечебное действие значительно превышает действие применяемых для лечения трофических язв препаратов.

Также исследованы мнестические свойства бахдызина и установлено, что лечебное действие бадхызина превышает более чем в два раза действие известного препарата ноотриптил (пирацетам).

Выявлена высокая антирадикальная активность сесквитерпенового лактона алханана, выделенного из *Artemisia fragrans Willd.*

Выявлено антилейкемическая активность сесквитерпеновых лактонов эвпасерина, дезацетилэвсерина, эвагиссопина, пауцина по отношению лейкемии Р388, гименофлорина против лимфоцит-

ной лейкемии L1210 [245, 246]. Сесквитерпеновый лактон гейгерин, выделенный из *Geigeria aspera Harv.*, наоборот, вызывает злокачественное образование у овец.

Сесквитерпеновые лактоны пикротоксинанового типа кориамитрин, тутин, хинанцин, пикротоксин отличаются высокой токсичностью ($LD_{50}=0,5$ мг/кг). К числу сильнейших ядовитых веществ относится и анизатин.

Отмечено выраженное ингибирующее действие алантолактона в отношении туберкулезных микобактерий и бактерицидные свойства аминокпроизводных алантолактона и изоалантолактона [247]. Установлена антибактериальная активность арктиопикрина и книсицина.

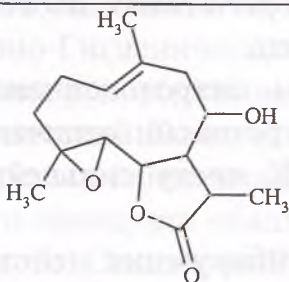
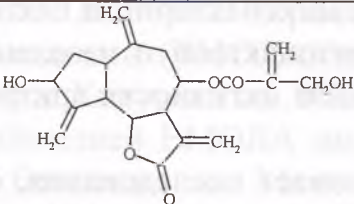
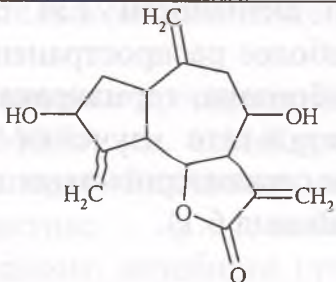
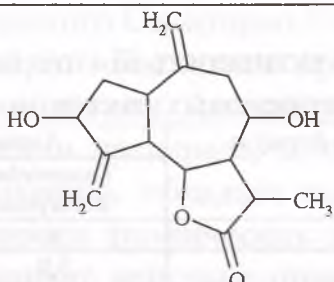
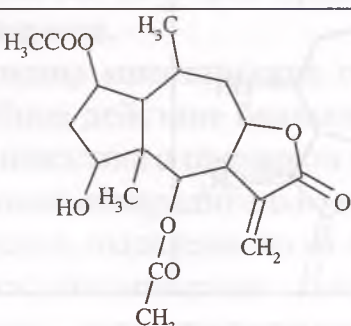
Особое внимание заслуживают исследования, связанные с изучением протистостатической активности 134 сесквитерпеновых лактонов, относящихся к наиболее распространенным типам углеродного скелета (гвайана, амброзана, гермакрана, эвдесмана, псилостахана, карабрана). В результате изучения выявлена четкая взаимосвязь между строением сесквитерпеновых лактонов и их антипротозойным действием (таблица 6.1).

Таблица 6.1

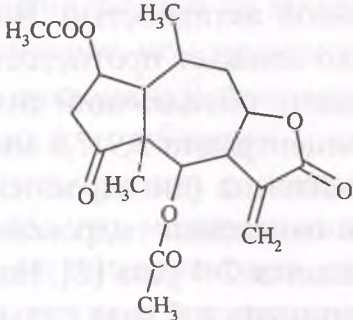
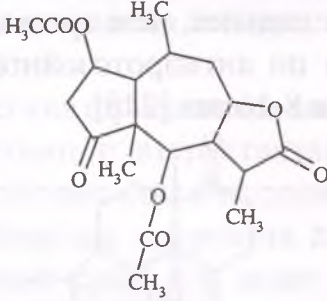
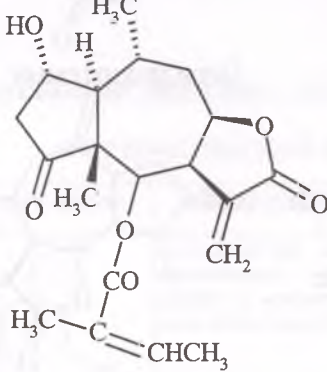
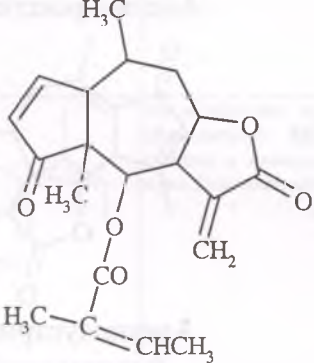
Антипротозойная активность *in vitro* некоторых сесквитерпеновых лактонов

Лактон	Структурная формула	Активность, мкг/мл	
		<i>Entamoeba histolytica</i>	<i>Trichomonas vaginalis</i>
1	2	3	4
Стизолин		3,9	7,8

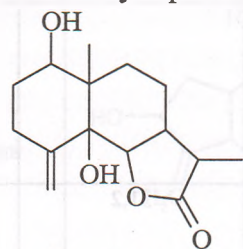
Продолжение таблицы 6.1

1	2	3	4
Дигидростизолин		250	250
Саупирин		0,24	15,6
Дезацилсаупирин		7,8	15,6
Дигидродезацилсаупирин		250	250
Британин		7,8	15,6

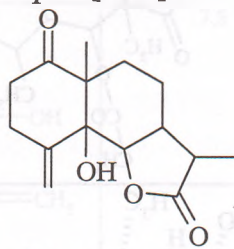
Продолжение таблицы 6.1

1	2	3	4
Дегидробританин		1,9	15,6
Дегидродигидробританин		31,2	62,5
Арнифолин		31,2	15,6
Ангидроарнифолин		7,8	7,8

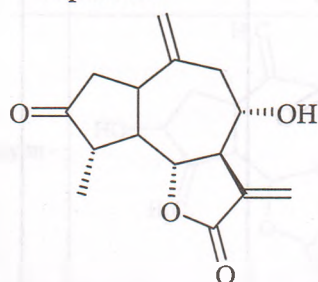
Установлено, что соединения, содержащие экзоциклический метилен, находящийся в сопряжении с лактонным карбонилем, обладают выраженной антипротозойной активностью. Восстановление экзоциклического метилена резко снижает протистостатическое действие веществ. Например, стизолин, обладающий значительным антипротозойным действием (в концентрации 3,9-7,8 мкг/мл) при восстановлении экзоциклического метилена (дигидростизолин) активность снижается в 32-64 раза, а при окислении гидроксила до кетогруппы активность соединений повышается 2-4 раза [2]. Например, антипротозойное действие дегидробританина в 4 раза сильнее, чем британина, дегидроартемина в 2-4 раза сильнее, чем артемина. Гроссгемин и ацетилгроссгемин отличаются по антипротозойной активности в 8, аустрицин и ацетилаустрицин в 8-16 раз [248].



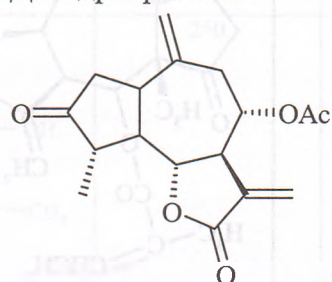
Артемин



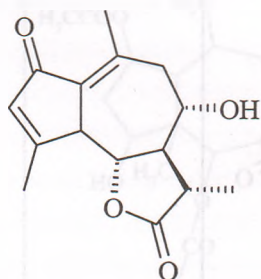
Дегидроартемин



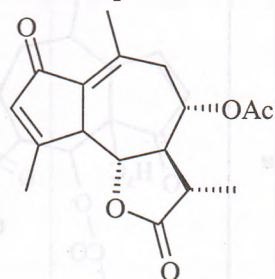
Гроссгемин



Ацетилгроссгемин



Аустрицин



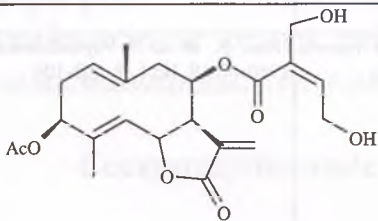
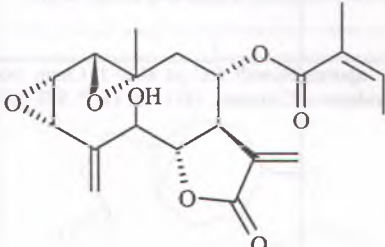
Ацетилаустрицин
(матрикарин)

Дегидратация, т.е. замена гидроксильной группы двойной связью также приводит к усилению протистостатических свойств. Так, действие ангидроарнифолина на простейших паразитических организмов в 4 раза сильнее, чем арнифолина. Введение в молекулу сесквитерпенового лактона α,β -ненасыщенной ацильной группы повышает активность (см. таблицу 6.1: саупирин и дезацилсаупирин). Сравнение этих результатов с данными противоопухолевой активности показало, что между антипротозойным и цитотоксическим действием сесквитерпеновых лактонов прослеживается четкий параллелизм: в том и другом случае активность зависит от α -метилтен- γ -лактонного цикла и возрастает при введении в молекулу карбонильных групп.

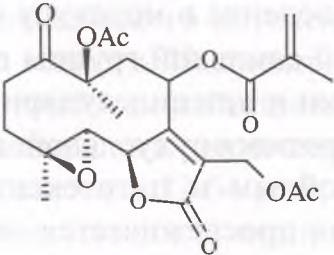
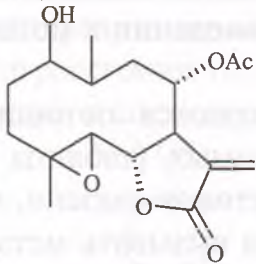
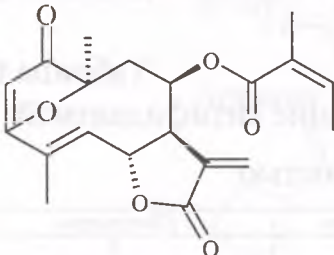
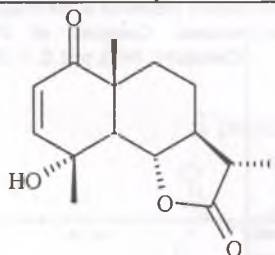
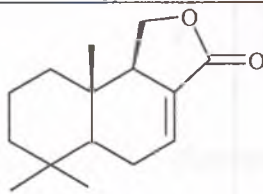
Некоторые сесквитерпеновые лактоны являются потенциальными антифидантами и аттрактантами насекомых (таблица 6.2). Аттрактантное действие сесквитерпеновых лактонов связано, вероятно, с их способностью прерывать диапаузу и вызывать метаморфоз в неподходящий срок, что ведет к ослаблению и гибели насекомого.

Таблица 6.2

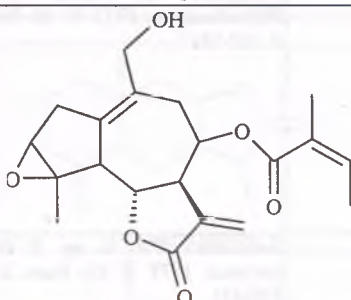
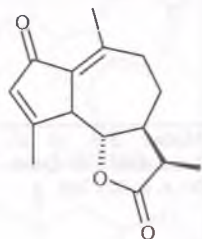
Сесквитерпеновые лактоны, обладающие антифидантной
и аттрактантной активностью

Структурная формула и название лактона	Биологическая активность	Литература
1	2	3
 <p style="text-align: center;">Шкурин-I</p>	Антифидантное действие против африканского червя <i>Spodoptera exempta</i> и мексиканского бобового жука <i>Epilancha varivestis</i>	Kubo J., Nakanishi K. // Symposia papers presented at the Fourth International Congress of Pesticide Chemistry, 1970, part 2, P. 284-294.
 <p style="text-align: center;">Эрианкорин</p>	Антифидантная активность против африканского червя <i>Spodoptera exempta</i> и мексиканского бобового жука <i>Epilancha varivestis</i>	«---»

Продолжение таблицы 6.2

1	2	3
 <p>Глауколид А</p>	Сдерживает питание личинок чешуекрылых насекомых <i>Spodoptera eridania</i> , <i>S. frigiperda</i> , <i>S. ornithogalli</i> , <i>Diacrisia virginia</i>	Rodriguez E. et al. // <i>Phytochemistry</i> . 1976. V. 15. P. 1573-1580.
 <p>Пероксиферолид</p>	Антифидантное действие личинки <i>Limantria dispar</i>	Doskotch R.W. et al. // <i>J. Org. Chem.</i> 1977. V. 42. No 22. P. 3614-3618.
 <p>15-деоксибудлеин А</p>	Ингибирует развитие личинок <i>Strongyloides stercoralis</i> и трех видов гельминта <i>Ancylostoma</i>	Vichnewski W. Et al. // <i>Phytochemistry</i> . 1982. V. 21. No 2. P. 464-465.
 <p>Тауремизин</p>	Антифидантная активность против личинок <i>Spodoptera eridania</i>	Ohno N. et al. // <i>Phytochemistry</i> . 1980. V. 19. No 1. P. 103-106.
 <p>Циннамолид</p>	Антифидантное действие против африканского червя <i>Spodoptera littoralis</i>	Howell S.C. et al. // <i>J. Chem. Soc. Commun.</i> 1981. No 11. P. 507-508.

Продолжение таблицы 6.2

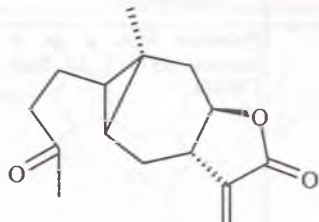
1	2	3
 <p>Эупонин</p>	Ингибирует действие <i>Drosophila melanogaster</i> в яичной и личиночной стадиях	Kawazu K. et al. // J. Chem. Soc. Jap. 1981. No 5. P. 678-683.
 <p>Ахиллин</p>	Антифидантная активность против личинок <i>Spodoptera eridania</i>	«---»

Установлено, что эвдесманолид тауремизин и сесквитерпеновый лактон ирезанового типа циннамолид также обладают антифидантным действием [61].

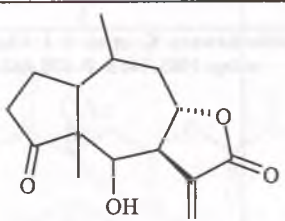
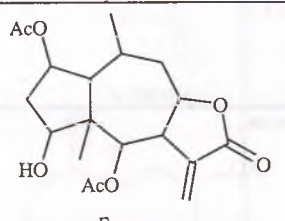
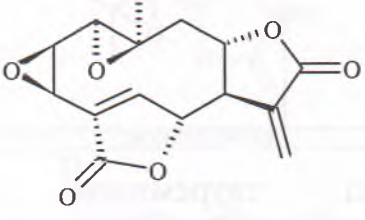
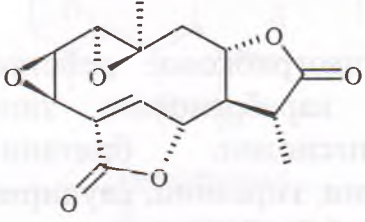
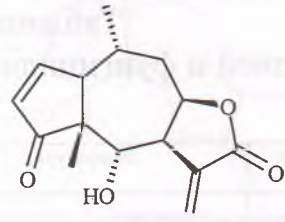
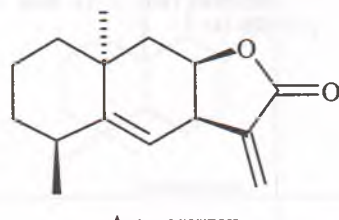
Выраженные антимикробное. и противогрибковое действия проявляют сесквитерпеновые лактоны карабранового типа: караброн, псевдогвайянолиды: карпесиолин, британин, гвайянолиды: репин, гайллардин, акроптилин, гирканин, саупирин, эвдесманолиды: телекин, гранилин (таблица 6.3) [249].

Таблица 6.3

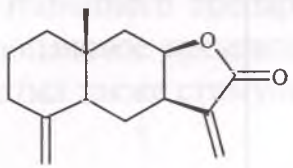
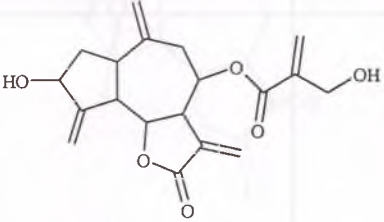
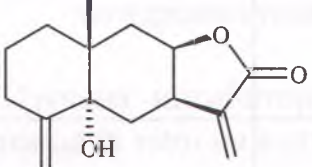
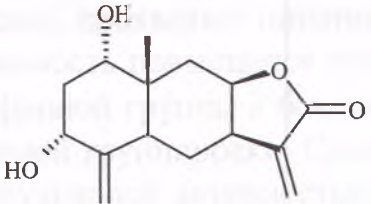
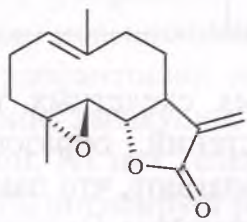
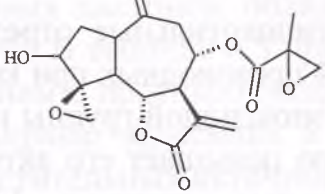
Сесквитерпеновые лактоны с бактерицидной и фунгицидной активностью

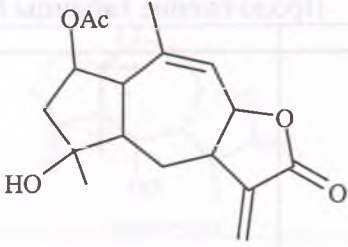
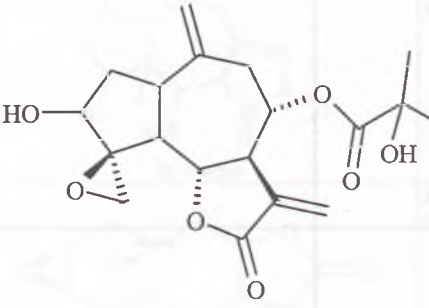
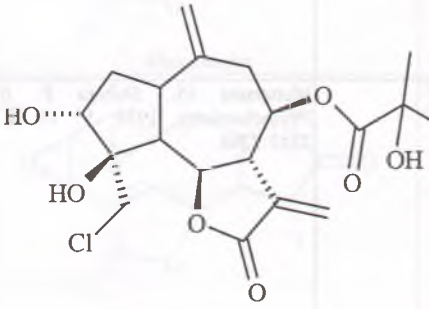
Структурная формула и название лактона	Микроорганизмы, на которые действует лактон	Литература
1	2	3
 <p>Караброн</p>	<i>Entamoeba histolytica</i> <i>Trichomonas vaginalis</i>	Рубинчик М.А. и др. // Раст. ресурсы. 1976. Т. 12. Вып. 2. С. 170-181.

Продолжение таблицы 6.3

1	2	3
 <p>Карпесиолин</p>	<i>Cochlibolus miyabeansus</i> <i>Xanthomonas oryzae</i>	Maruyama M., Omura S. // <i>Phytochemistry</i> . 1977. V. 16. No 6. P. 782-783.
 <p>Британин</p>	<i>Entamoeba histolytica</i> <i>Trichomonas vaginalis</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Вичканова С.А. и др. // <i>Раст. ресурсы</i> . 1977. Т. 13. Вып. 3. С. 428-435.
 <p>Миканолид</p>	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Candida albicans</i>	Mathur S.B. et al. // <i>Revista Latinoamer. de Quim.</i> 1975. V. 6. No 4. P. 201-205.
 <p>Дигидромиканолид</p>	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Candida albicans</i>	«---»
 <p>Геленалин</p>	<i>Trichophyton mentagrophytes</i> <i>Trichophyton acriminum</i>	Rodriguez E. et al. // <i>Phytochemistry</i> . 1976. V. 15. P. 1573-1580.
 <p>Алантолактон</p>	<i>Entamoeba histolytica</i> <i>Trichomonas vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Microsporium lanosum</i>	Рубинчик М.А. и др. // <i>Раст. ресурсы</i> . 1976. Т. 12. Вып. 2. С. 170-181.

Продолжение таблицы 6.3

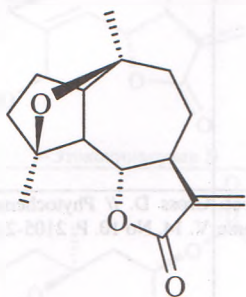
1	2	3
 <p>Изоаланталактон</p>	<i>Entamoeba histolytica</i> <i>Trichomonas vaginalis</i> <i>Microsporium lanosum</i>	«---»
 <p>Саупирин</p>	<i>Entamoeba histolytica</i> <i>Trichomonas vaginalis</i>	«---»
 <p>Телекин</p>	<i>Entamoeba histolytica</i> <i>Trichomonas vaginalis</i>	«---»
 <p>Гранилин</p>	<i>Cochlibolus miyabeanus</i> <i>Xanthomonas oryzae</i>	Maruyama M., Shibata F. // <i>Phytochemistry</i> . 1975. V. 14. P. 2247-2248.
 <p>Партенолид</p>	<i>Bacillus megaterium</i> , <i>B. cereus</i> var. <i>mycoides</i> , <i>B. subtilis</i> <i>Micrococcus lysodekticus</i> <i>Mycobacterium</i> sp. <i>Colletotrichum acutatum</i> <i>Botrytis cinerae</i>	Blakeman J.P., Atkinson P. // <i>Physiological Plant Pathology</i> . 1979. V. 15. No 2. P. 183-192.
 <p>Репин</p>	<i>Entamoeba histolytica</i> <i>Trichomonas vaginalis</i>	Рубинчик М.А. и др. // <i>Раст. ресурсы</i> . 1976. Т. 12. Вып. 2. С. 170-181.

1	2	3
 <p>Гайллардин</p>	<i>Entamoeba histolytica</i> <i>Trichomonas vaginalis</i>	«---»
 <p>Акроптилин</p>	<i>Entamoeba histolytica</i> <i>Trichomonas vaginalis</i>	«---»
 <p>Гирканин</p>	<i>Entamoeba histolytica</i> <i>Trichomonas vaginalis</i>	«---»

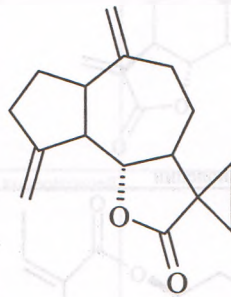
Ряд сесквитерпеновых лактонов различных скелетных типов обладают свойством регулировать рост растений, образование корней, всхожесть семян (таблица 6.4). Предполагают, что лактоны ингибируют энзимы, связанные деградацией крахмала (амилазы) и протеина (протеазы).

Изучение стимуляторного действия на гипокотильные отрезки корней фасоли дегидрокостуслактона и его 14 производных при концентрации 10-14 мг/л показало, что введение эпоксидной группы или эфирной связи в молекулу регулятора заметно повышает его активность. Так, стимуляция роста гипокотильных отрезков 4,10-

эпоксидным производным дегидрокостуслактона при 30 мг/л была 8 раз выше, чем действие дегидрокостуслактона. При этом активность эфирных производных этого лактона была 2-3 раза выше, чем действие эталонного препарата – индолилуксусной кислоты (ИУК). Циклопропановое производное дегидрокостуслактона при концентрации 25 мг/мл также стимулирует прорастание hypocotyls фасоли.



4,10-эпоксидное производное
дегидрокостуслактона



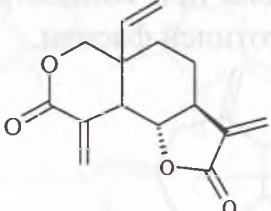
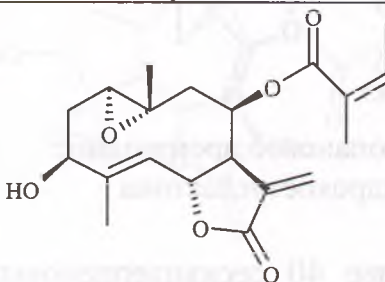
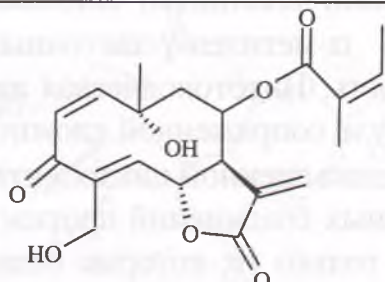
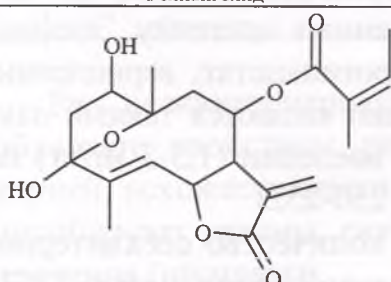
Циклопропановое производное
дегидрокостуслактона

Изучена ингибиторная активность более 40 сесквитерпеновых лактонов *in vitro* на культуре клеток карциномы носоглотки человека. Установлено, что лактоны, содержащие α -метилен- γ -лактонный цикл, проявляют цитотоксическую активность. Цитотоксическая активность повышается при наличии в молекуле сопряженной сложноэфирной группы в боковой цепи или α,β -ненасыщенной цикlopентановой группировки. Однако из всех изученных соединений противоопухолевой активностью *in vivo* обладают только те, которые отличаются умеренной цитотоксичностью и липофильностью, но несколько повышенной скоростью присоединения к цистеину. Элефантин, элефантопин, эвапхлоринацетат, эвпаротинацетат, вернолепин, лиатрин, эвакунин, геленалин, эвагиссопин являются такими лактонами. Из них геленалин при подкожном введении (1,5-3 мг/кг) на 47-58% ингибирует рост опухоли у крыс [6, 250-252].

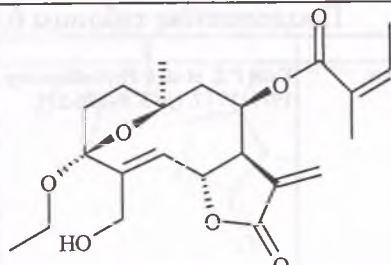
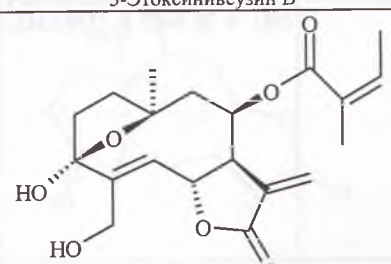
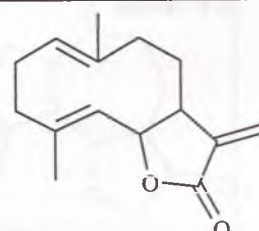
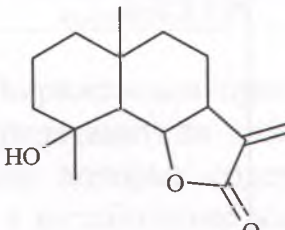
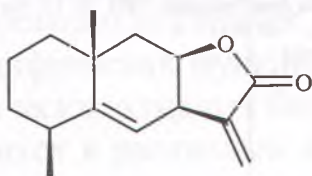
В настоящее время известно большое количество сесквитерпеновых лактонов, обладающих цитотоксической активностью [253-256]. В таблице 6.5 приведены примеры по сесквитерпеновым лактонам с противоопухолевым действием трех скелетных типов: гермакрана, эвдесмана и гвайана, наиболее часто встречающихся в растительных источниках.

Таблица 6.4

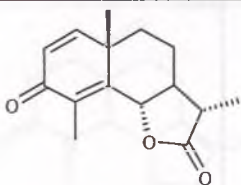
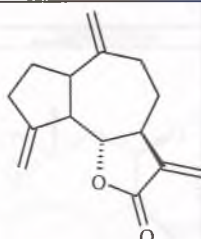
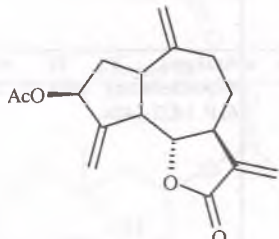
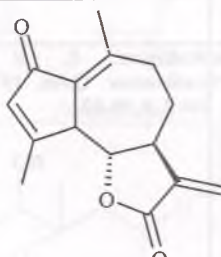
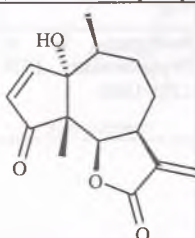
Сесквитерпеновые лактоны – регуляторы роста растений

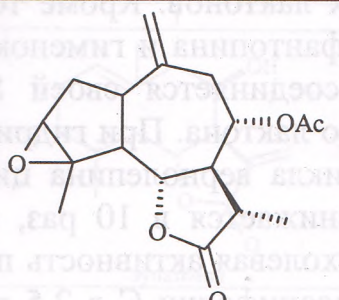
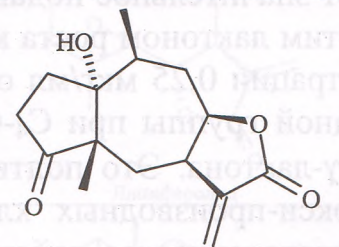
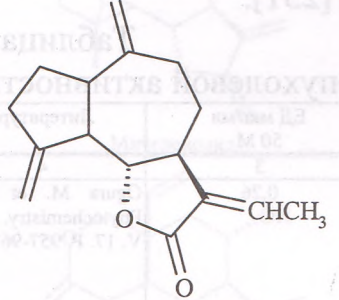
Структурная формула и название лактона	Биологическая активность	Литература
1	2	3
 <p>Вернолепин</p>	Ингибирует рост coleoptiles пшеницы	Rodriguez E. // Revista Latinoamer. Quim. 1977. V. 8. No 2. P. 56-62.
 <p>Гелиангин</p>	Подавляет рост coleoptiles овса, стимулирует образование придаточных корней фасоли	Gross D. // Phytochemistry/ 1975. V. 14. No 10. P. 2105-2112.
 <p>Гелианголид</p>	Ингибирует пророст coleoptiles овса	Spring O. et al. // Phytochemistry. 1982. V. 21. No 10. P. 2551-2553.
 <p>Аннуитрин</p>	Сдерживает рост стеблей овса и подсолнечника	Spring O. et al. // Phytochemistry. 1981. V. 20. No 8. P. 1883-1885.

Продолжение таблицы 6.4

1	2	3
 <p>3-Этоксинивеузин В</p>	Ингибирует пророст coleoptiles овса	Spring O. et al. // <i>Phytochemistry</i> . 1982. V. 21. No 10. P. 2551-2553.
 <p>Нивеузин В</p>	Ингибирует пророст coleoptiles овса	«---»
 <p>Костунолид</p>	Подавляет прорастание риса в шелухе	Asakawa Y. Et al. // <i>Phytochemistry</i> . 1981. V. 20. No 6. P. 1423-1424.
 <p>Арбускулин А</p>	Подавляет образование придаточных корней, стимулирует дыхание <i>Cucumis sativum</i>	Rodriguez E. // <i>Revista Latinoamer. Quim.</i> 1977. V. 8. No 2. P. 56-62.
 <p>Алантолактон</p>	Стимулирует дыхание хлореллы, ингибирует рост клеток	Rodriguez E. et al. // <i>Phytochemistry</i> . 1976. V. 15. P. 1573-1580.

Продолжение таблицы 6.4

1	2	3
 <p>α-Сантонин</p>	Повышает урожайность риса	Kalsi P.S. et al. // <i>Phytochemistry</i> . 1978. V. 17. No 3. P. 576-577.
 <p>Дегидрокостуслактон</p>	Стимулирует корнеобразование <i>Phaseolus aureus</i>	Kalsi P.S. et al. // <i>Phytochemistry</i> . 1981. V. 20. No 7. P. 1539-1542.
 <p>Залузанин D</p>	Тормозит прорастание риса в шелухе и ингибирует рост корней	Asakawa Y., Takemoto T. // <i>Phytochemistry</i> . 1979. V. 18. No 2. P. 285-288.
 <p>Деацетоксиматрикарин</p>	Подавляет образование придаточных корней, стимулирует дыхание <i>Cucumis sativum</i>	Rodriguez E. // <i>Revista Latinoamer. Quim.</i> 1977. V. 8. No 2. P. 56-62.
 <p>Партенин</p>	Сдерживает прорастание семян <i>Crotalaria mucronata</i> L., <i>Cassia tora</i> L., <i>Ocimum basilicum</i> L., <i>O. americanum</i> L., Barley var. "Ratha"	Khosla S.N., Sobtis N. // <i>Pesticides</i> . 1981. V. 15. No 3. P. 8-11.

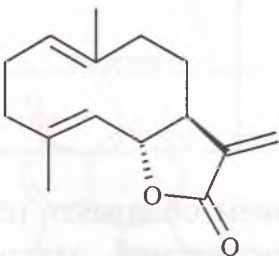
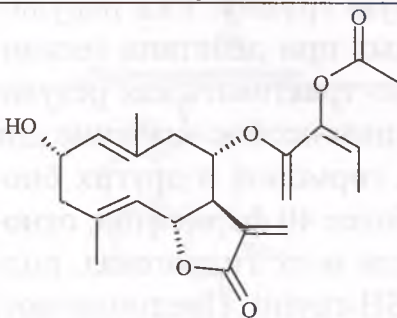
1	2	3
 <p>Висцидулин В</p>	<p>Ингибирует стимулирует <i>sativum</i></p> <p>корнеобразование, дыхание <i>Cucumis</i></p>	<p>Rodriguez E. // Revista Latinoamer. Quim. 1977. V. 8. No 2. P. 56-62.</p>
 <p>Перувин</p>	<p>Ингибирует рост проростков риса (<i>Oryza sativa</i> L.), полностью подавляет всхожесть семян салата</p>	<p>Watanabe S. et al. // Agric. and Biol. Chem. 1981. V. 45. No 12. P. 2919-2920.</p>
 <p>4Z-Гвайанолид-С₁₆</p>	<p>Повышает урожайность риса</p>	<p>Talwar K.K. et al. // Exprientia. 1983. V. 39. No 1. P. 117-119.</p>

Выраженным противоопухолевым действием обладают только те представители этого класса природных соединений, лактонное кольцо которых содержит экзометиленовую группу. Ряд нарушений в метаболизме клеток, обнаруживаемых при действии сесквитерпеновых лактонов, по-видимому, можно трактовать как результат реакции последних с тиолами, имеющими особое значение для специфических функций ряда ферментов, гормонов и других биологически активных белков. Активность более 40 ферментов, относящихся к различным классам, в том числе всех гидрогеназ, подвергается угнетению при блокировании SH-групп. Предполагают, что мишенью действия лактонов являются сульфгидрильные энзи-

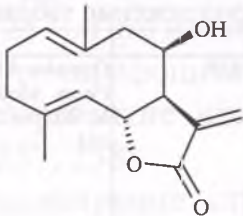
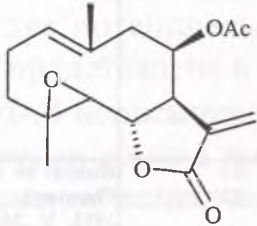
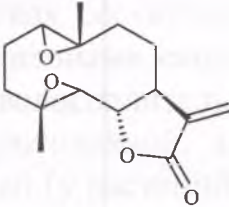
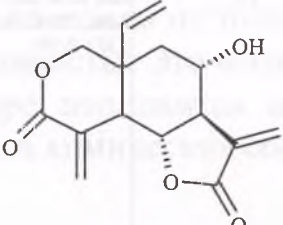
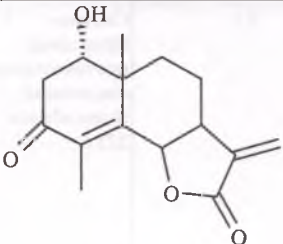
мы, а именно – фосфофруктокиназа. Под действием энантиола полностью исчезает активность некоторых лактонов. Кроме того, описано взаимодействие вернолепина, элефантопина и гименоксона с цистеином, где аминокислота присоединяется своей SH-группой по двойной связи ненасыщенного лактона. При гидрировании метиленовой группы лактонного цикла вернолепина цитотоксичность полученного производного снижается в 10 раз, а в случае гексагидровернолепина противоопухолевая активность полностью исчезает. Определено, что хлоргиссопифолин С в 2,5 раза активнее, чем 6-меркаптопурин, и вызывает значительное подавление синтеза ДНК. Полное ингибирование этим лактоном роста клеток асцитной опухоли Эрлиха при концентрации 0,25 мкг/мл объясняется наличием атома хлора и эпоксидной группы при C₄-C₁₄, которое усиливает активность α -метилен- γ -лактона. Это подтверждено получением соответствующих эпокси-производных хлоргиссопифолинов А, В, D, Е, у которых цитотоксическое действие заметно выше, чем у исходных соединений [251].

Таблица 6.5

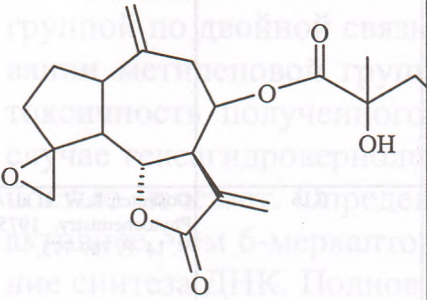
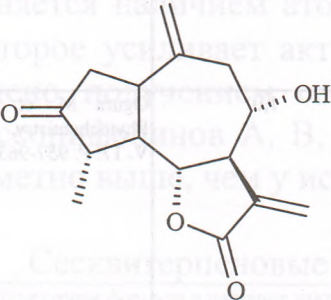
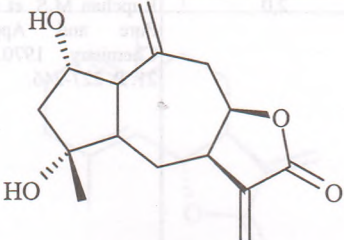
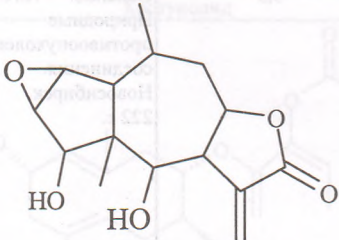
Сесквитерпеновые лактоны с противоопухолевой активностью

Структурная формула и название лактона	Опухолевые штаммы и клетки	ЕД мкг/мл 50 М	Литература
1	2	3	4
 <p>Костунолид</p>	KB	0,26	Ogura M. et al. // <i>Phytochemistry</i> . 1978. V. 17. P. 957-963.
 <p>Эупассерин</p>	P-388 KB	0,23	Kupchan M.S. et al. // <i>J. Org. Chem.</i> 1973. V. 38. P. 1260-1267.

Продолжение таблицы 6.5

1	2	3	4
 <p>Эупатолид</p>	Н Ер-2 W-18 V ₈ -2	0,47 0,34	Lee K. et al. // J. Pharm. Sci. 1972. V. 61. P. 629-634.
 <p>Липиферолид</p>	KB	0,16	Doskotch R.W. et al. // Phytochemistry. 1975. V. 14. P. 769-773.
 <p>Мичеленолид</p>	KB P-388	1,0	Ogura M. et al. // Phytochemistry. 1978. V. 17. P. 957-963.
 <p>Вернолепин</p>	W-256	2,0	Kupchan M.S. et al. // Pure and Applied Chemistry. 1970. V. 21. P. 227-246.
 <p>Людовицин С</p>	KB	5,3	Семенов А.А. // Природные противоопухолевые соединения. Новосибирск. 1979. 222 с.

Продолжение таблицы 6.5

 <p>Хлоргиссопинолин С</p>	<p>Hela 229</p>	<p>0,25</p>	<p>Gonzales A.G. et al. // Planta Medica. 1980. V. 40. No 2. P. 179-184.</p>
 <p>Гроссгемин</p>	<p>Hela KB</p>	<p>0,6 2,2</p>	<p>Bialecki M. et al. // J. Pharmacol. Pharm. 1973. V. 25. P. 195-200.</p>
 <p>Флориленилин</p>	<p>Н</p>	<p>1,0</p>	<p>Lee K. et al. // Tetrah. Lett. 1974. No 26. P. 2287-2290.</p>
 <p>Аутумнолид</p>	<p>KB</p>	<p>3,1</p>	<p>Семенов А.А. // Природные противоопухолевые соединения. Новосибирск. 1979. 222 с.</p>

Примечание: KB – рак носоглотки человека; Н – эпидермоидная карцинома носоглотки человека; Р-388 – лейкоз; W – карциносаркома Уокера.

Гермакранолид аннуитрин при 20 мкг/мл на 50% ингибирует синтез ДНК и на 75% синтез РНК в клетках асцитной опухоли Эрлиха [257]. При исследовании эвпаторипикрина (0,01-1,0 мкг/мл) на культуре лимфоцита было отмечено, что этот гермакранолид блокирует развитие клеток на стадиях метафазы и ранней анафазы [251, 257, 258].

Рассмотрение структурных формул цитотоксических сесквитерпеновых лактонов показывает, что все они содержат по крайней мере две потенциальные алкилирующие функциональные группы. Одна представлена в виде ненасыщенного лактона, роль другой играет α -, β -ненасыщенная кетонная или эпоксидная функция. Сложноэфирная группа выполняет роль «носителя», облегчающего проникновение вещества через клеточные мембраны.

Весьма краткий обзор некоторых данных о биологических свойствах сесквитерпеновых лактонов показывает, что они обладают ценными свойствами: антигельминтным, кардиотоническим, противовоспалительным, противомикробным, противоопухолевым, антипротозойной, антифидантной и аттрактантной, рост регулирующей (у растений) и др. активностью. В связи с этим становится понятным огромный интерес, который проявляют к сесквитерпеновым лактонам не только фитохимики, ботаники, фармакологи, но и клиницисты. Это вселяет надежду на то, что медицинская практика вскоре пополнится ценными лечебными средствами из данного класса химических соединений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Майо де П. Терпеноиды. М. 1963. 494 с.
2. Рыбалко К.С. Природные сесквитерпеновые лактоны, М. 1978. 320 с.
3. Ruzicka L., Meyer J., Mingazzini M. Uber die Naphtalinkohlenwasserstoffe Cadalin und Euadlein, zwei aromatische Grundkorper der Sesquiterpenreiche // Helv. Chim. Acta. 1922. Bd. 5. S. 345
4. (Ruzicka L.) Ружичка Л. Значение теоретической органической химии. Под. ред. А.Тодда. М. 1959. С. 187-222
5. Kelsey R.G., Shafizadeh F. Sesquiterpene lactones and systematics of the genus *Artemisia* // Phytochem., 1979, V. 18. P. 1591-1611
6. Адекенов С.М., Кагарлицкий А.Д. Химия сесквитерпеновых лактонов. Алма-Ата. 1990. 188 с.
7. Кисилева Е.Я., Шейченко В.И., Рыбалко К.С., Калабин Г.А., Баньковский А.И. Строение инулицина – нового сесквитерпенового лактона из *Inula japonica* // Химия природ. седин. 1971. С. 263-270
8. Breton-Funes J.L. Sesquiterpene lactones: their investigation in *Compositae*, the Canary Islands and the Iberian Peninsula. Caja Gen Ahorrus: Sata Cruz de Tenerife. Spain, 1974.
9. Fischer N.H., Willey R.A., Perry D.L. Sesquiterpene lactones from melampodium (*Compositae*, *Heliantheae*). Structural and byosynthetic consideration // Rev. Latinoamer. Quim. 1976. V.7. P. 87-95
10. Fischer H.D., Fischer N.H., Franck R.W., Oliver E.J. Progress in chemistry of organic natural products. Springer-Verlag, Wien-New York, 1979. V. 38. P. 48-390

11. Geissman T.A. The biosynthesis of sesquiterpene lactones of the *Compositae*. In: Recent Advances in Phytochemistry (Runeckles V.C. and Mabry T.J., eds.). New York and London 1973. V. 6. P. 65-95
12. Herout V. Chemotaxonomy of the family *Compositae* (*Asteraceae*). In: Pharmacognosy and Phytochemistry (H. Wagner and L. Hörhammer, eds.), Wien. Springer, 1971. P. 93-110
13. Herz W. Sesquiterpene lactones in *Compositae*. In: Pharmacognosy and Phytochemistry (H. Wagner and L. Hörhammer, eds.), Wien. Springer, 1971. P. 64-92
14. Sorm F., Dolejs L. Guaianolides and germacranolides. In: Chimie des substances naturelles (Lederer E., ed.). Paris, Herman. 1966. P. 75-113
15. Clark A.M., Hufford C.D. Microbial transformations of the sesquiterpene lactone Costunolide // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1979. P. 3022-3028
16. Jain T.C., Mc Closkey J.E. A facile and stereospecific cyclization of costunolide // Tetrah. Lett., 1969, No 34. P. 2917-2919
17. Pathak S.P., Bapat B.V., Kulkarni G.H. Terpenoids: Part CXLI. Conversion of costunolide into santamarine and reynosin // Indian J. Chem. 1970. No 5. P. 471-472
18. Winter R.E.K., Lindauer R.F. The Photoisomerization of dihydrocostunolide // Tetrah. 1976. V. 32. P. 955-959.
19. Ахмедов И.С., Касымов Ш.З., Сидякин Г.П. Артабин – новый лактон из *Artemisia absinthium* // Химия природ. соедин., 1970. С. 622-623.
20. Юнусов А.И., Касымов Ш.З., Сидякин Г.П. Лактоны *Tanacetum pseudoachillea* // Химия природ. соедин. 1973. С. 276-277

21. Barton D.H.R., Mayo de P. Sesquiterpenoids. Part VIII. The constitution of pyretrosin // J. Chem. Soc. 1957. P. 150-158
22. Talapatra S.K., Patra A., Talapatra B. Lanuginolide and dihydroparthenolide, two new sesquiterpenoid lactones from *Michelia lanuginosa*. The structure, absolute configuration and a novel rearrangement of lanuginolide // J.Chem. Soc. Chem. Commun. 1970. P. 1534-1535
23. Gonzalez A.G., Galindo A., Mansilla H., Alemany A. Conformation of Gallicin, a ten-membered-ring sesquiterpene lactone // Tetrah. Lett. 1979. No 39. P. 3769-3772
24. Gonzales A.G., Galindo A., Mansilla H. Biomimetic Cyclization of gallicin to form guainolides // Tetrah. Lett. 1980. No 36. P. 2015-2017
25. Herz W. Biogenetic aspects of sesquiterpene lactone chemistry // Israel J. Chem. 1977. V. 16. P. 32-44
26. Govindachari T.R., Joshi B.S., Kamat V.N. Structure of parthenolide // Tetrah. 1965. V. 21. P. 1509-1511
27. Yoshioka H., Mabry T.J., Higo A. Photochemistry of isabelin // J. Amer. Chem. Soc. 1970. V. 92. P. 923-927
28. Takeda K. Stereospecific Cope rearrangement of the germacrane-type sesquiterpenes // Tetrah. 1974. V. 30. P. 1525-1534
29. Takeda K., Horibe I., Minato H. Cope rearrangement of some germacrane-type furan sesquiterpenes rearrangement of cis-, trans-cyclodeca-1,5-diene derivatives // J. Chem. Soc. C. 1970. P. 2704-2707
30. Takeda K., Horibe I., Minato H. Absolute configuration of isolinderalactone, dihydroisolinderalactone // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1968. No 7. P. 378-380

31. Grieco P.A., Nishizawa M. Total synthesis of (+)-costunolide // J. Org. Chem. 1977. V. 42. P. 1717-1723
32. Jain T.C., Banks C.M., Mc Closkey J.E. Dehydrosaussurea lactone from costunolide and reversibility in the germacranolide - Cope reaction // Tetrah. Lett. 1970. P. 841-843
33. Simonsen J., Barton D.H.R. The Terpenes. V. 3. The Sesquiterpenes, diterpenes and their derivatives. Cambridge. University Press. 1952. 579 p.
34. Cocker W., Mc Murry T.B.H. Stereochemical relationships in the eudesmane (Selinane) group of sesquiterpenes // Tetrah. 1960. V. 16, P. 181-190
35. Yoshioka H., Mabry T.J., Timmermann B.N. Sesquiterpene lactones. Chemistry, NMR and plant distribution. Tokyo. University of Tokyo Press. 1973. 544 p.
36. Woodward R.B., Brutschy F.J., Baer H. The structure of santonic acid // J. Amer. Chem. Soc. 1948. V. 70. P. 4216-4221
37. Woodward R.B., Kovach E.G. The structure of the santonides // J. Amer. Chem. Soc. 1950. V. 72. P. 1009-1016
38. Barton D.H.R., Gilham P.T. Photochemical transformations. Part IX. The stereochemistry of lumisantonin // J. Chem. Soc. 1960. P. 4596-4599
39. Marx J.N., White E.H. The stereochemistry and synthesis of achillin // Tetrah. 1969. V. 25. P. 2116-2120
40. White E.H., Eguchi S., Marx J.N. The synthesis and stereochemistry of desacetoxymatricarin and the stereochemistry of matricarin // Tetrah. 1969. V. 25. P. 2099-2115
41. Ishikawa K., Mc Murry T.B.H. The chemistry of santonine. Part VIII. Photoreaction of 4 α H-pyrosantonin // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1973. P. 914-920

42. Fujimoto Y., Shimizu T., Tatsuno T. 10-Membered Dienones. Japan. Kokai. 1977. V. 76. P. 125-355. Chem. Abstr. 1977. V. 87. 53463f.
43. Correy E.J., Hortmann A.G. The total synthesis of dihyrocostunolide // J. Amer. Chem. Soc. 1965. V. 87. P. 5736-5742
44. Кирьялов Н.П., Серкерев С.В. Гвайанолиды растений семейства Зонтичных. IV Международный Конгресс по эфирным маслам / Тбилиси. 1968. С. 147-152
45. Yoshioka H., Renold W., Fischer N.H., Higo A., Mabry T.J. Sesquiterpene lactones from *Ambrosia confertifolia* (*Compositae*) // Phytochem. 1970. V.9. P. 823-828
46. Grieco P.A. Method for the synthesis of α -methylene lactones // Synthesis. 1975. P. 67-72
47. Gonzalez G.A., Bermejo B.J., Mansilla H., Massanet G.M., Cabrera I., Amaro J.M., Galindo A. The structure and stereochemistry of Artemisin // Phytochem. 1977. V. 16. P. 1836-1841
48. Herz W., Högenauer G. Ivalin, a new sesquiterpene lactone // J. Org. Chem. 1962. V. 27. P. 905-910
49. Yoshioka H., Mabry T.J., Dennis N., Herz W. Structure and stereochemistry of pulchellin B, C, E and F // J. Org. Chem. (USA). 1970. V. 35. P. 627-630
50. Herz W., Högenauer G., Romo de Vivar A. Constituents of Iva Species. III. Structure of microcephalin, a new sesquiterpene lactone // J. Org. Chem. 1964. V. 29. P. 1700-1703
51. Юнусов А.И., Касымов Ш.З., Сидякин Г.П. Строение та-напсина // Химия природ. соедин. 1976. С. 309-312

52. Irvin M.A., Gieissman. T.A. Sesquiterpene lactones of *Artemisia specites*. New lactones from *A. arbuscula ssp. arbuscula* and *A. tripartita ssp. rupicola* // *Phytochem.* 1969. V. 8. P. 2411-2416
53. Касымов Ш.З., Абдуллаев Н.Д., Сидякин Г.П., Ягудаев М.Р. Анабсин – новый дигвайанолид из *Artemisia absinthium* // *Химия природ. соедин.* 1979. С. 495-498
54. Seaman F.C. *The Botanical Review.* 1982. V. 48. P. 121-550
55. Stevens K. *Isoprenoides in plants* L. – S. Tsai N.Y. Basel. 1984. P. 65-80
56. Назаренко М.В. Гвайанолиды полыни Сиверса – *Artemisia sieversiana* // *Журнал прикладной химии.* 1965. №10. С. 2372-2374
57. Серкеров С.В., Шейченко В.И. Строение изобадхызина. Стереохимия бадхызина и изобадхызина // *Химия природ. соедин.* 1970. С. 425-428
58. Bohlmann F., Gupta R.K., Jakupovic J. A further sesquiterpene lactone esterified with a sesquiterpenic acid // *Phytochem.* 1982. V. 21. P. 460-461
59. Uchiyama T., Nishimura K., Miyase T., Ueno A. Terpenoid glycosides from *Picris hieracioides* // *Phytochem.* 1990. V. 29. P. 2947-2951
60. Сухи М., Героут В., Шорм Ф. Новейшие достижения химии сесквитерпеноидов // *Успехи химии.* 1962. Т. 31. Вып. 8. С. 1004-1023
61. Кагарлицкий А.Д., Адекенов С.М., Куприянов А.Н. Сесквитерпеновые лактоны растений Центрального Казахстана. Алма-Ата. «Наука» Каз. ССР. 1987. 238 С.

62. Каримов З., Касымов Ш.З., Ягудаев М.Р., Сидякин Г.П. Кристаллическая структура сесквитерпенового лактона абсинтина // Химия природ. соедин. 1980. С. 729-730
63. Тарасов В.А., Касымов Ш.З., Сидякин Г.П. Сесквитерпеновые лактоны *Handelia trichophylla* // Химия природ. соедин. 1976. С. 113
64. Тарасов В.А., Абдуллаев Н.Д., Касымов Ш.З., Сидякин Г.П., Ягудаев М.Р. Строение ханделина – нового дигвайанолида из *Handelia trichophylla* // Химия природ. соедин. 1976. С. 745-752
65. Herz W. Romo de Vivar A., Romo J., Viswanatan N. Constituents of Helenium species. XIII. The structure of helenalin and mexicanin A // J. Amer. Chem. Soc. 1963. V. 85. P. 19-26
66. Petit G.R., Cragg G.M. Antineoplastic agents. 32. The pseudoguaianolide helenalin // Experientia. 1973. V. 29. P. 781-787
67. Romo J., Joseph-Nathan P., Diaz F.A. The structure of aromatin and aromaticin // Tetrah. 1964. V. 20. P. 79-81
68. Серкерев С.В. Стереохимия гвайанолидов *Ferula oopoda* // Химия природ. соедин. 1980. С. 629-632
69. Bordoloi M.J., Sharma R.P., Sharma J.C. Biomimetic transformation of a guaianolide to a pseudoguaianolide // Tetrah. Lett. 1986. V. 27. P. 4633-4634
70. Fraga B.M. Natural Product Reports. 1985. V. 2. No 2. P. 147-161
71. Fraga B.M. Natural Product Reports. 1986. V. 3. No 3. P. 273-296
72. Herz W. Recent advances in phytochemistry (T.J.Mabry, R.E.Alston, V.C.Runeckles, eds.). Appleton-Centry-Crofts. NewYork. 1968. V. 1. P. 229-269

73. Roberts J.S., Bryson I. Natural Product Repotrs. 1984. V. 1. No 2. P. 105-169
74. Чугунов П.В., Шейченко В.И., Баньковский А.И., Рыбалко К.С. О строении британина – сесквитерпенового лактона из *Inula britanica* // Химия природ. соедин. 1971. С. 276-278
75. Herz W., Rohde W.A., Rabindran K., Jayaraman K., Jayaraman R., Viswanathan C. Constituents of Helenium Species. X. Revised structure of tenulin // J. Amer. Chem. Soc. 1962. V. 84. P. 3857-3870
76. Mabry T.J. Miller H.E., Kagan H.B., Renold W. The structure of psilostachyn, a new sesquiterpene dilactone from *Ambrosia psilostachya* // Tetrah. 1966. V. 22. P. 1139-1145
77. Yoshioka H., Rüesch H., Rodriguez E., Higo A., Mears J.A. Tetraneurin -B, -C, and -D, New C₁₄ - oxygenated pseudoguaianolides from *Parthenium (Compositae)* // Tetrah. 1970. V. 26. P. 2167-2172
78. Kretchmer R.A., Tompson W.J. The total synthesis of (±)-damsin // J. Amer. Chem. Soc. 1976. V. 98. P. 3379-3385
79. Yoshioka H., Porter T.H., Higo A., Mabry T.J. Photocoronopilin-A, a cleaved pseudoguaianolide from the Potolisis of Coronopilin // J. Org. Chem. 1971. V. 36. P. 229-230
80. Kagan J., Singh S.P., Warden K., Harrison D.A. The photochemistry of parthenin and coronopilin // Tetrah. Lett. 1971. V. 17. P. 1849-1858
81. Clark W.S., Murata Sh., Revial G. Yoshihara K. Synthesis of the citotoxic germacranolide, eudesmanolide // J. Amer. Chem. Soc. 1983. V. 105. P. 625-627
82. Devreese A.A. Demuynck M., De Clercq P.J., Vandewalle M. Guaianolides. 2. Total synthesis of (±)-compressanolide and (±)-estafiatin // Tetrah. 1983. V. 39. P. 3049-3054

83. Fang J.-M. Michael reactions in aprotic media. An effective method of construction of α,α,β -trisubstituted ketons product synthesis // J. Org. Chem. 1982. V. 47. P. 3464-3470
84. Fujimoto Y., Shimizu T., Tatsuno T. Modification of α -santonin. Synthesis of dihydrocostunolide // Tetrah. Lett. 1976. P. 2041-2044
85. Grieco P.A., Nishizawa M. Application of organoselenium chemistry to the total synthesis (\pm)-tuberiferines // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1976. P. 582-597
86. Grieco P.A., Ohfuné Y., Majetich G.F. Pseudoguaianolides. Stereospecific total synthesis of (\pm)-ambrosin, (\pm)-damsin, and (\pm)-psilostachin C // J. Amer. Chem. Soc. 1977. V. 99. P. 7393-7403
87. Grieco P.A., Ohfuné Y., Majetich G.F., Wang C.L.J. Pseudoguaianolides. 2. Stereocontrolled total synthesis of the helenanolide dl-helenalin // J. Amer. Chem. Soc. 1982. V. 104. P. 4233-4240
88. Heathcock C.H., Del Mar E.G., Grabian S.L. Synthesis of sesquiterpene antitumor lactones. 9. The hydronaphthalene route to pseudoguaianes. Total synthesis of (\pm)-confertin // J. Amer. Chem. Soc. 1982. V. 104. P. 1907-1917
89. Heathcock C.H., Tice C.M., Germroth T.C. Synthesis of sesquiterpene antitumor lactones. 10. Total synthesis of (\pm)-parthenin // J. Amer. Chem. Soc. 1982. V. 104. P. 6081-6091
90. Hijfte L.V., Vandewalle M. The total synthesis of 1-oxygenated eudesmanolides // Tetrah. 1984. V. 40. P. 4371-4382
91. Lansbury P.T., Vacca J.P. Superior methodology for γ -lactone annulation: intermolecular alkoxyhydride reduction of conjugated nitriles // Tetrah. Lett. 1982. V. 23. P. 2623-2626

92. Marshall J.A., Ellison R.H., The Stereo-selective total synthesis of pseudoguaianolides: confertin // J.Amer. Chem. Soc. 1976. V. 98. P. 4312-4316
93. Matsueda S. Guaiane type sesquiterpene lactone formation from germacranolide by chemical procedure // Sci. Rep. Hirosaki Univ. 1971. V. 18. P. 8-15
94. Ogura M., Cordell G.A., Farnsworth N.P. Anticancer sesquiterpene lactones of *Michelia compressa* (*Magnoliaceae*) // Phytochem. 1978. V. 17. P. 957-959
95. Rao A.C., Kelkar G.R., Battacharyya S.C. The structure of costunolide, a new sesquiterpene lactone from *Costus* root oil // Tetrah. 1960. V. 9. P. 275-282
96. Schultz A.G., Motica L.A. New Approach to pseudoguaianolide sesquiterpene lactone construction. Total synthesis of dl-confertin // J. Amer. Chem. Soc. 1982. V. 104. P. 5800-5801
97. Still W.C., Schneider M.J. A Convergent route to α -substitued acrylic esters and applications to the total synthesis of (\pm)-Frullanolide // J. Amer. Chem. Soc. 1977. V. 99. P. 948-950
98. Winder P.A., Fischer K. Seven-membered ring synthesis based on arene olefin cycloadditions: the total synthesis of (\pm)-rudmollin // Tetrah. Lett. 1986. V. 27. P. 1857-1860
99. Гордон М. Азулены // Успехи химии. 1953. Т. 22. Вып. 8. С. 948-963
100. Кирьялов Н.П. Структура Ледола. Сборник статей по общей химии. 1953. Вып. 2. С. 1617-1628
101. Шорм Ф., Героут В., Плива И. Успехи химии сесквитерпеноидов // Успехи химии. 1953. Вып. 5. С. 564-579

102. Евстратова Р.И., Рыбалко К.С., Шейченко В.И., Баньковский А.И. Структура арнифолина // Химия природ. соед. 1971. С. 270-275
103. Евстратова Р.И., Рыбалко К.С., Шейченко В.И. Строение сесквитерпенового лактона Репина // Химия природ. соед. 1972. С. 451-456
104. Кирьялов Н.П., Серкерев С.В. О структуре гвайанолида бадхызина из *Ferula oopoda*. Синтез природных соединений, их аналогов и фрагментов, М. -Л. 1965. С. 70-80
105. Кирьялов Н.П., Серкерев С.В. О сесквитерпеновом лактоне бадхызинине из *Ferula oopoda* // Химия природ. соед. 1966. С. 92-95.
106. Yoshioka H., Renold W., Mabry T.J. The structure of salonitenolide and the preferential C₈-relactonization of germacranolides containing C₆-and C₈-lactonizable α -oxygen groups // J. Chem. Commun. 1970. P. 148-153
107. Коновалова О.А., Пименов М.Г., Рыбалко К.С. Перспективы выявления растений содержащих сесквитерпеновых лактонов // Раст. ресурсы. 1974. Т. 10. С. 27-42
108. Саидходжаев А.И. Сесквитерпеновые производные рода *Ferula* // Химия природ. соед. 1979. С. 437-466
109. Herz W., Subramaniam P.S. Geissman T.A. 3-Epiisotelekin from *Gaillardia aristata Pursh.* and the structure of farinosin // J. Org. Chem. 1968. V. 33. P. 3743-3749
110. Kupchan M., Aynehchi Y., Cassady J.M. Tumor inhibitory sesquiterpene lactones from *Eupatorium rotundifolium* // J. Org. Chem. 1969. V. 34. P. 3876-3881
111. Geissman T.A., Griffin T.S., Irwin M.A. Sesquiterpene lactones of *Artemisia*. Artecadin from *A. californica* and *A. tripartita ssp. rupicola* // Phytochem. 1969. V. 8. P. 1297-1301

112. Rios T., Romo de Vivar A., Romo J. Stevin, a new pseudoguaianolide isolated from *stevia rhombifolia* // *Tetrah.* 1967. V. 23. P. 4265-4268
113. Herz W., Watanabe H., Mijazaki M., Kishida Y. The structure of parthenin and ambrosin // *J. Amer. Chem. Soc.* 1962. V. 84. P. 2601-2610
114. Касымов Ш.З. Успехи химии сесквитерпеновых лактонов // *Химия природ. соедин.* 1982. С. 551-569
115. Lee K.H., Simpson R.F., Geissman T.A. Sesquiterpenoid lactones of *Artemisia*. Constituents of *Artemisia cana ssp. Cana*. The structure of canin // *Phytochem.* 1969. V. 8. P. 1515-1518
116. Herz W., Högenauer G. Isolation and structure of coronopilin, a new sesquiterpene lactone // *J. Org. Chem.* 1961. V. 26. P. 5011-5015
117. Кагарлицкий А.Д., Адекенов С.М. Новые сесквитерпеновые лактоны из растений Центрального Казахстана // *Изв. АН Каз. ССР. Сер. хим.* 1984. №4. С. 37-40
118. Rybalko K.S., Dolejs L. On terpenes. CXXXII. – Structure of tauremisin, a sesquiterpene lactone of santonine type from *Artemisia taurica Willd.* // *Coll. Czech. Chem. Comm.* 1961. V. 26. P. 2909-2915
119. Бранд Дж. Эглинтон Г. Применение спектроскопии в органической химии. М. Мир. 1967. 280 с.
120. Бхакка Н., Уильямс Д. Применение ЯМР в органической химии. М. Мир. 1966. 244 с.
121. Наканиси К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений, М. Мир. 1965. 216 с.
122. Кирьялов Н.П., Серкерев С.В. К структуре бадхызина // *Химия природ. соедин.* 1968. С. 341-345

123. Серкеров С.В., Алескерова А.Н. О строении сесквитерпенового лактона из *Artemisia fragrans* // Химия природ. соедин. 1978. С.75-77
124. Толстых Л.П., Коновалова О.А., Рыбалко К.С., Шретер А.И. Сесквитерпеновые лактоны видов рода *Artemisia* L. // Раст. ресурсы. 1974. Т. 10. С. 275-302
125. Серкеров С.В. О строении ферулидина – нового сесквитерпенового лактона из *Ferula oopoda* // Химия природ. соедин. 1970. С. 428-431
126. Bermejo-Barrer J., Breton-Funes J.L., Gonzalez G.A. Terpenoids of the *Sonchus*. Part III. Sesquiterpene lactones of *Sonchus jaquini* D.C., *S. pinnatus* Ait., *S. radicans* Ait. // J. Chem. Soc. C. 1966. P. 1298-1301
127. Адекенов С.М., Мухаметжанов М.Н., Кагарлицкий А.Д. Агашин О.В Сесквитерпеновые лактоны *Artemisia glabella* // Изв. АН Каз. ССР. Сер. хим. 1983. №2. С. 52-60.
128. Sanchez-Viesca F., Romo J. Estafiatin, a new sesquiterpene lactone isolated from *Artemisia mexicana* Willd. // Tetrah. 1963. V. 19. P. 1285-1291
129. Prochazka V., Cekan Z., Bates R.B. On terpenes. CLI. Structure of globicin, a guaianolide from *Matricaria globifera* (Thunb.) Druce. // Coll. Czech. Chem. Comm. 1963. V. 28. P. 1202-1206
130. Серкеров С.В. К строению ферулина // Химия природ. соедин. 1970. С. 371-372
131. Серкеров С.В. О структуре ооподина и дегидроооподина // Химия природ. соедин. 1972. С. 63-66
132. Серкеров С.В. Бадхызидин – новый сесквитерпеновый лактон из корней *Ferula oopoda* // Химия природ. соедин. 1972. С. 176-180

133. Drozd B., Grabarczyk H., Samek Z. Revision of the Structure of Eupatoriopicrin // Coll. Czech. Chem. Comm. 1972. V. 35. P. 1546-1547
134. Серкеров С.В., Алескерова А.Н. Строение нового гермакранолида шоначалина А из *Artemisia fragrans* // Химия природ. соедин. 1985. С. 196-199
135. Серкеров С.В., Алескерова А.Н. Строение шоначалина Д-нового элеманолида // Химия природ. соедин. 1987. С. 101-104
136. Снатцке Г. Стереохимия сесквитерпенов и циркулярный дихроизм / IV Международный Конгрес по эфирным маслам. Тбилиси. 1968. Т. 1. С. 316-317
137. Дисперсия оптического вращения и круговой дихроизм в органической химии. Под ред. Снатцке Г.М. 1970. С. 188-194
138. Моисеева Г.П., Касымов Ш.З., Ягудаев М.Р., Сидякин Г.П. Определение обсоветной конфигурации асимметрического центра при C_{11} в эвдесманолидах // Химия природ. соедин. 1980. С. 343-346
139. Моисеева Г.П., Акыев Б., Касымов Ш.З., Сидякин Г.П. К строению лактонов арсанина и арсантина // Химия природ. соедин. 1973. С. 167-169
140. Моисеева Г.П., Юсупова И.М., Касымов Ш.З., Юсупов М.И. Циркулярный дихроизм продуктов аминирования лактонов // Химия природ. соедин. 1982. С. 320-323
141. Моисеева Г.П., Юсупова И.М., Касымов Ш.З., Юсупов М.И. Циркулярный дихроизм гвайанолидов и продуктов их аминирования // Химия природ. соедин. 1984. С. 722-724

142. Жунке А. Ядерный магнитный резонанс в органической химии. М. 1977. С. 7-87
143. Самек З. Некоторые замечания о применении ЯМР-спектроскопии вы-сокого разрешения для выяснения стереохимии γ -лактонного кольца природных сесквитерпенов / Тез. докл. 7-го Международного симпозиума по химии природных соединений. Рига. 1970. С. 708
144. Yoshioka H., Mabry T., Irvin M.A. et al. Geminal coupling and paramagnetic shift of exomethylene protons in the α,β -unsaturated- γ -lactone group of sesquiterpene lactones contained C₈- α -hydroxyl groups // Tetrah. 1971. No 27. P. 3317
145. Леви Г., Нельсон Г. Руководство по ядерному магнитному резонансу углерода-13 для химиков органиков. М. 1975. 296 с.
146. Серкерев С.В. Исследование сесквитерпеновых лактонов методом спектроскопии ЯМР ^{13}C . I. Спектры ЯМР ^{13}C бадхызина и его производных // Химия природ. соедин. 1982. С. 452-455
147. Серкерев С.В. Терпеноиды и фенольные соединения растений семейств *Asteraceae* и *Apiaceae*. Диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук в форме научного доклада. Ташкент. 1991. 52 с.
148. Серкерев С.В. Исследование сесквитерпеновых лактонов методом спектроскопии ЯМР ^{13}C . II. Спектры ЯМР ^{13}C алханина, ацетилартемизина и тауремизина // Химия природ. соедин. 1982. С. 455-457
149. Абдуллаев Н.Д., Ягутаев М.Р., Тарасов В.А. и др. Спектры ЯМР ^{13}C ханделина и его производных // Химия природ. соедин. 1979. С. 329-334

150. Серкеров С.В. Исследование сесквитерпеновых лактонов методом спектроскопии ЯМР ^{13}C . III. Спектры ЯМР ^{13}C артемина и его производных // Химия природ. соедин. 1983. С. 576-578
151. Webrli F.W., Wirtlin J. Interpretation of ^{13}C NMR spectra. Heyden. London. 1976.
152. Бейнон Дж. Масс-спектрометрия и его применение в органической химии. М. Мир. 1964. 702 с.
153. Полякова А.А., Хмельницкий Р.А. Масс-спектрометрия в органической химии. Л. 1972. 268 с.
154. Будзикевич Г., Джерасси К., Уильямс Д. Интерпретация масс-спектров органических соединений. М. Мир. 1966. 324 с.
155. Бокий Г.Б., Порай-Кошиц М.А. Рентгеноструктурный анализ. М. Изд-во МГУ. 1964. Т. 1. 490 с.
156. Cox P.J., Sim G.A., Roberts J.S. et al. Stereochemistry of the biological divinyloxiran-dihydro-oxepin rearrangement: X-ray studies of the sesquiterpenoids miscandenin and dihydromikanolide // J. Chem. Soc. Comm. 1973. No 13. P. 428
157. Lee K.H., Furukawa H., Kozura M. et al. Molephantin, a novel citotoxic germacranolide from *Elephantopus mollis*. X-ray crystal structure // Chem. Commun. 1973. P. 476
158. Mc Phail A.T., Miller R.W., Mompon B. et al. Structure and stereochemistry of Vernodesmine // Tetrah. Lett. 1975. No 43. P. 3675
159. Holub M., Budesinski M. Sesquiterpene lactones of the *Umbelliferae* // Phytochem. 1986. V. 25. P. 2015-2026

160. Rychlevska U., Serkerov S.V. Sesquiterpene lactones of the *Umbelliferae*. Structural characterization of badkhsyn and its C(5)-epimer isobadkhsyn // *Acta Crystallographica*. 1991. C. 47. P. 872-877
161. Rychlevska U., Szczepanska B., Serkerov S.V. Two eudesmanolide – type sesquiterpene lactones from *Umbelliferae* // *Acta Crystallographica*. 1992. C. 48 P. 1543
162. Серкеров С.В., Алескерова А.Н. Стереохимия алханина и алханола // *Химия природ. соедин.* 1979. С. 488-490
163. Серкеров С.В., Алескерова А.Н. Строение нового гермакранолида – шоначалина С из *Artemisia fragrans* // *Химия природ. соедин.* 1985. С. 787-790
164. Юнусов А.И., Касымов Ш.З., Сидякин Г.П. Танацин – новый гермакранолид из *Tanacetum pseudoachillea* // *Химия природ. соедин.* 1975. С. 262
165. Юнусов А.И., Абдуллаев Н.Д., Касымов Ш.З., Сидякин Г.П. Танахин новый сесквитерпеновый лактон из *Tanacetum pseudoachillea* // *Химия природ. соедин.* 1976. С. 263
166. Сафарова А.Г., Серкеров С.В., Алескерова А.Н. О строении сесквитерпенового лактона артапшинина // *Химия природ. соедин.* 1997. С. 837-840
167. Серкеров С.В., Алескерова А.Н. Артапшин – новый сесквитерпеновый лактон из *Artemisia fragrans* // *Химия природ. соедин.* 1983. С. 578-581
168. Irvin M.A., Lee K.H., Simpson R.F. Sesquiterpene lactones of *Artemisia ridentii* // *Phytochem.* 1969. V. 8. P. 2009-2014
169. Рыбалко К.С., Баньковский А.И., Шейченко В.И. Природные сесквитерпеновые лактоны. Лекарственные растения. М. Колос. 1969. Т. 15. С. 168-321

170. Серкеров С.В. Фероподин – сесквитерпеновый лактон из корней *Ferula oopoda* // Химия природ. соедин. 1969. С. 245-247
171. Серкеров С.В. К строению фероподина // Химия природ. соедин. 1971. С. 667-668
172. Suchy M., Herout V., Sorm F. Proof of structure of guaianolides artabsin and arborescin // Coll. Czech. Chem Comm. 1964. V. 29. P. 1829-1834
173. Серкеров С.В., Алескерова А.Н. Терпеноиды *Artemisia splendens* // Химия природ. соедин. 1991. С. 203-206
174. Акыев Б., Касымов Ш.З., Сидякин Г.П. Артесин – новый сесквитерпеновый лактон из *Artemisia santolina* // Химия природ. соедин. 1972. С. 733-735
175. Серкеров С.В., Аббасов Р.М., Алескерова А.Н. Сесквитерпеновые лактоны *Artemisia hanseniana* // Химия природ. соедин. 1976. С. 665-666
176. Кечатова Н.А., Рыбалко К.С., Шейченко В.И., Толстых Л.П. О сесквитерпеновых лактонах из *Artemisia taurica*. Химия природ. соедин. 1968. С. 205-208
177. Серкеров С.В., Алескерова А.Н. Новый компонент *Artemisia fragrans* // Химия природ. соедин. 1990. С. 632-635
178. Серкеров С.В., Алескерова А.Н. Шоначалин В – новый эвдесманолид из *Artemisia fragrans* // Химия природ. соедин. 1985. С. 636-639
179. Lee K.H., Geissman T.A. Sesquiterpene lactones of *Artemisia constituents* of *A. ludoviciana ssp. mexicana* // Phytochem. 1970. V. 9. P. 403-408
180. Серкеров С.В. Новый сесквитерпеновый оксилактон из корней *Ferula oopoda* // Химия природ. соедин. 1971. С. 838-839

181. Серкеров С.В. О строении семоподина и оксилактона // Химия природ. соедин. 1976. С. 392-393
182. Серкеров С.В. К вопросу о строении бадхызинина // Химия природ. соедин. 1971. С. 590-594
183. Коновалова О.А., Рыбалко К.С., Шейченко В.И. О сесквитерпеновых лактонах *Artemisia caucasica* // Химия природ. соедин. 1971. С. 741-744
184. Коновалова О.А., Рыбалко К.С., Шейченко В.И. О сесквитерпеновых лактонах *Ferula olgae* // Химия природ. соедин. 1975. С. 590
185. Серкеров С.В. Новый сесквитерпеновый лактон – алканол из *Artemisia fragrans* // Химия природ. соедин. 1979. С. 326-329
186. Толстых Л.П., Шейченко В.И., Баньковский А.И., Рыбалко К.С. Артемин новый сесквитерпеновый лактон из *Artemisia taurica* // Химия природ. соедин. 1968. С. 384
187. Беллами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул. М. 1963. 590 с.
188. Doskotch R.W., El-Feraly F.S., Hufford C.D. Sesquiterpene lactones from pyrethrum flowers // Canad. J. Chem. 1971. V. 49. P. 2103
189. Серкеров С.В. 11,13-дегидроооподин из корней *Ferula oopoda* // Химия природ. соедин. 1969. С. 490-494
190. Серкеров С.В. Сесквитерпеновый лактон семоподин из семян *Ferula oopoda* // Химия природ. соедин. 1969. С. 241-244
191. Серкеров С.В. Ооподин сесквитерпеновый лактон из корней *Ferula oopoda* // Химия природ. соедин. 1969. С. 378-381

192. Lucas R.A., Rovinski S., Kiesel R.J., Dorfman L., Mak Phyllamy H.B. A new sesquiterpene lactone with analgesic activity from *Helenium amarum* (Raf.) H.Rock. // J. Org. Chem. 1964. V. 29. P. 1549; 1201
193. Темникова Т.И. Курс теоретических основ органической химии. М. 1966. С. 199
194. Серкерев С.В. Новый компонент *Artemisia hanseniana* // Химия природ. соедин. 1981. С. 564-568
195. Тарасов В.А., Касымов Ш.З., Сидякин Г.П. Строение и конфигурация арсубина // Химия природ. соедин. 1973. С. 676
196. Holub M., Herout V. On terpenes. CXLVII. Isolation of deacetoxymatricarin from *Artemisia leucodes* Schrenk. // Coll. Czech. Chem. Comm. 1962. V. 27 P. 2980
197. Рыбалко К.С. О сесквитерпеновых лактонах полыней беловатой и австрийской (*Artemisia leucodes* Schrenk. и *A. austriaca* Jacq.) // Журнал общей химии (ЖОХ). 1963. Т. 33. С. 2734-2739
198. Серкерев С.В. Сесквитерпеновый лактон ферулин из корней *Ferula oopoda* // Химия природ. соедин. 1970. С. 134-135
199. Серкерев С.В., Алескерова А.Н. Джейранбатанолид - новый гвайанолид из *Artemisia fragrans* // Химия природ. соедин. 1984. С. 595-598
200. Сафарова А.Г. Сесквитерпеновые лактоны *Artemisia absinthium* // Химия природ. соедин. 1997. С. 834-836
201. Серкерев С.В. Строение чимгандиола. Об идентичности чимгандиола, ферутинола и йешкеандиола. Материалы I Съезда фармацевтов Азербайджана. Баку. 1976. С. 85-87

202. Серкеров С.В., Алескерова А.Н. О сесквитерпеновом лактоне из *Acroptilon repens* // Химия природ. соедин. 1982. С. 712-715
203. Gonzales A.G., Bermeyo B.J., Breton J.L. et al. Quimica de las compuestas. XVIII. Lactonas sesquiterpenicas de la *Artemisia canariensis* Lees. // Ann. Quim. 1973. V. 69. P. 677, 1333
204. Corbella A., Gariboldi P., Jommi G. et al. Absolute stereochemistry of cynaropicrin and related guainolides // Chem. Soc. Chem. Commun. 1972. No 7. P. 386
205. Ohno N., Hirai H., Yoshioka H. et al. Cynaropicrin, a sesquiterpene lactone from *Centaurea americana* // Phytochem. 1973. V. 12. P. 221-222
206. Чугунов П.В., Рыбалко К.С., Шретер А.И. Строение сесквитерпенового лактона саупирин // Химия природ. соедин. 1971. С. 727-736
207. Шейченко В.И., Рыбалко К.С. ЯМР-спектры, строение и стереохимия гросегемина // Химия природ. соедин. 1972. С. 724-730
208. Samek Z., Holub M., Drozd B., Jommi G., Corbella A., Gariboldi P. Sesquiterpene lactones of the *Cynaria scolymus* species // Tetrah. Lett. 1971. P. 4775
209. Серкеров С.В., Рихлевска У., Алескерова А.Н., Мир-Бабаев Н.Ф. Новый гвайанолид – опоферзин из корней *Ferula oopoda* // Химия природ. соедин. 1991. С. 318-319
210. Коновалова О.А., Рыбалко К.С., Пименов М.Г. О сесквитерпеновых лактонах из *Talassia transiliensis* // Химия природ. соедин. 1973. С. 122
211. Серкеров С.В., Киселева В.В. О строении диверсолида // Химия природ. соедин. 1982. С. 525-526

212. Кирьялов Н.П., Серкерев С.В. Новый сесквитерпеновый лактон бадхызин из смолы *Ferula oopoda* // Журнал общей химии. 1964. Т. 34. С. 2813
213. Киселева В.В., Саидходжаев А.И., Никонов Г.К. Сесквитерпеновые лактоны корней *Ferula diversivittata* // Изв. АН ТССР. Сер. хим. 1975. №1. С. 126-127
214. Багиров В.Ю., Шейченко В.И., Гасанова Р.Ю., Пименов М.Г. Изучение лактонов *Ferula malacophyla* // Химия природ. соедин. 1978. С. 445-449
215. Серкерев С.В., Алескерова А.Н. Новый псевдогвайанолит артесовин из *Artemisia szovitsiana* // Химия природ. соедин. 1986. с.645-647
216. Herz W., Jayaraman P., Watanabe H. Constituents of *Helenium* species. IX. The sesquiterpene lactone of *H. flexuosum* Raf. and *H. compestre* Small. // J. Amer Chem. Soc. 1960. V. 82. P. 2276
217. Herz W., Lakshmikanthan M.B. J. Constituents of *Helenium* species. XVII. The sesquiterpene lactones of *Helenium thurberi* Gray. and stereochemistry of bigelovin // Tetrah. 1965. V. 21. P. 1711
218. Dominguez E., Romo J. A new sesquiterpene lactone related to tenulin // Tetrah. 1963. V. 19. P.1415
219. Серкерев С.В., Мир-Бабаев Н.Ф. Новый терпеноидный кумарин транс-диверсин из *Ferula litwinowiana* // Химия природ. соедин. 1987. С. 360-362
220. Melek F.R., Ahmed A. Ahmed, Gershenzon J., Mabry T. 1,2-secogermacranolides from *Helianthus giganteus* and *H. hirsutus* // Phytochem. 1984. V. 23. P. 2573-2575
221. Попл Дж., Шнейдер В., Бернштейн Г. Спектры ядерного магнитного резонанса высокого разрешения. М. 1962. 592 с.

222. Herz W., Kulanthaivel P. An amide from *Salmea seandens* // Phytochem. 1985. V. 24. P. 173-174
223. Molnar P., Szabolcs J., Radics L. Naturally occurring di-cis-violaxanthins from *Viola tricolor*: isolations and identifications by ^1H NMR spectroscopy of four di-cis-isomers // Phytochem. 1986. V. 25. P. 195-199
224. Мир-Бабаев Н.Ф., Серкерев С.В. Кумарины *Ferula litwinowiana* // Химия природ. соедин. 1986. С. 110-111
225. Киселева В.В., Никонов Г.К., Каррыев М.О. Строение диверсина и диверсинина кумаринов *Ferula diversivittata* // Химия природ. соедин. 1975. С. 344-349
226. Байбл Р. Интерпретация спектров ядерного магнитного резонанса. М. 1969. С. 18
227. Bohlman F., Grenz M. // Chem. Ber. 1976. V. 109. P. 1584
228. Серкерев С.В. О строении ароматического сложного эфира из плодов *Ferula oopoda* // Химия природ. соедин. 1972. С. 552-558
229. Ягудаев М.Р., Абдуазимов Х.Л., Юнусов С.Ю. ЯМР-спектры и строение унгминорина // Химия природ. соедин. 1969. С. 99-101
230. Ягудаев М.Р., Абдуазимов Х.Л., Юнусов С.Ю. Изучение строения и стереохимии алкалоидов *Ungernia* методом ЯМР-спектроскопии // Химия природ. соедин. 1970. С. 94-97
231. Умаров Х.С., Исмаилов З.Ф., Юнусов С.Ю. Алкалоиды *Talicttrum flavum*. Строение талфлавина // Химия природ. соедин. 1970. С. 444-446
232. Байшева Х.Ш., Фесенко Д.А., Ростокский Б.К., Перельсон М.Е. Кородаин из *Coridalis paczockii* // Химия природ. соедин. 1970. С. 456-459

233. Фадеева И.И., Ильинская Т.Н., Перельсон М.Е., Кусовков А.Д. Строение алкалоида делаваина // Химия природ. соедин. 1970. С. 140-141
234. Bhacca N.S., Hollis D.P., Johnson L.F., Pier E.A. NMR-spectra Catalog USA. Spectr No 673
235. Горяев М., Плива И. Методы исследования эфирных масел. Алма-Ата. 1962. 556 С.
236. Серкерев С.В. Исследование смолы корней *Ferula jaeschkeana* // Химия природ. соедин. 1973. С. 664
237. Кирьялов Н.П. Виды рода *Ferula* L. – источники новых биологически активных веществ // Сб. Растения семейства зонтичных – источники биологически активных веществ. Л. 1968. С. 129
238. Саидходжаев А.И., Никонов Г.К. Строение ферутина // Химия природ. соедин. 1972. С. 559-563
239. Камилов Х.М., Никонов Г.К. Фенолы *Ferula prangifolia* // Химия природ. соедин. 1972. С. 718-721
240. Sriraman M.S., Nagasampagi B.A., Pandey R.S. Such Dev. 8th International symposium on the chemistry of natural compounds. Delhi. 1972. P. 254
241. Саидходжаев А.И., Никонов Г.К. О строении ферутинола // Химия природ. соедин. 1974. С. 166-171
242. Дамиров И.А., Гольберг И.К., Алиев Р.К. Нахождение сантонина в некоторых видах полыней, произрастающих в Азербайджане. Изд-во Азерб. Университета. Баку. 1957.
243. Vichnewski W., Gilbert B. Schistomicidal sesquiterpene lactone from *Eremanthus elaegans* // Phytochem. 1972. V. 12. p. 2563-

244. Treibs W., Barchet H.M., Stein A. et al. Neuere Untersuchungen Uber Azulene und Azulenbilder // Die pharmazie. 1952. H. 2. S. 65
245. Lee K.H., Kimura T., Okamoto M., Cowherd C.M., Mc Phail A.T., Onan K.D. The structure and stereochemistry of eupahyssopin // Tetrah. Lett. 1976. No 14. p. 1051
246. Herz W., Kietaro A., Hall A.L., Srinivasan A. Antileukemic pseudoguaianolides from *Hymenoxys grandiflora* (T.G.) Parker. Application of lantanoide – induced shifts to structure determination // J. Org. Chem. 1974. V. 39. No 14. p. 2013
247. Drajanowska-Neninska L., Todorowa-Avramova P., Najdenova E. et al. Heleninderivate I Mitt. Biologish active Derivate des Isoalantolactons // Pharmazie. 1973. Bd. 28. No 8. S. 543
248. Рубинчик М.А., Рыбалко К.С., Евстратова Р.И., Конова-лова О.А. Сесквитерпеновые лактоны высших растений как возможный источник новых антипротозойных препаратов // Раст. ресурсы. 1976. Т. 12. Вып. 2. С. 170-181
249. Вучканова С.А., Адчина В.В., Изосимова С.Б. Антибак-териальные и антифунгальные свойства природных лак-тонов // Раст. Ресурсы. 1977. Т. 13. Вып. 3. С. 428-435
250. Kupchan S.M., Eakin M.A., Tomas A.M. Tumor inhibitors. 69. Structure cytotoxicity relationships among the sesquiterpene lactones // J. Med. Chim. 1971. V. 13. No 12. P. 1147
251. Lee K.H., Kim S.H., Farukawo H. et al. Antitumor agents. Synthesis and cytotoxic activity of epoxides of helenalin derivatives // J. Med. Chem. 1975. V. 18. No 1. P. 59

252. Lee K.H., Ibuka T., Kazuka M. Et al. The structure and absolute configurations of florilenalin a new cytotoxic guainolide from Floride *Helenium autumnale* L. // Tetrah. Lett. 1974. No 26. P. 2287
253. Семенов А.А. Природные противоопухолевые соединения. Новосибирск. 1979. 222 с.
254. Barbetti P., Casinovi C.G. // Ann. Ist. Super. Sanita. 1981. V. 17. No 2. P. 282-322
255. Kupchan M.S. // Pure and Applied Chemistry. 1970. V. 21. P. 227-246
256. Горяев М.И., Шарипова Ф.С. Растения, обладающие противоопухолевой активностью. Алма-Ата. 1983. 174 С.
257. Picman K.A. Biological activities of sesquiterpene lactones // Biochemical systematics and ecology. 1986. V. 14. No 3. P. 225-281
258. Spring O. // Phytochem. 1981. V. 20. No 8. P. 1883-1885

SƏRKƏROV SİRACƏDDİN VƏLİ OĞLU

ASTERACEAE VƏ APIACEAE FƏSİLƏSİ
BİTKİLƏRİNİN TERPENOİDLƏRİ
VƏ FENOL TÖRƏMƏLƏRİ

Yığılmağa verilib: 10.10.2005

Çapa imzalanıb: 20.12.2005

Formatı: 70x100 1/16. Həcmi 19,5.

Sifariş 846. Tiraj 500.



**POLYGRAPHIC
PRODUCTION**
Tel/Fax: 447 75 04, Tel: 447 76 05

mətbəəsində çap olunub