

## СИНТЕЗ НОВОГО КОЛХАМИНА С АЦЕТИЛЕНОМ.

**Аликулов Рустам**

д-р хим.наук, доц., Термезский государственный уневерситет  
Республика Узбекистан, г.Термиз

**Атамуратова Дилором**

преподаватель-исследователь, Термезский государственный уневерситет

**Нормуродова Гузал Мейлиевна**

магистрант., Термезский государственный уневерситет

**Икромов Шохимардон Сайфуддинович**

магистрант., Термезский государственный уневерситет

**Холмуродова Сабохат Алмахматовна**

докторант, Термезский государственный университет,

<https://orcid.org/0000-0003-0002-7054>

E-mail: [xomurodovasaboxat84@gmail.com](mailto:xomurodovasaboxat84@gmail.com)

### АННОТАЦИЯ

Производное колхамин синтезировали с использованием ацетилен. Строение синтезированного соединения подтверждено данными ИК- и ПМР-спектров. В ИК-спектрах соединений со сложноэфирной группировкой проявляются полосы поглощения карбонильной группы (1735-1730 см<sup>-1</sup>), а в спектрах гидроксильной группы карбинолов (3400-3450 см<sup>-1</sup>). Из-за алкильной (а не ацильной) природы заместителей, вводимых в аминокгруппу, образующиеся производные в некоторой степени сохраняют основность (особенно с пиридиновым кольцом), что затрудняет выделение примеси колхамин из продуктов реакции. . Поэтому для этой цели прибегают к методу хроматографии на оксиде алюминия (элюенты - смеси эфир-ацетон, ацетон и ацетон-метанол).

**Ключевые слова:** колхамин, ацетилен, ИК-спектроскопия, лекарств из растений, гидрохинон, эквимолекулярных соотношениях.

**SYNTHESIS OF A NEW COLCHAMINE DERIVATIVE WITH  
ACETYLENE**

**Rustam Alikulov**

doctor of Chemical Sciences, Associate Professor, Termez State University  
Republic of Uzbekistan, Termiz

**Dilorom Atamuratova**

lecturer-researcher, Termez State University

**Guzal Normurodova**

Master, Termez State University

**Shokhimardon Ikromov**

Republic of Uzbekistan, Termiz  
Master, Termez State University

**Sabohat Kholmurodova**

Senior researcher, Termez State University,

<https://orcid.org/0000-0003-0002-7054> (primary email

address: [xomurodovasaboxat84@gmail.com](mailto:xomurodovasaboxat84@gmail.com))

**ABSTRAKT**

A colchamine derivative with acetylene was synthesized. The structure of the synthesized compound was confirmed by IR and PMR spectra. In the IR spectra of compounds with an ester group, absorption bands of the carbonyl group (1735-1730 cm<sup>-1</sup>) appear, and in the spectra of the hydroxyl group of carbinols (3400-3450 cm<sup>-1</sup>). Due to the alkyl (rather than acyl) nature of the substituents introduced into the amino group, the resulting derivatives retain, to some extent, basicity (especially with the pyridine ring), which makes it difficult to separate the colchamine impurity from the reaction products. Therefore, for this purpose, resorted to the method of chromatography on aluminum oxide (eluents - a mixture of ether-acetone, acetone and acetone-methanol).

**Key words:** colchamine, propargyl alcohol, IR spectroscopy, plant drugs, hydroquinone, equimolecular ratios.

**ВВЕДЕНИЕ**

В мире алкалоиды - растительные основания, имея совершенно разнообразные химические строения и физиологическую активность составляют один огромный класс органических соединений. Глубокое исследование их

строения и физиологической активности внесло огромный вклад в развитие теоретической органической химии и медицинской практики. В то же время интерес к их исследованию не ослабевает, принося науке и практике все новые результаты. Установление особенностей их строения имеет особое значение.

В мире лекарственных средств созданных на основе алкалоидов групп трополона широкомасштабно используется в практике медицины и органического синтеза. К группе алкалоидов относятся трополоновые, продуцентами которых являются безвременники (*Colchicum L.*) и близкие им растения семейства Лилейных. Структурное разнообразие их алкалоидов, важные физиологические свойства и нахождение все новых их представителей был проведен ряд исследовательских работ. Алкалоиды представляют собой очень большой класс органических соединений из-за их разнообразной химической структуры и физиологической активности. Изучение их строения и физиологической активности внесло большой вклад в теоретическую органическую химию и медицинскую практику, а их изучение теперь дает новые результаты науке и практике. Многие алкалоиды были выделены индивидуально в 19 в., но их строение было доказано в 20 в., а их синтез осуществлен во второй половине 20 в. из-за сложности алкалоидов.

Алкалоид содержащие растения в основном относятся к нескольким видам семейств. Лилии — семейство сложных цветов. Алкалоиды присутствуют не во всех органах растений. Они находятся в определенной части растения. Например, никотин содержится в листьях табака и корне хининового дерева. Растения одного вида содержат несколько алкалоидов. Алкалоиды встречаются в виде солей в растениях.

В нашей стране с целью развития химической промышленности разрабатываются эффективные методы извлечения лекарств из растений, отвечающих современным требованиям, особое внимание уделялось выделению эффективных способов растительных лекарственных веществ, были достигнуты определённые успехи в создании лекарственных препаратов. Меры, предпринятые в этом направлении, привели к определенным результатам, в том числе, принимаются обширные меры по выделению физиологически активных веществ из лекарственных растений, по синтезу их малотоксичных продуктов, а также по изучению состава, структуры и свойств синтезированных соединений, для определения зависимости их физиологической активности от структуры. В связи с ростом и развитием разных отраслей хозяйства возрастает потребность в новых классах соединений, особенно содержащих углерод-углеродную тройную связь. Поэтому химическая продукция, полученная на основе ацетилена и его производных, в последние годы стала объектом широкого исследования

синтетической химии. Особый интерес к этой проблеме объясняется высокой реакционной способностью и большими перспективами практического использования таких синтетических продуктов, на основе которых возможно получение физиологически активных веществ [1, 2] ингибиторов коррозии металлов [3] и прочее.

Основное исходное соединение для проведения синтеза – колхамин - был выделен из растения *Colchicum luteum baker*, произрастающего в степях Сурхандаринской области Республики Узбекистан [4].

Замечено, что введение в молекулу лекарственных веществ групп, содержащих ацетиленовую связь, заметно снижает их токсичность. В работе синтезированы производные колхамина со 2-метил-5-этинилпиридином.

### АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРЫ И МЕТОДОЛОГИЯ

**Синтез производных колхамина с пропаргиловым спиртом.** Навеску 1,0 г колхамина растворяли в 17 мл свежеперегнанного и высушенного диоксана, в полученный раствор добавляли 0,12 г параформа, 0,01 г гидрохинона и 0,03 г однохлористой меди. Затем добавляли эквимолекулярное количество пропаргиловым спиртом. Содержимое в колбе тщательно перемешивали [5-7].

Реакцию конденсации колхамина с ацетиленовыми соединениями проводили по Манниху, в эквимолекулярных соотношениях реагентов.

Полученные вещества представляют собой порошок светло-желтого цвета. Методом тонкослойной хроматографии установлено, что продукты синтеза имеют близкие значения  $R_f$ . В то же время по хроматографической подвижности они сильно отличаются от исходного колхамина, имея высокие значения  $R_f$ .

Вследствие алкильного (а не ацильного) характера вводимых в аминогруппу заместителей, полученные производные сохраняют, в некоторой степени, основность (особенно с пиридиновым кольцом), что затрудняет отделение примеси колхамина от продуктов реакций. Поэтому для этой цели прибегли способу хроматографирования на окиси алюминия (элюенты - смеси эфир-ацетон, ацетон и ацетон-метанол). Тонкослойная хроматография (HIGH.X) анализ аналитов. 0,1 мл экстракта, приготовленного из растения, и раствор алкалоидов свидетеля прикапывают на линию «старт» стеклянной пластины 12x9 см или «серную» пластинку с помощью капиллярной трубки или специальной капельницы при расстоянии 2 друг от друга. (диаметр пятна 5 мм). После высыхания пятен пластинку помещают в хроматографическую камеру с предварительно заполненной смесью жидкостей хлороформ-ацетон-диэтиламин (5:4:1).

По истечении времени хроматографии (30-40 с) планшет вынимают из камеры. высушивают и опрыскивают реактивом Драгендорфа. Выделенные

алкалоиды видны в виде золотых пятен на желтом фоне. Рассчитывают  $R_f$ , сравнивая  $R_f$  экстрактов растений и алкалоидов-свидетелей, определяют, какие алкалоиды присутствуют в растении.

При анализе алкалоидов-консервантов растений и алкалоидов широко применяют все виды хроматографических методов (адсорбционный ионный обмен и др.). Этими методами определяют, сколько и каких соединений содержится в экстракте алкалоидов, выделяют часть алкалоидов и определяют их количество.

Методы определения количества алкалоидов.

Существует много методов определения количества алкалоидов, они основаны на осаждении, окислении, обезвреживании алкалоидов как оснований и образовании соединений различной окраски. Методы определения количества алкалоидов в продукте в основном состоят из 3-х этапов.

1. Экстракция растворителем алкалоидов из продукта.
2. Очистка алкалоидов от различных примесей.
3. Определение количества чистых алкалоидов разными методами.

Определение количества тропановых алкалоидов в продукте. Возьмите ровно 10 г измельченного (диаметром 1 мм) листа и поместите его в бутылку объемом 250 мл. Добавьте 150 мл эфира и 7 мл концентрированного раствора аммиака и встряхивайте в течение 1 часа. В этом случае растворенный в основе и переведенный в эфир раствор алкалоида немедленно фильтруют через вату в другую бутылку вместимостью 200 мл, прибавляют к нему 5 мл дистиллированной воды, встряхивают и дают отстояться. Отмерьте 90 мл концентрированного эфира в цилиндр и перелейте его в делительную воронку вместимостью 200 мл. Цилиндр дважды промывают 10 мл эфира и добавляют в эфирный сепаратор в воронке. В другую делительную воронку диаметром 200 мл добавляют 1% раствор HCl, растворенный в соли алкалоидов. Его фильтруют через фильтровальную бумагу диаметром 5 см. После извлечения кислотной части добавляют 15 мл 1% HCl и встряхивают в течение 3 минут. После этого кислотную часть отделяют и добавляют к предыдущей кислотной части. После добавления к эфирному экстракту 100 мл 1% HCl и взбалтывания в эфирном экстракте не осталось алкалоидов. Раствор алкалоида фильтруют через фильтровальную бумагу, промывают 2 раза 5 мл 1% HCl и сливают в ту же воронку.

% количества алкалоидов в абсолютно высушенном продукте рассчитывают по следующей формуле.

$$X = \frac{(a - v) \cdot 0,00578 \cdot 100 \cdot 100}{P \cdot (100 \cdot W)}$$

где % суммы алкалоидов в X-продукте.

мл 0,02 N HCl, взятой для растворения алкалоида в  $\alpha$ -основном состоянии.

v - количество мл 0,02 н. NaOH, израсходованное на титрование непрореагировавшей 0,02 н. HCl.

Вес продукта, взятый для P-расчета

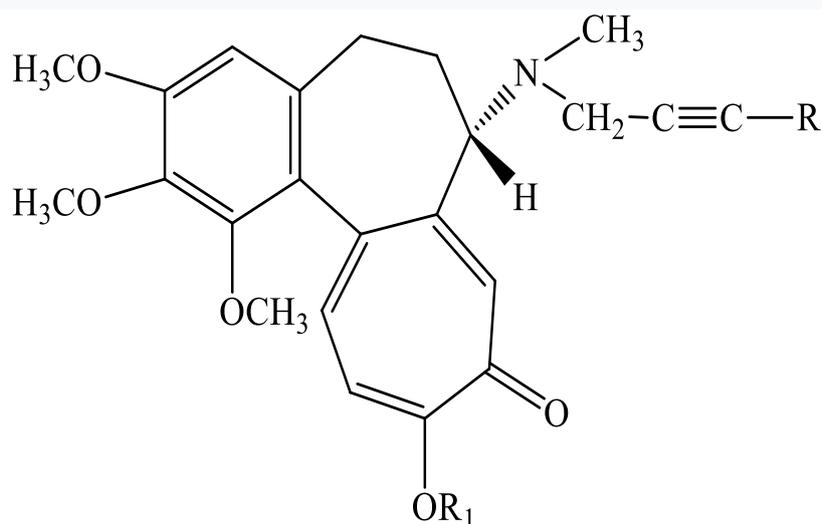
Количество влаги, потерянной при абсолютной сушке W-продукта.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

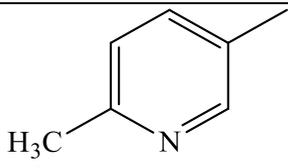
Строение синтезированных соединений подтверждены данными методов ИК- и ПМР-спектроскопии. В ИК-спектрах соединений со сложноэфирной группировкой проявляются полосы поглощения карбонильной группы (1735-1730 см<sup>-1</sup>), а в спектрах карбинолов гидроксильной группы (3400-3450 см<sup>-1</sup>).

Колхаминовый фрагмент синтезированного соединений в-ПМР-спектрах существенно не различается: сигналы N-метильной группы проявляются при 2,20-2,22 м.д, метоксильных групп - 3,56-3,60 (при C-1) и 3,82-3,85 м.д. (при C-2, C-3 C-10), протона Н-4 - при 6,44-6,51 м.д., Н-8 - 7,90-7,96 м.д., Н-11 - 6,68-6,75 м.д. и Н-12 - 7,17-7,22 м.д.

Полученное соединение исследовали спектральными методами и подтвердили, что оно имеет следующую структуру.



*Рисунок 1. структура нового колхамина, синтезированного с ациленом*

R	R <sub>1</sub>	R	R <sub>1</sub>
$\begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}-\text{C}=\text{CH}_2 \\ \parallel \quad   \\ \text{O} \quad \text{CH}_3 \end{array} \quad 49$	OCH <sub>3</sub>		OCH <sub>3</sub>
$\begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}-\text{C}=\text{CH}_2 \\ \parallel \quad   \\ \text{O} \quad \text{CH}_3 \end{array} \quad 50$	NH <sub>2</sub>	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-\text{OH} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array} \quad 56$	OCH <sub>3</sub>
$\begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}-\text{C}=\text{CH}-\text{CN} \\ \parallel \quad   \\ \text{O} \quad \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \quad 51$	OCH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-\text{OH} \\   \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \quad 57$	OCH <sub>3</sub>
$\begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}-\text{C}=\text{CH}-\text{CN} \\ \parallel \quad   \\ \text{O} \quad \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \quad 52$	NH <sub>2</sub>	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-\text{OH} \\   \\ \text{C}_3\text{H}_7 \end{array} \quad 58$	OCH <sub>3</sub>
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{C}=\text{CH}_2 \\   \quad \parallel \quad   \\ \text{CH}_3 \quad \text{O} \quad \text{CH}_3 \end{array} \quad 53$	OCH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3 \\   \\ \text{OH} \end{array} \quad 59$	OCH <sub>3</sub>
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{C}=\text{CH}_2 \\   \quad \parallel \quad   \\ \text{C}_2\text{H}_5 \quad \text{O} \quad \text{CH}_3 \end{array} \quad 54$	OCH <sub>3</sub>	$-\text{CH}_2-\text{OH} \quad 60$	OCH <sub>3</sub>

*Рисунок 1. синтезированные ацетиленовые производные*

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Изучен процесс экстрагирования алкалоидов из растений Solchicum, содержащих алкалоиды, с использованием 3% раствора уксусной кислоты вместо метанола, а также влияние других растворителей.

2. 8 производных колхамина со сложной эфирной группой и ацетиленовой карбинольной связью: 4-(колхамин-N-бутин-2-ил) эфир метакриловой кислоты, 4-(колхамин-N) α-фенил-β-цианакриловой кислоты кислый -бутин-2-ил) эфир, 4-(колхамин-N/1,1-диметилбутин-2-ил) эфир метакриловой кислоты, 4-(колхамин-N/1,1-метилэтилбутин-2-ил) эфир метакриловой кислоты, 4-(колхамин-N/2-метил-5-пропин-1)-пиридин, 4-(колхамин-N/1,1-диметилбутин-2)карбинол, 4-(колхамин-N/1, 1-метилэтилбутин-2)карбинол, 4-

(колхамино-N/1-пропилбутин-2)карбинол, 4-(колхамино-N/пропенил-1-бутин-2)карбинол и 4-(колхамино-N-бутин-2) -ил) изучены способы синтеза спирта и сделаны практические выводы по проведению этих реакций в оптимальных условиях.

3. Сложная сложноэфирная группа аминоколхамина и 2 с ацетиленкарбинольной связью: 4-(аминоколхамино-и-бутин-2-ил) эфир метакриловой кислоты, 4-(аминоколхамино-и)  $\alpha$ -фенил- $\beta$ -цианакриловой кислоты. синтеза -бутин-2-ил) эфира и проанализированы оптимальные условия проведения процесса.

### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ: (REFERENCES)

1. Желдебовская Г.А., Гранин Е.Ф., Куценко О.И., Чаруйская Л.Б., Комаров Н.В. Синтез, свойства и фунгицидная активность ненасыщенных полуфункциональных соединений // Тезисы докладов к Всесоюзной конференции по химическим средствам защиты растений. - УФА, 1982. - С.112-113.
2. Уралов А.У., Абидов У.А., Махсумов А.Г.//Синтез и биологическая активность ацетиленовых кислот // Тезисы докладов в Всесоюзной конференции по химии сред. Защ. растений секция IV. - 1982. – С.175-176.
3. Авторская свидетельство СССР № 239751. Способ замедления коррозии углеродистой стали / Курбанов Ф.К., Махсумов А.Г., Сафаев А.С., Кучкаров А.Б., Абидов У.А., Садыков К.М. - 1969.
4. Аликулов Р.В., Кенжаев Д.Р., Нормуродов Б.А., Маулянов С. Алкалоиды *Colchicum Luteum Baker* // Ўз МУ хабарлари. - 2015 - . №3/1. - 219-б.
5. Аликулов Р.В. Алкалоиды *Colchicum kesselringii Rgl.* и *Merendera robusta Vge.* строения новых гомопроапорфиновых и гомоапорфиновых алкалоидов // Дисс. ...канд. химических наук.. - Ташкент, 1993. - С. 86-90.
6. Аликулов Р.В. [и др.]. Синтез новых производных колхамина и колхамина с пропаргиловым эфиром  $\alpha$ -фенил- $\beta$ -циан акриловой кислоты // *Universum: химия и биология* : электрон. научн. журн. - 2019. - № 8 (62). URL: <https://7universum.com/ru/nature/archive/item/7688>.
7. Аликулов Р.В. [и др.] Синтез нового производного колхамина с пропенилэтинилкарбинолам // *Universum: химия и биология: электрон. научн. журн.* - 2019. - № 12 (66).
8. Alikulov R.V., Kenjaev D.R., Umbarov I.A., Normurodov B.A., Alimnazarov B.X., Geldiev Yu.A. Vydelenie alkaloids from klubnelukovits bezvremennika jyoltogo. IV Republican scientific-practical conference "Actual problems of analytical chemistry", Termez May 1-3, 2014

9. Alikulov R.V., Alimnazarov B.Kh., Geldiev Yu.A., Ruzieva B.Yu. The structure of the new homoporphine alkaloid 12-demethyluteine // *Universum: Chemistry and biology electron. scientific. zhurn.* 2018. No. 3 (45)
10. Alikulov R.V., Alimnazarov B.Kh., Nuraliev G.T., Geldiev Yu.A. The structure of the new homoporphine alkaloid regecolquine // *Universum: Chemistry and biology electron. scientific. zhurn.* 2019. No. 2 (56)
11. Тимбеков Э.Х., Садыков А.С. Масс-спектрометрическое исследование новых алкалоидов растений сем. Лилиасеae. // *Химия природ. соедин.* 1985. № 1. С.3-11.
12. Каметани Т., Ихара М. Расемисатион анд епимеризатион ин исокуинолине анд индоле алкалоидс // *Хетеросейслес.* 1976. Вол. 5, Спес. Иссуе. П. 649-668.
13. Мухаммедьярова Н.Л., Юсупов М.К., Левкович М.Г., Асланов Х.А., Садыков А.С. Строение лутеидина // *Химия природ. соедин.* 1976. № 3. С.354-359.