

Міністерство освіти і науки України
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

**В. В. Ліпсон
М. Л. Бабак
О. М. Семененко**

ЛАБОРАТОРНІ РОБОТИ З ХІМІЇ ПРИРОДНИХ НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНИХ СПОЛУК

Навчально-методичний посібник

Харків – 2017

УДК 547.9/.8:615
ББК 24.239
Л 61

Рецензенти:

Н. М. Колос – доктор хімічних наук, професор, професор кафедри органічної хімії Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна;
Л. А. Шемчук – доктор хімічних наук, професор, завідувач кафедри органічної хімії Національного фармацевтичного університету.

*Затверджено до друку рішенням Науково-методичної ради
Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна
(протокол № 2 від 25.02.2016 р.)*

Ліпсон В. В.

Л 61 Лабораторні роботи з хімії природних низькомолекулярних сполук : навчально-методичний посібник / В. В. Ліпсон, М. Л. Бабак, О. М. Семененко. – Х. : ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2017. – 56 с.

Посібник призначається для студентів, магістрантів, а також дослідників, які спеціалізуються в галузі органічної, фармацевтичної хімії, біохімії, технології харчових продуктів або парфумерно-косметичних засобів, а також в галузі хімічного матеріалознавства.

Лабораторні роботи охоплюють такі основні теми: виділення органічних речовин з природної сировини, розділення сумішей на індивідуальні компоненти, синтетичні трансформації природних сполук та методи доведення їх будови.

УДК 547.9/.8:615
ББК 24.9/239

© Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, 2017
© Ліпсон В. В., Бабак М. Л., Семененко О. М., 2017
© Дончик І. М., макет обкладинки, 2017

ЗМІСТ

Вступ.....	5
Розділ 1. Природні аліфатичні карбонові кислоти та їх похідні.....	6
1.1. Левулінова кислота з картопляного крохмалю.....	7
1.2. α -ангеліколактон.....	7
1.3. Оксалатна кислота з деревини	8
1.4. Сорбінова кислота.....	9
Розділ 2. Терпеноїди	10
2.1. Синтез ментону окисненням ментолу	12
2.2. Хамазулен з гіркового полину	13
2.3. Абієтинова кислота з каніфолі	14
2.4. Сclareол з шавлії	15
2.5. Синтез β -іонону з цитралю	16
2.6. Бетулін з березової кори	17
2.7. Синтез похідних бетуліну.....	18
2.7.1. Алобетулін	19
2.7.2. Алобетулон	20
2.7.3. Бетулоновий альдегід.....	20
2.7.4. Бетулонова кислота	21
2.7.5. Бетулінова кислота	22
2.8. Синтез 2-вінільних похідних тритерпеноїдів лупанового ряду. 23	
2.8.1. (<i>E</i>)-2[(4'-хлорофеніл)метиліден]алобетулон	23
2.8.2. (<i>E</i>)-2[(4'-метоксифеніл)метиліден]алобетулон	24
2.8.3. <i>E</i> -2-((3-(4-бромфеніл)-1-феніл-1 <i>H</i> -піразол-4-іл) метиліден)луп-20,29-ен-3-он-28-карбальдегід.....	25
2.8.4. (<i>E</i>)-2-[(4'-хлорофеніл)метиліден]алобетулін.....	25
2.8.5. <i>E</i> -2-(((3-(4-бромфеніл)-1-феніл-1 <i>H</i> -піразол-4-іл) метиліден]бетулін	26
2.9. (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)- та (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1-(4'-хлорофеніл)-2,2'- спіроциклопропілалобетулін	27
2.10. (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-(4'-хлорофеніл)-2,2'-спіро-оксираноалобетулін... 28	
Розділ 3. Феноли та їх похідні.....	30
3.1. Арбутин з листя толокнянки	32
3.2. Гесперидин та гесперетин зі шкірки апельсину	33
3.2.1 Кислотний гідроліз гесперидину	34
3.3. Нарингін зі шкірки грейпфруту	35
3.4. Келін з плодів амі зубної	36
3.5. Рутин і кверцетин з листя гречки.....	36
3.5.1. Кислотний гідроліз рутину.....	37
3.6. 1,8-діокси-2-ацетилнафталін з кори крушини	38

Розділ 4. Алкалоїди.....	39
4.1. Піперин з чорного перцю	40
4.2. Цитизин з термопсису.....	41
4.3. Кофеїн з чайного листа.....	42
4.4. Теобромін з порошку какао.....	43
4.5. Кофеїн із теоброміну.....	43
4.6. Соласодин з пташиного пасльону.....	43
Розділ 5. Рослинні пігменти – представники різних груп природних сполук.....	46
5.1. Хлорофіл з листя кропиви.....	48
5.2. Одержання суміші хлорофілів	49
5.3. Каратиноїд-капсантин з паприки.....	50
Література.....	52
Додаток.....	53

ВСТУП

Природні сполуки – важливе джерело активних фармацевтичних інгредієнтів, речовин для парфумерно-косметичних виробів, харчових ароматизаторів і барвників, засобів захисту рослин, реагентів, хіральних каталізаторів та сорбентів для органічного синтезу, а також компонентів рідкокристалічних матеріалів для електронних пристроїв. У нашому посібнику подано низькомолекулярні речовини з різних класів природних сполук, які можна достатньо легко вилучити з доступної сировини або синтезувати у лабораторних умовах, ввести до їх складу додаткові функціональні групи і нові фрагменти для надання певних властивостей, важливих для практичного застосування.

ПРИРОДНІ АЛІФАТИЧНІ КАРБОНОВІ КИСЛОТИ ТА ЇХ ПОХІДНІ

Карбонові кислоти – важлива група сполук, які, окрім органічного синтезу, широко використовуються для виготовлення косметичних засобів, засобів гігієни і побутової хімії, у харчовій промисловості, медицині, а також сільському господарстві для збереження соковитих кормів. Нижчі жирні кислоти з довжиною ланцюга від C_1 до C_3 виявляють антисептичні властивості, завдяки чому їх застосовують як консерванти і регулятори кислотності. Ненасичена гекс-2,4-(*транс, транс*)-дієнова (сорбінова) кислота і її солі пригнічують розвиток пліснявих грибів, дріжджів та бактерій. Тому сорбати є популярними харчовими консервантами, а також емульгаторами, що входять до складу маргарину, плавлених сирів, кремів, зубних паст, губних помад та дезодорантів [1, 2].

Вищі жирні кислоти (ВЖК) з C_{16} - C_{20} атомами у ланцюзі як насичені, так і ненасичені є компонентами мембранних ліпідів та жирів, виступають важливим джерелом енергії та субстратами для синтезу простагландинів, тромбоксанів та лейкотриєнів. За біосинтетичним походженням вони похідні ацил-СоА [3,4]. Промисловим джерелом кислот нормальної будови з парною кількістю атомів карбону є природні жири. Гідролізом останніх видобувають ці речовини і гліцерин. Солі ВЖК (натрієві – тверді, калієві – рідкі) використовують як ПАВ у милах і шампунях. Солі, які містять катіони Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Al^{3+} , запобігають злежуванню і грудкуванню сипучих харчових сумішей: сухого молока, сухих супів та інших продуктів швидкого приготування [1]. У косметичних засобах пальмітинова кислота виступає емульгатором та емоментом (речовиною, що пом'якшує і розгладжує шкіру, діючи тільки у її роговому шарі). Стеарат цинку входить до складу компактних рум'ян та тіней, а у сполученні зі стеаратом магнію надає пудрі адгезивних та ковзаючих властивостей. Бегенова кислота – компонент жирної основи губних помад. Ненасичені ВЖК, такі як лінолева, α -, γ -ліноленова та їх естери завдяки легкості проникнення крізь шкіру використовуються як захисні (бар'єрні) речовини у кремах [2].

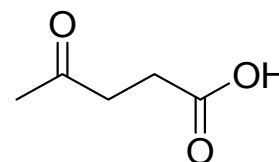
Гідроксикислоти – моно- (гліколева, молочна) і дикарбонові (яблучна, винна, лимонна) та їх солі – рекомендовані як регулятори кислотності харчових продуктів та хімічні пілінги у відповідних косметичних засобах. Лактат Al^{3+} – відома антиперспірантна добавка до дезодоруючої косметики, лактат Fe^{2+} – лікарський засіб для профілактики і лікування залізодефіцитної анемії, а також емульгатор у виготовленні плавлених сирів [1, 2].

Більшість зазначених кислот на сьогодні одержують синтетичним шляхом. Наприклад, сорбінова кислота утворюється в результаті при-

єднання кетену до кротонового альдегіду або під час конденсації останнього з маленовою кислотою з подальшим декарбоксілюванням. Утім, є багато способів вилучення аліфатичних кислот і їх похідних з природної сировини, які можна використовувати в лабораторних умовах.

1.1. Левулінова кислота з картопляного крохмалю

Ця кислота є консервантом, їй притаманні антисептичні та протизапальні властивості. Левулінат натрію використовують як компонент антифризу, кальцієва та магнієва солі – стимулятори росту рослин, а естери – пластифікатори.



$C_5H_8O_3$

М.м. 116.1

Сировина і реактиви:

Картопляний крохмаль, 100 г

HCl конц., 100 мл

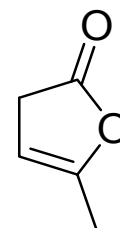
У порцеляновій чашці розчиняють 100 г картопляного крохмалю у 100 мл концентрованої хлоридної кислоти до утворення негустого сиропу. Його переносять у колбу, яку нагрівають зі зворотним холодильником 20 год на водяній бані. Охолоджують і відфільтровують гумінові речовини на воронці Бюхнера з полотняним фільтром, осад ретельно віджимають. Фільтрат випарюють при зниженому тиску. Коричневий густий залишок переганяють у вакуумі. Майже безбарвна кислота переганяється при 154 °С/14 мм і застигає у приймачі, т. пл. 33 °С.

1.2. α -ангеліколактон

Сировина і реактиви:

Левулінова кислота, 100 г

Na_2CO_3 , Na_2SO_4 б/в

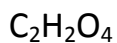
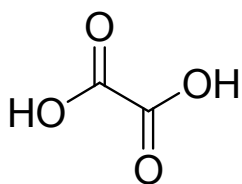


$C_5H_6O_2$

М.м. 98.1

У колбу об'ємом 250 мл переносять 100 г левулінової кислоти і здійснюють перегонку на металічній бані при 190–200 °С під вакуумом водоструменевого насосу. Вихід суміші лактонів 70 г (83 %). Після закінчення перегонки продукт переносять у ділільну воронку і обробляють насиченим розчином Na_2CO_3 для видалення домішки левулінової кислоти, потім промивають водою до нейтральної реакції. Сушать над б/в Na_2SO_4 і переганяють під вакуумом. Одержаний продукт містить 90–95 % α -ангеліколактону і 5–10 % β -ангеліколактону.

1.3. Оксалатна кислота з деревини



М.м. 90.0

Оксалатна кислота та її солі широко розповсюджені у рослинах, зокрема, оксалат калію міститься у щавлі. Вона є природним метаболітом і в організмі ссавців. Завдяки здатності цієї найпростішої дикарбонової кислоти виступати відбілювачем шкіри і ластовиння, її використовують у спеціальних косметичних кремах [2]. Оксалатна кислота входить до складу засобів побутової хімії, призначених для видалення вапняного нальоту та іржі, бо легко зв'язує іони кальцію і заліза. У текстильній та шкіряній промисловості вона застосовується як протрава. Діетил- та дибутилоксалат – розчинники целюлози. Низка естерів оксалатної кислоти та заміщених фенолів використовується як хемілюмінесцентні реагенти. Окрім синтетичних методів одержання цієї кислоти, іноді вдаються до способу лужної деструкції деревини.

Сировина і реактиви

Деревна тирса, 50 г

NaOH, 150 г

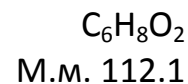
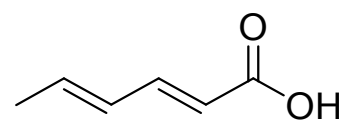
Ca(OH)₂, H₂SO₄

Деревну тирсу (краще використовувати соснову або ялинову) у кількості 50 г змішують у склянці з розчином 150 г NaOH у 300 мл води і перемішують. Суміш переносять на чавунну пательню і плавлять у витяжній шафі 3 год при температурі 200–220 °С. Термометр у металічній гільзі використовують при цьому як мішалку. Зеленоватий розплав охолоджують, переносять у стакан, змішують з водою і відфільтровують від темно-бурого шламу. Розчин випарюють до кристалізації оксалату натрію. Після охолодження кристалічний осад відфільтровують, розчиняють у киплячій воді та обробляють 5 % розчином Ca(OH)₂. Осад оксалату кальцію, що утворився, відфільтровують, промивають на фільтрі водою, переносять у стакан і додають 20 % розчин H₂SO₄. Осад CaSO₄ відфільтровують, розчин оксалатної кислоти випарюють під зниженим тиском до початку утворення кристалічного осаду. Суміш охолоджують і відфільтровують кристалогідрат оксалатної кислоти. Вихід 28–40 %, залежності від породи дерева, т. пл. 98 °С. Для одержання безводної оксалатної кислоти використовують вакуумну сублітацію кристалогідрату при 160–170 °С. Т. пл. безводної оксалатної кислоти 189 °С.

1.4. Сорбінова кислота

Свою назву кислота одержала від лат. *sorbus* – горобина, з ягідного соку якої її вперше виділив А. В. Гофман у 1859 році. Цю кислоту (E200) та її солі (натрію сорбат E201, калію сорбат E202, кальцію сорбат E203) використовують з метою консервації і запобігання пліснявіння безалкогольних напоїв, соків, хлібобулочних та кондитерських виробів, мармеладу, джемів, варення, а також зернистої ікри, сирів, ковбас, під час виробництва згущеного молока для попередження його потемніння (перешкоджає розвитку шоколадно-коричневої плісняви). Так само зазначені консерванти застосовують для обробки пакувальних матеріалів для харчових продуктів. Допустимий вміст сорбатів у продуктах 0.05–0.2 %. Щорічний світовий обсяг виробництва цієї кислоти складає 30 тис. т [1].

Відомі чотири ізомерні форми сорбінової кислоти. Природна речовина є *транс-транс*-ізомером з т. пл. 135.5°C. У лабораторних умовах її можна синтезувати за Кневенагелем з кротонового альдегіду та маленової кислоти.



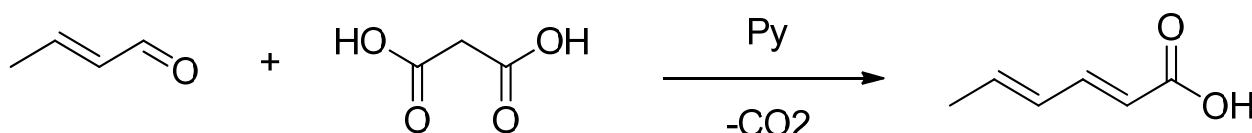
Реактиви:

Кротоновий альдегід, 4 г

Маленова кислота, 6 г

Піридин, 6,1 мл

Етер, H₂SO₄ конц.



Суміш 4 г перегнаного кротонового альдегіду (т. кип. 102–103 °С), 6 г маленової кислоти та 6,1 мл піридину кип'яють зі зворотним холодильником 2 год до припинення виділення CO₂. Суміш охолоджують і для зв'язування піридину при охолодженні льодом додають розчин (1:1) концентрованої сульфатної кислоти у воді. Кислотність середовища контролюють за конго. Через деякий час з реакційної суміші випадає сорбінова кислота, яку відфільтровують і промивають на фільтрі невеликою кількістю льодяної води. Додаткову кількість кислоти можна вилучити з реакційного розчину екстракцією етером. Загальний вихід 2 г. Сорбінову кислоту очищають кристалізацією з гарячої води, т. пл. 134–135 °С.

ТЕРПЕНОЇДИ

Природні сполуки, карбоновий скелет яких складається з фрагментів C_5 , C_{10} , C_{15} , C_{20} ... C_{40} одержали загальну назву терпенів, терпеноїдів або ізопреноїдів. Вони містяться у насінні, коріннях, стеблах, листі, квітках вищих рослин, а також присутні у деяких мікроорганізмах, водоростях та комах. Окрема група терпеноїдів – стероїди – сполуки з циклопентано-пергідрофенантроновим скелетом. Вони також можуть бути як тваринного, так і рослинного походження, до того ж синтезуються дріжджами. Окремі з них відіграють надзвичайно важливу роль у регулюванні обміну речовин у ссавців та людини, зокрема у забезпеченні репродуктивних функцій [4].

Вивчення терпенів привело до з'ясування однієї з фундаментальних основ природознавства. Ще у 1887 р. О. Валах сформулював «ізопренове правило», згідно з яким монотерпеноїди побудовані з ізопренових (2-метилбута-1,3-дієнових) залишків. У 1953 р. Л. С. Ружичка, виходячи з цього правила, а також на підставі великого експериментального матеріалу, накопиченого біохіміками, запропонував «біогенетичне ізопренове правило», в якому об'єднав усі існуючі до того часу фрагментарні відомості. Згідно з сучасними уявленнями положення, викладені Л. С. Ружичкою полягають у такому:

- представник будь-якої групи C_5 , C_{10} , C_{15} , C_{20} ... C_{40} терпеноїдів походить від єдиної «батьківської» сполуки, притаманної саме цій групі. Тобто родоначальники кожної групи поєднані між собою гомологічним зв'язком;

- мевалонова ((*R*)-3,5-дигідрокси-3-метилпентанова) кислота є біопрекурсором усіх терпеноїдів. Ця кислота, в свою чергу, походить від ацетил-СоА;

- родоначальники гемітерпеноїдів (C_5 -сполук) – ізопентенілпірофосфат та диметилалілпірофосфат (IPP та DMAPP); монотерпеноїдів (C_{10} -сполук) – геранілпірофосфат (GPP); сесквітерпеноїдів (C_{15} -сполук) – фарнезилпірофосфат (FPP); дитерпеноїдів (C_{20} -сполук) – геранілгеранілпірофосфат GGPP; сестерпеноїдів (C_{25} -сполук) – геранілфарнезилпірофосфат (GFPP); тритерпеноїдів (C_{30} -сполук) – сквален; каротиноїдів (C_{40} -сполук) – фітоєн.

Таким чином, синтез усіх ізопреноїдів аж до сполук C_{25} складається з послідовного приєднання C_5 -фрагментів IPP до стартового DMAPP (що узгоджується з «ізопреновим правилом» О. Валаха). Біопрекурсори сполук зі C_{30} - та C_{40} -скелетом утворюються в результаті відновного об'єднання двох FPP (C_{15}) та GGPP (C_{20}) залишків відповідно. Це означає, що конденсуючі ферменти об'єднують два еквівалентні фрагменти. В той же час речовини з остовом C_{18} - C_{28} , зокрема стероїди, або інші, скелет яких складається з атомів карбону, кількість яких не є кратною п'яти,

можуть утворюватися в результаті окислювальної деструкції вищих представників цього ряду [3, 4].

Терпеноїди виявилися сполуками, вивчення будови і хімічних властивостей яких стало потужним поштовхом для розвитку теоретичної органічної хімії. Вилучення з природних джерел індивідуальних речовин, які належать до моно-, сескві- та дитерпеноїдів, сформувало підґрунтя для розвитку основ стереохімії, конформаційного аналізу, дослідження стабільності карбокатионів та їх перегрупвань, реакційної здатності циклічних систем, зв'язку між кольором та будовою органічних сполук [3–5].

Практичного використання терпени набули в якості запашних речовин, консервантів, компонентів лаків та фарб, харчових барвників та лікарських субстанцій. Багато з них застосовуються вже не одне сторіччя. Камфора була завезена до Європи зі Сходу ще у XI столітті. В середні віки широкого розповсюдження у медицині та парфумерії набули «есенції» – масляні витяжки з лаванди, розмарину, кмину, бергамоту, кори лимонного дерева та інших рослин, які містять у значних кількостях такі ізопреноїди, як ліналоол, мірцен, оцимен, гераніол та лімонен. Ці запашні речовини і сьогодні використовують у парфумерно-косметичних засобах, утім більшість з них одержують синтетичним шляхом. Так, рацемічний лімонен утворюється при термічній ізомеризації α -пінену – одного з компонентів соснового скипідару. Гідратацією α -пінену одержують також муколітичний засіб терпінгідрат та харчовий ароматизатор α -терпінеол.

2-(4-Метилциклогекс-3-еніл)-6-метилгепт-5-ен-2-ол (бісаболол) виявляє виразні протизапальні властивості, завдяки чому його застосовують у дитячій косметичці, у виготовленні гігієнічних губних помад та лосьйонів, кремів від сонячних опіків. Вміст бісабололу в олії ромашки *Matricaria chamomilla* сягає 40 %. Однак, окрім вилучення з природних джерел, його у великій кількості синтезують з ліналоолу. Алкілзаміщені циклогексени – компоненти фіалкової олії – α - та β -іонони є парфумерними та харчовими ароматизаторами. При низькій концентрації вони мають ягідний, а не квітковий запах. У промисловому синтезі цих сполук вихідною сировиною також виступає природний терпеноїд – цитраль, який в результаті кротонової конденсації з ацетоном перетворюється на псевдоіонон. Останній під дією кислот циклізується в іонони [2, 5].

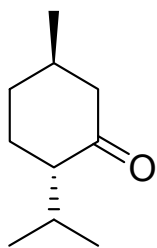
Похідні малих циклів перетрини – естери циклопропанкарбонових кислот – хризантемової (монокарбонової) та перетринової (дикарбонової) містяться у квітках далматської ромашки *Pyrethrum cinerariifolium*, яку здавна використовували як інсектицид. У комах не розвивається резистентність до цих речовин. Водночас вони легко розкладаються під дією світла з утворенням нетоксичних для людини похідних. Тому у сучасній харчовій промисловості ці сполуки застосовують для запобігання контамінації сушеної риби личинками комах. Насьогодні перетрини вилучають

з ромашки екстракцією, а також одержують їх розмаїті похідні синтетичним шляхом. Об'єм світового виробництва цих інсектицидів коливається в межах 10–20 тис. т на рік [1, 3, 4].

Стероїди рослинного походження, серцеві глікозиди, є широко вживаними потужними кардіотонічними засобами. Стероїдні сапоніни, такі як діосгенін з коріння діоскорей (ямсу) та фітостероїд стігмастерол з бобів сої виступають сировиною у синтезі стероїдних гормонів, зокрема, прогестерону [4]. З холестерину синтезують холекальциферол – вітамін D₃. Холева кислота і її солі, які добувають з жовчі тварин (вміст кислоти ~6 %), застосовують як харчові емульгатори [1].

У сучасному матеріалознавстві модифіковані моно- та тритерпеноїди використовуються як хіральні добавки для створення рідкокристалічних композицій з селективним відбиттям світла у видимому діапазоні спектру. Такі композиції призначені для виготовлення екранів малоенергоємних електронних пристроїв, які працюють на ефекті відбиття [6].

2.1. Синтез ментону окисненням ментолу



C₁₀H₁₈O
М.м.154.3

Ароматизатор ментон (*транс-е,е*-ментон), який додають у зубні пастки та есенції, присутній в олії м'яти перцевої (~30 % (-)-антиподу). Його також одержують окисненням ментолу, селективним відновленням пулегону ((*R*)-2-ізопропіліден-5-метилциклогексанону) або піперитону ((-)-6-ізопропіл-3-метил-2-циклогексен-1-ону), які також є практично значущими ароматизаторами, що мають запах камфори та м'яти. Як парфумерну віддушку для мила використовують оксим ізоментону (в його молекулі метильна група має *цис*-розташування). Цій речовині притаманний запах листя та бруньок смородини.

Сировина і реактиви:

Ментол, 15 г

Ацетон, 300 мл

CrO₃, H₂SO₄ конц., Na₂SO₄ б/в

Метиленхлорид, 2-пропанол

У колбі об'ємом 500 мл розчиняють 15 г (0.097 моль) ментолу у 300 мл ацетону і охолоджують льодом до 0 ° С. До охолодженого розчину додають крапельно (1–2 крап./с) реактив Джонса* з розрахунку 0.7 моль хромового ангідриду на 1 моль ментолу. Суміш набуває синьо-зеленого кольору. Після завершення додавання реактиву Джонса реакційний розчин залишають на 30 хв при 0 ° С до утворення стійкого помаранчевого забарвлення. Якщо

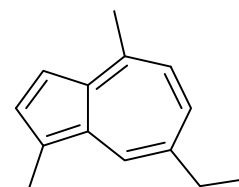
реакційна суміш має синьо-зелений колір, додають ще трохи окислювача до зміни забарвлення і додатково витримують на холоді 30 хв. Після цього до суміші додають 10–20 мл 2-пропанолу до появи синьо-зеленого забарвлення. Розчин переносять у ділільну воронку і додають 500 мл води. Після розподілу шарів, верхній шар ментону відокремлюють, нижній, водний, екстрагують метиленхлоридом. Органічні шари об'єднують, промивають 2–3 рази водою по 20–25 мл, сушать над Na_2SO_4 б/в, фільтрують і видаляють розчинник на роторному випарнику. Вихід 12–13 г рідкого ментону.

* Приготування реактиву Джонса.

Розчиняють 70 г CrO_3 у 500 мл води і при перемішуванні по краплинам додають 61 мл H_2SO_4 конц.

2.2. Хамазулен з гіркокого полину

Хамазулен (1,4-диметил-7-етилазулен) – представник групи азуленів з ряду сесквітерпеноїдів, які містяться в ефірних оліях римської ромашки, евкаліпту, полину та інших південних рослин, а також виділені з деяких морських безхребетних. Азулени – густо забарвлені в синій або фіолетовий колір сполуки, що утворюються при окисненні та дегідратації відповідних сесквітерпенових спиртів, кислот і лактонів. Багато з них, у тому числі хамазулен, одержано синтетичним шляхом. Хамазулену притаманні бактерицидні властивості, його використовують як протиопіковий засіб, додають у креми, губні помади, засоби для гоління та зубні пасти.



$\text{C}_{14}\text{H}_{16}$
М.м. 184.2

Сировина і реактиви:

Суше листя гіркокого полину, 200 г

КОН (10 %-ний розчин у EtOH), 50 мл

Концентрована хлоридна кислота, 30 мл

H_2SO_4 , петролейний етер, діетиловий етер

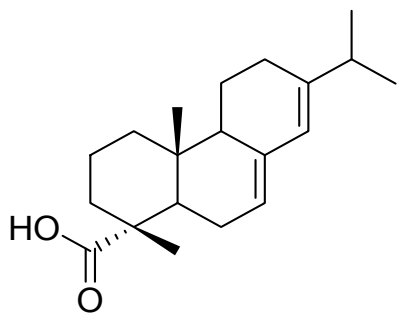
Суше подрібнене листя полину (*Artemisia absinthium*) екстрагують етанолом в апараті Сокслета. (Можна скористатися готовим аптечним екстрактом полину). До екстракту, який ще містить розчинник, додають 50 мл 10 %-ного спиртового розчину КОН. Суміш кип'ятять зі зворотним холодильником 10 год. При цьому азуленоген перетворюється на азулен. Охолоджену лужну реакційну суміш нейтралізують розчином H_2SO_4 до кислотної реакції за конго і переганяють хамазулен з водяною парою. Перегонку ведуть до появи безбарвних погонів (хамазулен забарвлений

у синій колір). Дистилят переносять у ділильну воронку, і продукт декілька разів екстрагують петролейним етером. Об'єднанні екстракти обробляють трьома порціями по 10 мл концентрованої хлоридної кислоти. Кислотний екстракт змішують з 300 мл води. Хамазулен екстрагують діетиловим етером. Розчин сушать сульфатом натрію, розчинник відганяють на водяній бані; у залишку – сирий хамазулен. Для остаточної очистки його переганяють у вакуумі з маленької колби Кляйзена або колбочки з комірцем, збирають фракцію 145–150 ° С при 10 мм рт. ст. Вихід до 0.2 г.

Ідентифікація хамазулену

Рівні кількості 1,3,5-тринітробензолу і хамазулену розчиняють у десятикратному надлишку етанолу, адукт кристалізується при охолодженні, т. пл. 131–132° С.

2.3. Абієтинова кислота з каніфолі



$C_{20}H_{30}O_2$
М.м. 302.4

Каніфоль утворюється при видаленні зі смоли хвойних дерев скипидару. Вона складається на 1–10 % з вищих жирних кислот і на 80–95 % зі смоляних дитерпенових кислот, які мають гідрофенантреновий кістяк, причому 10 % припадає на абієтинову кислоту. До того ж ця кислота утворюється в результаті ізомеризації зазначених смоляних кислот при переробці каніфолі [3]. Естери абієтинової кислоти використовують при виготовленні фарб і лаків. А каніфоль вводять до складу засобів декоративної косметики як згущувач та плівкоутворювач [2].

Сировина і реактиви:

Каніфоль, 20 г

Петролейний етер або бензол, 200 г

Ацетатна кислота, 60 мл

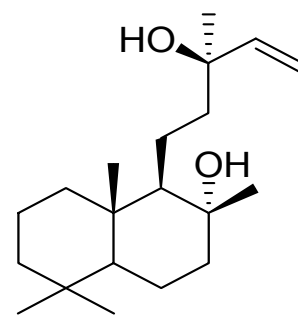
H_2SO_4 , розчин KOH 15 %, Na_2SO_4 , етанол

Подрібнену каніфоль розчиняють у 200 мл петролейного етеру або бензолу і через 30 хв фільтрують. До фільтрату при перемішуванні додають 20 мл 15 %-ний розчин KOH. Осад смоляних кислот відфільтровують, промивають водою, переносять у стакан і при перемішуванні додають 10 %-ний розчин H_2SO_4 до кислотної реакції за конго. Вільні смоляні кислоти, що виділено у такий спосіб, розчиняють у петролейному етері.

Розчин промивають декількома порціями води і сушать безводним Na_2SO_4 . Розчинник видаляють спочатку на водяній бані, а потім під зниженим тиском. До залишку додають 60 мл льодяної ацетатної кислоти і кип'ячать 1 год зі зворотним холодильником. При цьому дитерпенові кислоти (пімарова та левопімарова) з каніфолі ізомеризуються в абієтинову. До охолодженого розчину додають 30 мл води, осад абієтинової кислоти, що утворився, відфільтровують і промивають на фільтрі водою від залишків ацетатної кислоти. Після триразової перекристалізації з етанолу одержують 4–8 г (залежно від сорту каніфолі) цільової кислоти з т. пл. 170–173 °С, $[\alpha]^{20} = -106$ град (EtOH), УФ-спектр: $\lambda_{\text{max}} 240$ нм.

2.4. Сclareол з шавлії

Сclareол (біциклічний дитерпеновий гліколь) – головна складова частина ефірної олії, яку одержують екстракцією з мускатної шавлії (*Salvia sclarea*). Більшу частину олії шавлії добувають перегонкою з водяною парою. В цьому випадку sclareol залишається у відходах, які накопичуються на виробництвах і є доступною сировиною для його виділення. Sclareol можна використовувати як вихідну сполуку для синтезу замітника амбреїну, що міститься у сирій амбрі [2, 3].



$\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_2$
М.м .308.5

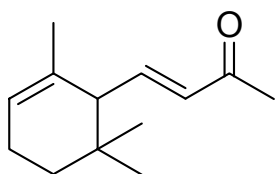
Сировина і реактиви:

Відпрацьована шавлія, 200 г
Метанол, 100 мл
Петролейний етер, 1 л
Активоване вугілля, 1 г
Розчин КОН 5 %; Na_2SO_4

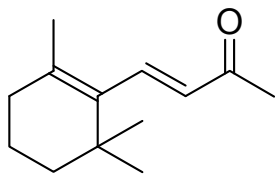
Суху шавлію (краще квіткові чашечки, які містять до 3 % sclareolu), що залишилася після відгонки ефірної олії, екстрагують триразовим настоюванням у петролейному етері. Для видалення з об'єднаного екстракту кислотних та фенольних домішок його струшують два рази з 25 мл розбавленого розчину лугу. Органічний екстракт промивають водою, сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують. Петролейний етер відганяють на роторному випарювачі. Залишок розчиняють у 100 мл метанолу, повільно нагріваючи зі зворотним холодильником на водяній бані. Після повного розчинення суміш охолоджують у холодильнику. При виморожуванні випадає осад у вигляді воску, який відфільтровують на складчастому фільтрі. Фільтрат темного кольору освітлюють за допомогою активованого вугілля,

фільтрують, видаляють 80 % первинного об'єму розчинника. З охолодженого залишку випадає осад склареолу, який необхідно декілька разів перекристалізувати з метанолу. Вихід 2–3 г, т. пл. 102–103 °С. Від домішок, що знижують т. пл. сполуки позбавляються сублімацією у вакуумі.

2.5. Синтез β-іонону з цитралю



α



β

$C_{13}H_{20}O$
М.м. 192.3

Парфумерні та харчові ароматизатори α- та β-іонони у промисловості одержують кротоновою конденсацією цитралю з ацетоном в основному середовищі, з подальшою циклізацією проміжного псевдоіонону у присутності кислотних каталізаторів. За умов використання як останнього концентрованої сульфатної кислоти утворюється переважно більш стабільний β-іонон. Для одержання α-ізомеру застосовують фосфорну кислоту або кислоти Льюїса. Розділити суміш ізомерів можна за допомогою переведення їх у гідросульфітні похідні (утворюються під дією гідросульфіту натрію у присутності солей амонію), які відрізняються за розчинністю. Зворотний процес розкладу з вивільненням іононів відбувається при слабкому нагріванні з розчином карбонату натрію [2, 7].

Сировина і реактиви:

Цитраль, 7.49 г

Ацетон, 13 мл

NaOMe, 0.9 г

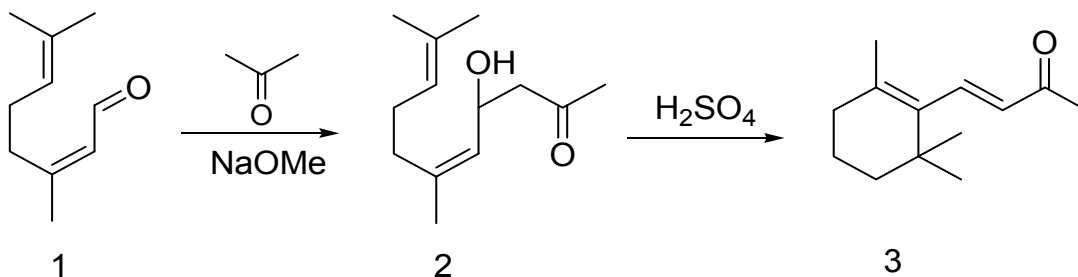
Винна кислота, 1.11 г

Етилацетат, 100 мл

Гексан, 10 мл

Дихлорметан, 50 мл

H_2SO_4 конц.; NaOH 18 %, Na_2SO_4 б/в

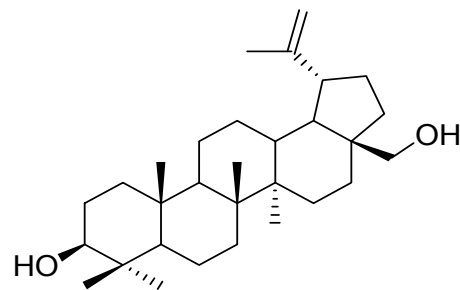


До суміші 7.49 г (0.05 ммоль) цитралю (**1**) та 13 мл (0.18 ммоль) ацетону, охолодженої льодом до $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ при перемішуванні поступово протягом 30 хв додають 0.9 г (0.02 ммоль) NaOMe, не допускаючи підвищення температури більше ніж до $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Після завершення змішування реагентів, реакційну масу перемішують ще 30 хв при $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Для зупинення процесу на стадії утворення гідрату псевдоіону до реакційної суміші додають розчин 1.11 г винної кислоти у 7.38 мл води. Продукт екстрагують етилацетатом ($3 \times 30\text{ мл}$), розчин сушать над б/в Na_2SO_4 , фільтрують, розчинник видаляють на роторному випарнику. Вихід сполуки (**2**) становить 9.54 г (92 %) $R_f = 0.47$ (етилацетат – петролейний етер, 1:4). ЯМР¹ Н (200 МГц, CDCl_3), δ , м. ч.: 1.60 (с, 3H); 1.65 (с, 3H); 1.70 (м, 2H); 1.90, 1.95 (с, 3H); 2.20 (м, 4H); 2.25, 2.30 (с, 3H); 2.60 (р.с, 1H); 5.05 (р.с, 1H); 6.05 (м, 2H). MS-EI (m/z): 210 (M+); 193(M+-OH).

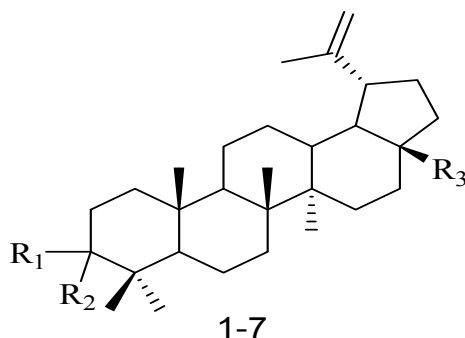
Суміш 3.6 мл гексану та 5.16 мл H_2SO_4 перемішують 10 хв при температурі $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Поступово протягом 15 хв до неї додають розчин 3.1 г (0.016 ммоль) сполуки (**2**) у 4 мл гексану і продовжують перемішування при такій самій температурі ще 30 хв. Реакційну суміш нейтралізують до $\text{pH} = 7$ розчином NaOH (18 %) при $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Продукт екстрагують дихлорметаном ($2 \times 25\text{ мл}$), сушать над б/в Na_2SO_4 , фільтрують, розчинник видаляють на роторному випарнику. Вихід сполуки (**3**) 2.33 г (75 %), т. кип. $138\text{--}140\text{ }^{\circ}\text{C}$ при 10 мм рт. ст. $R_f = 0.53$ (етилацетат – петролейний етер, 1:9). ІЧ-спектр (плівка), cm^{-1} : 1693, 1673. ЯМР¹ Н (200 МГц, CDCl_3), δ , м. ч.: 1.05 (с, 6H); 1.46 (м, 2H); 1.60 (м, 2H); 1.73 (с, 3H); 2.05 (м, 2H); 2.25 (с, 3H); 6.07 (д, J 16.8 Гц, 1H); 7.20 (д, J 16.8 Гц, 1H). MS-EI (m/z): 192 (M+); 177 (M+- CH_3); 123 (M+- $\text{C}_4\text{H}_5\text{O}$).

2.6. Бетулін з березової кори

Бетулін (**1**) – пентациклічний тритерпеноїд лупанового ряду – головний компонент кори беріз (*Betula verrucosa*, *Betula pubescens*, *Betula alba*, 10–35 % від сухої маси), в якій також міститься бетулінова кислота (**2**) (~2.5 %) її метиловий естер (**3**), бетуліновий (**4**), бетулоновий (**5**) альдегіди, бетулонова кислота (**6**), лупеол (**7**) та ін. [8, 9].



$\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_2$
М.м. 442.7



1 $R^1=OH$, $R^2=H$, $R^3=CH_2OH$; **2** $R^1=OH$, $R^2=H$, $R^3=COOH$;
3 $R^1=OH$, $R^2=H$, $R^3=CO_2Me$; **4** $R^1=OH$, $R^2=H$, $R^3=CHO$; **5** $R^1+R^2=O$,
 $R^3=CHO$; **6** $R^1+R^2=O$, $R^3=COOH$; **7** $R^1=OH$, $R^2=H$, $R^3=Me$

Сировина і реактиви:

Кора берези, 150 г

Хлороформ, 2 л

Гексан, 200 мл

2-пропанол, 0.5 л

Завантажують у апарат Сокслета 150 г берести, подрібненої до розміру часток ~3–5 мм. При завантаженні кожен порцію у 10–15 г сировини змішують з 30–50 мл хлороформу. Апарат Сокслета з'єднують зі зворотним холодильником і круглодонною колбою об'ємом 2 л, в яку попередньо заливають 0.8 л хлороформу. Розчинник у колбі кип'ятять і відслідковують швидкість його проходження через шар берести у Соксеті. Якщо хлороформ просочується дуже повільно, сировину слід розпушити. Екстракцію продовжують 8 год. Після закінчення процесу з екстракту видаляють 75 % розчинника на роторному випарнику, а аморфний світло-жовтий осад бетуліну, що утворився у кубовому залишку відфільтровують, промивають на фільтрі гексаном, сушать під витяжною шафою за кімнатної температури. Сухий порошок у кількості ~50–60 г перекристалізують з 2-пропанолу (0.5 л), фільтрують, промивають гексаном, сушать. Вихід бетуліну 45–50 г, т. пл. 256–257 °С.

2.7. Синтез похідних бетуліну

Наявність у структурі бетуліну первинної, вторинної гідрокси груп та ізопропенільного фрагмента визначає розмаїття шляхів його хімічної трансформації. Так, перетворення бетуліну на алобетулін дозволяє селективно проводити модифікацію циклу А. Окиснення гідрокси груп перетворює бетулін на бетулоновий альдегід та бетулонову кислоту. Відновленням кетогрупи в останній одержують бетулінову кислоту [8, 9].

Не зважаючи на те, що ця кислота є природним метаболітом, її вміст у сировині надто низький. Тому наявність препаративного методу одержання зазначеної кислоти розширило сфери практичного використання цієї групи речовин в цілому. Серед численних естерів, амідів та ін. похідних бетулінової кислоти виявлено речовини з антиретровірусною активністю, антинеопластичним, антибактеріальними, антипаразитарними (антималарійними, антигельмінтними), гепатопротекторними, протизапальними властивостями [8]. Втім, не тільки ця кислота, а й її синтетичні попередники – карбонільні сполуки – можуть бути джерелом активних фармацевтичних інгредієнтів на основі лупанового остову.

2.7.1. Алобетулін

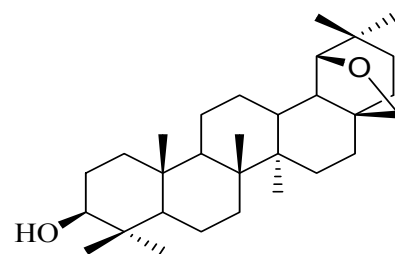
Сировина і реактиви:

Бетулін, 15 г

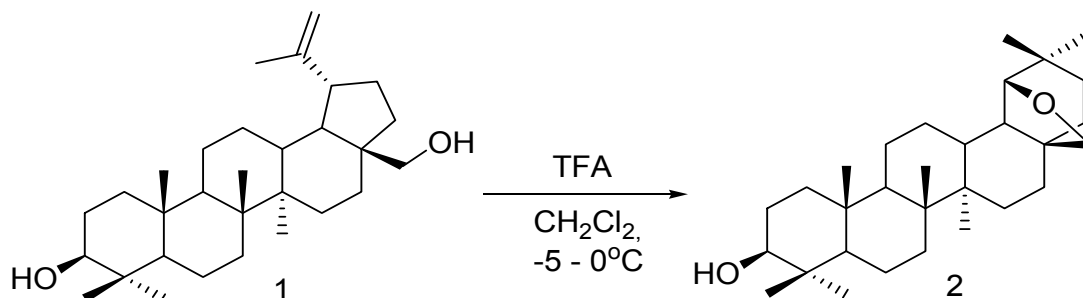
Дихлорометан, 750 мл

Трифлуороацетатна кислота, 75 мл

Na₂CO₃; Na₂SO₄ б/в

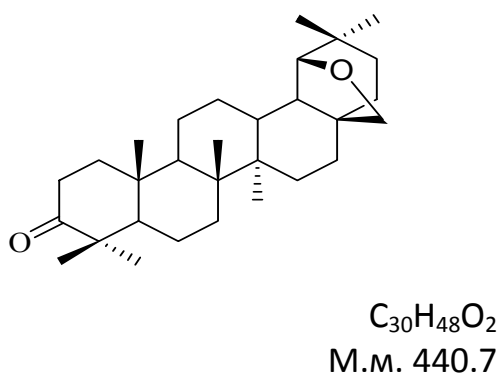


C₃₀H₅₀O₂
М.м. 442.7



До суміші 15 г (0.034 моль) бетуліну (1) у 0.7 л дихлорометану, охолодженої до $-5-0$ °С, за допомогою крапельної воронки повільно додають трифлуороацетатну кислоту. При цьому вихідний бетулін розчиняється, а розчин набуває жовтого кольору. Після завершення додавання кислоти реакційну суміш витримують при температурі ~ 0 °С ще 30–50 хв (контроль за ТШХ), виливають на лід і залишають при кімнатній температурі на 2–3 год. Після цього органічний шар відділяють від водного, а водний розчин екстрагують двома порціями метиленхлориду по 25 мл. Об'єднані органічні розчини промивають 3–4 порціями води по 50 мл та насиченим розчином Na₂CO₃, сушать над безводним Na₂SO₄. Розчин фільтрують і видаляють надлишок розчинника під зниженим тиском. Із залишку виділяють 14–15 г кремового аморфного порошку алобетуліну, т. пл. 260–261 °С. Спектр ЯМР ¹Н алобетуліну наведено у додатку.

2.7.2. Алобетулон



Сировина і реактиви:

Алобетулін, 15 г

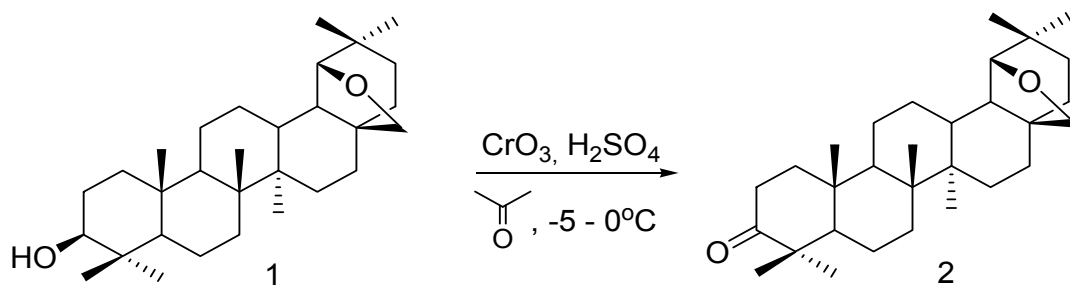
Ацетон, 1 л

Хромовий ангідрид

H_2SO_4

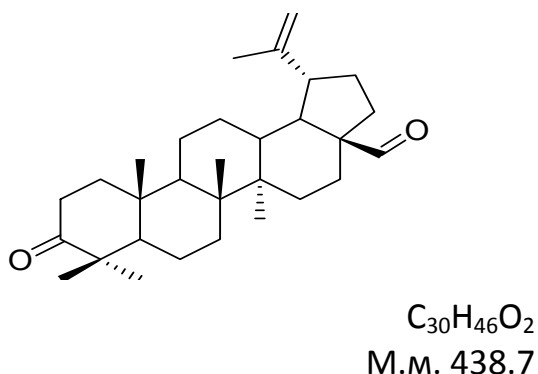
2-пропанол, 30 мл

Етилацетат



До суспензії 15 г (0.034 моль) алобетуліну (1) в 1 л ацетону, охолодженої до $0^\circ C$ при перемішуванні повільно додають з крапельної воронки реактив Джонса (див. розд. 2.1) з розрахунку 0.7 моль хромового ангідриду на 1 моль алобетуліну. Реакційна суміш набуває синьо-зеленого кольору. Після завершення додавання розчину окислювача суміш перемішують ще 30 хв до утворення стійкого помаранчевого кольору. Якщо колір залишається синьо-зеленим, додають ще окислювач і додатково витримують реакційну суміш до зміни кольору. Після цього до реакційної суміші додають 20–30 мл 2-пропанолу до появи синьо-зеленого забарвлення і видаляють 2/3 розчинника за допомогою роторного випарника. До залишку додають воду до утворення аморфного осаду, який відфільтровують і промивають на фільтрі водою до утворення безбарвного фільтрату. Продукт сушать і перекристалізують з етилацетату. Вихід алобетулону 12–13 г, т. пл. $203-205^\circ C$. Спектр ЯМР 1H алобетулону наведено у додатку.

2.7.3. Бетулоновий альдегід



Сировина і реактиви:

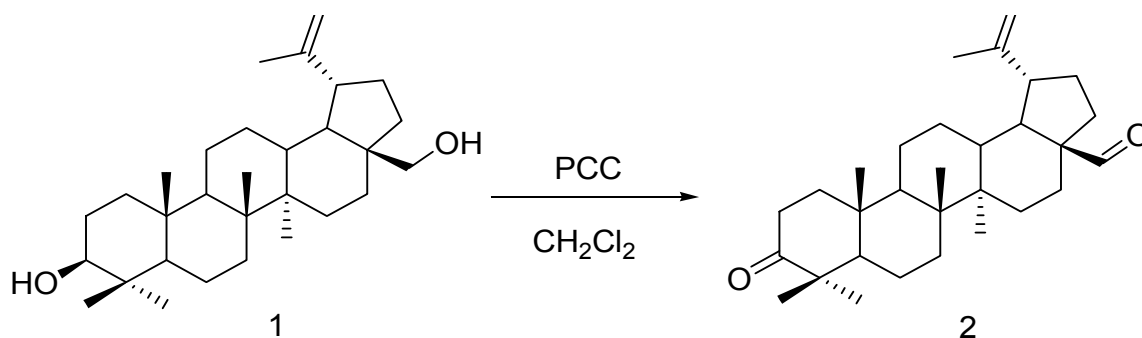
Бетулін, 10 г

Піридинію хлорохромат, 10,8 г

Дихлорометан, 1 л

Силікагель, 50 г

Метанол, 15 мл



Розчиняють при слабкому нагріванні 10 г (0.023 моль) бетуліну (1) у 0.5 л дихлорометану і при інтенсивному перемішуванні додають 10.8 г (0.05 моль) піридинію хлорохромату (PCC). Реакцію проводять протягом 25–35 хв (контроль за ТШХ). Після закінчення процесу 75 % розчинника видаляють на роторному випарнику, а залишок пропускають через колонку з шаром силікагелю 5–8 см. Промивають колонку декількома порціями дихлорометану (загальний об'єм розчинника 0.5 л). Із розчину видаляють надлишок розчинника при зниженому тиску, до кубового залишку у вигляді олії додають 10–15 мл метанолу і перемішують. Практично одразу утворюється кристалічний осад бетулонового альдегіду. Вихід сполуки (2) 6–8 г, т. пл. 126–130 °С. Спектр ЯМР ^1H алобетулонового альдегіду наведено у додатку.

2.7.4. Бетулонова кислота

Сировина і реактиви:

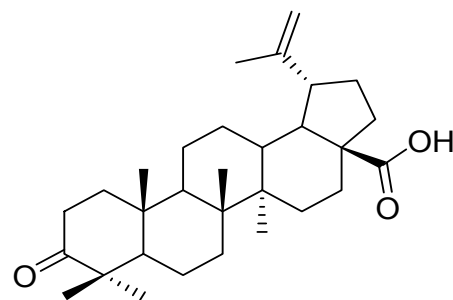
Бетулін, 10 г

Хромовий ангідрид, 10 г

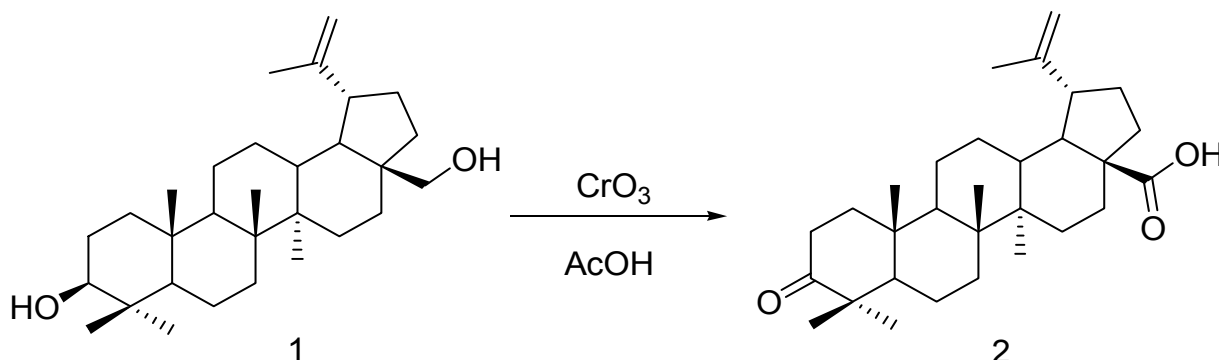
Ацетатна кислота, 200 мл

HCl конц., 50–100 мл

KOH, 20 г, 20 % водний розчин NaCl

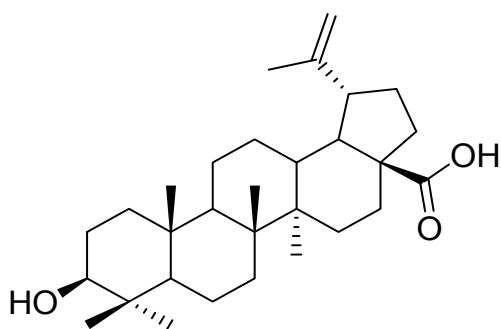


$\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_3$
М.м. 454.7



До розчину 10 г (0.1 моль) хромового ангідриду у 200 мл ацетатної кислоти і 15 мл води, охолоджену до $-5-0^{\circ}\text{C}$, при інтенсивному перемішуванні маленькими порціями додають 10 г (0.023 моль) бетуліну (1). Не допускають підвищення температури. Через 20 хв після того, як весь бетулін введено в реакцію, прибирають охолодження і проводять процес при кімнатній температурі. Через 3 год (контроль ТШХ) до реакційної суміші додають 0.5 л 20 % водного розчину хлориду натрію. Осад темного кольору, що утворився, фільтрують і промивають таким же розчином на фільтрі, сушать за кімнатної температури. Сухий аморфний порошок розчиняють у 200 мл метанолу та додають 20 г КОН. Розчин змінює колір. Через 2 год осад, що утворився відфільтровують і промивають метанолом на фільтрі. Прозорий жовтий фільтрат упарюють на 1/3 при зниженому тиску і виливають при інтенсивному перемішуванні у 10 % водний розчин хлоридної кислоти. Контролюють рН розчину, утримуючи кислотне середовище. Білий аморфний осад бетулонової кислоти, що утворився, фільтрують, промивають водою і сушать при кімнатній температурі. Вихід 8–9 г, т. пл. 219–221 $^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H алобетулонової кислоти наведено у додатку.

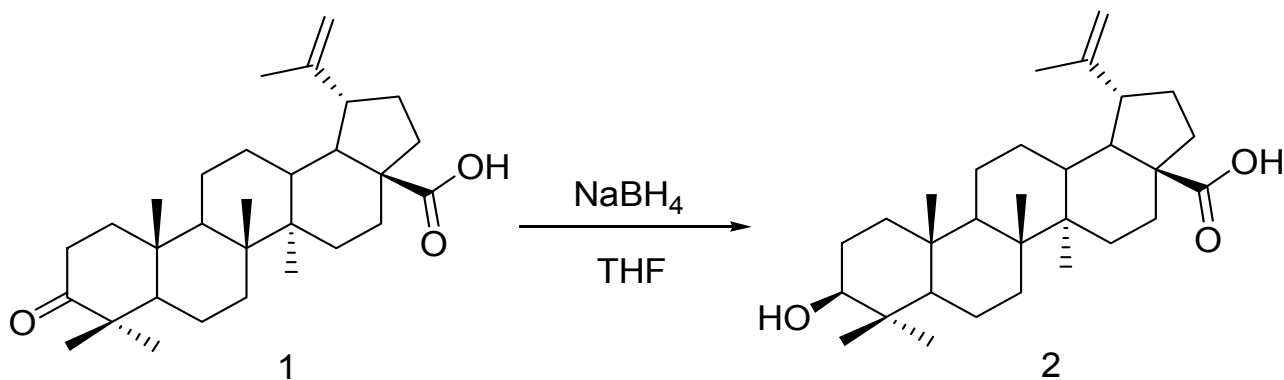
2.7.5. Бетулінова кислота



$\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_3$
М.м. 456.7

Сировина і реактиви:

Бетулонова кислота, 1.25 г
Тетрагідрофуран, 50 мл
 NaBH_4 , 1.1 г
Метанол, 10 мл
HCl конц.



До суміші 1.25 г (2.75 ммоль) бетулонової кислоти (**1**) у 50 мл тетрагідрофурану при 0°C порціями додають 1.1 г (0.03 моль) NaBH₄ при перемішуванні. Реакційну суміш витримують за кімнатної температури 19 год, після чого змішують з льодом, нейтралізують хлоридною кислотою, осад відфільтровують, промивають водою до нейтральної реакції, сушать і кристалізують з метанолу. Вихід бетулінової кислоти (**2**) 0.5 г (40%), т. пл. 290–292°C. Спектр ЯМР ¹H алобетулінової кислоти наведено у додатку.

2.8. Синтез 2-вінільних похідних тритерпеноїдів лупанового ряду

2.8.1. (E)-2[(4'-хлорофеніл)метиліден]алобетулон

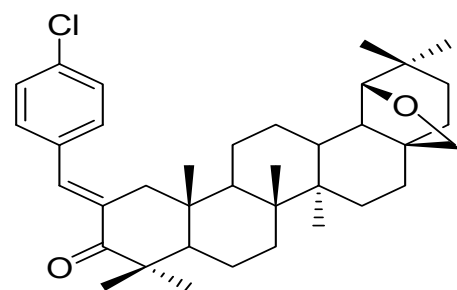
Сировина і реактиви:

Алобетулон, 1 г

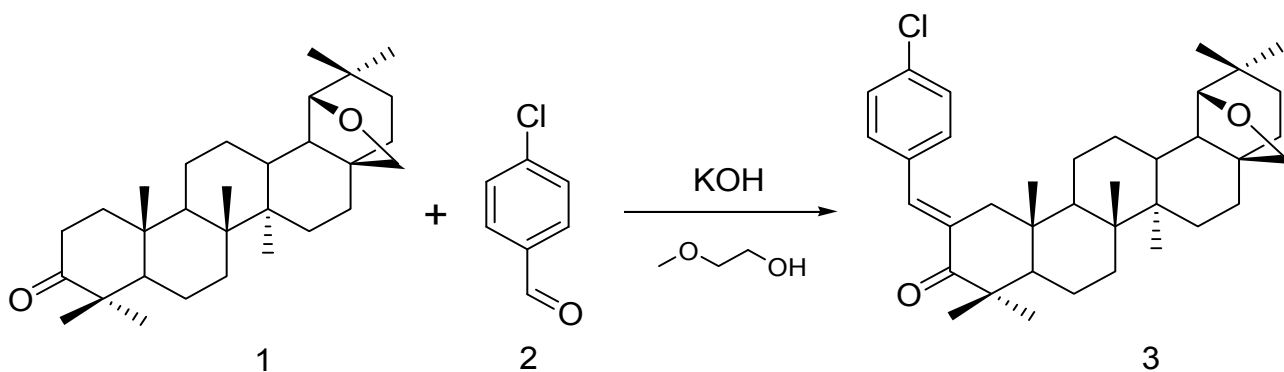
4-хлоробензальдегід, 0.35 г

Монометилловий етер етиленгліколю,
15 мл

КОН



C₃₇H₅₁ClO₂
М.м. 563.3



Суміш 1 г (2.3 ммоль) алобетулону (**1**) та 0.35 г (2.5 ммоль) 4-хлоробензальдегіду (**2**) у 15 мл монометилового етеру етиленгліколю кип'яють 8 год з каталітичною кількістю КОН. Після охолодження осад, що утворився, відфільтровують, промивають на фільтрі 2-пропанолом. Вихід 78%, т. пл. 173–174 °C. ІЧ спектр, KBr, ν, см⁻¹: 2994–2861 (CH₂, CH₃), 1683 (CO), 1602 (C=C), 1036 (COC). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃) δ, м. ч.: 7.40 (с, 1H, CH_{вініл}), 7.33 (с, 4H, Ar-H), 3.75 (с, 1H, C^{28B}H), 3.52 (с, 1H, C¹⁹H), 3.42 (с, 1H, C^{28A}H), 3.01 (д, J 16.1 Гц, 1H, C¹H_e), 2.19 (д, J 15.1 Гц, 1H,

C^1H_a), 1.13, 1.10, 0.99, 0.94, 0.91, 0.78 (усі с, 21H, 7×CH₃). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ м. ч.: 208.19, 136.19, 135.09, 134.71, 134.61, 131.73, 128.96, 88.18, 71.56, 53.29, 49.31, 47.08, 45.52, 44.93, 41.77, 41.10, 40.75, 37.03, 36.86, 36.58, 34.59, 32.99, 29.75, 29.11, 26.84, 26.70, 26.54, 24.85, 22.64, 22.09, 20.61, 16.41, 15.54, 13.73 [10].

2.8.2. (E)-2[(4'-метоксифеніл)метиліден]алобетулон

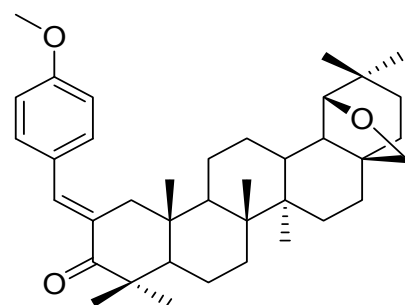
Сировина і реактиви:

Алобетулон, 1 г

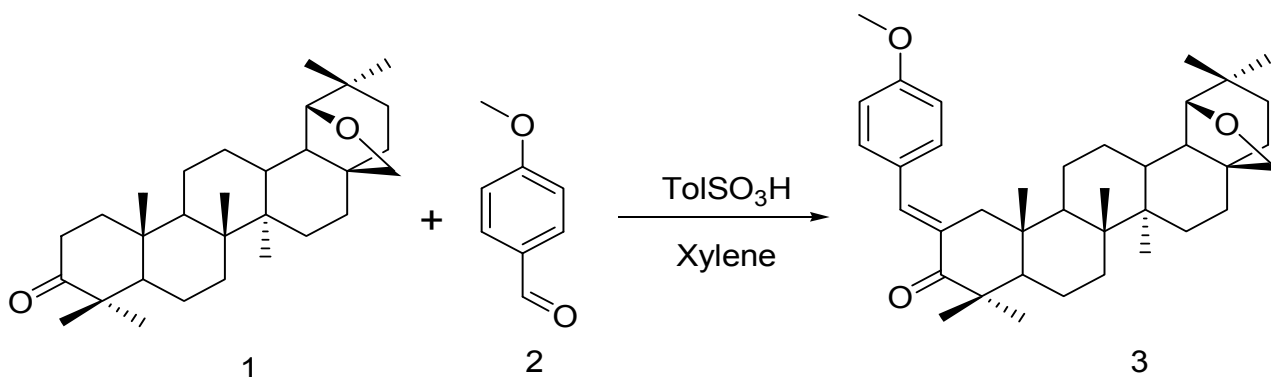
4-метоксибензальдегід, 0.34 г

Технічний ксилол, 30 мл

n-толуолсульфо кислота



C₃₈H₅₄O₃
М.м. 558.9

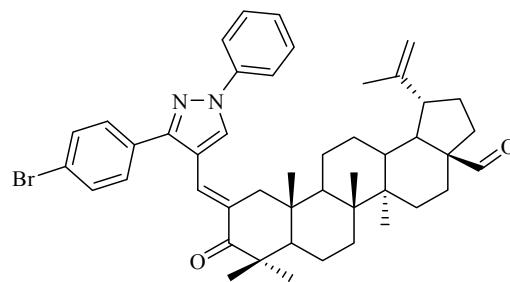


Суміш 1 г (2.3 ммоль) алобетулону (1) та 0.34 г (2.5 ммоль) 4-метоксибензальдегіду (2) у 30 мл технічного ксилолу в присутності каталітичної кількості толуолсульфо кислоти кип'яють 2 год. Надлишок розчинника видаляють при зниженому тиску, залишок хроматографують на колонці з силікагелем (40–60 мкм), елюент: гексан-етилацетат (9:1). Одержану олію кристалізують з етанолу. Виділяють білий аморфний осад. Вихід 73 %; т. пл. 222–224°C; ІЧ спектр, см⁻¹: 2927–2857 (CH₃, CH₂), 1670 (CO), 1253 (OCH₃), 1033 (COC). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃) δ, м. ч.: 0.81, 0.815 0.93, 0.96, 1.01, 1.11, 1.15 (с, 21H, 7×CH₃), 2.23 (д, 1H, C¹H_a, J 16.0 Гц), 3.07 (д, 1H, C¹H_e, J 16.1 Гц), 3.45 (д, 1H, C^{28A}H, J 7.7 Гц), 3.54 (с, 1H, C¹⁹H), 3.79 (д, 1H, C^{28B}H, J 8.1 Гц), 3.83 (с, 3H, 4'-OCH₃), 6.92 (д, 2H, C₆H₄, J 8.6 Гц), 7.4 (д, 2H, C₆H₄, J 8.6 Гц), 7.47 (с, 1H, CH_{вініл}) [10].

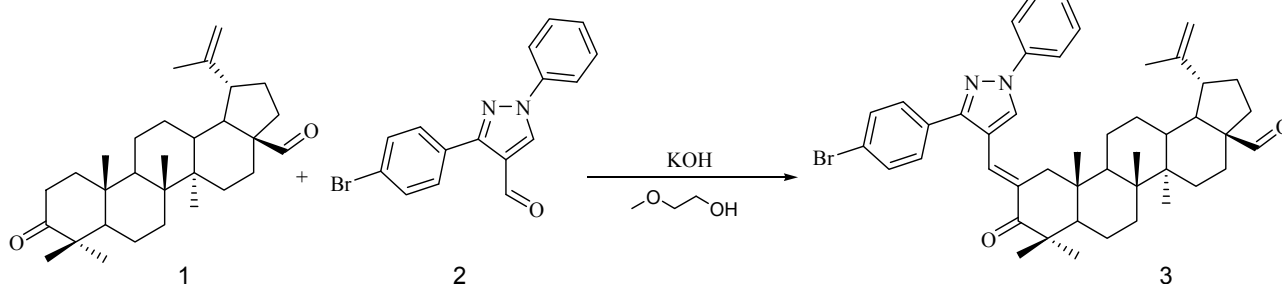
2.8.3. (E)-2-[(3-(4-бромобеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл)метиліден]луп-20,29-ен-3-он-28-карбальдегід

Сировина і реактиви:

Бетулоновий альдегід, 1 г
3-(4-бромобеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл-карбальдегід, 0.82 г
Монометилловий етер етиленгліколю,
15 мл
KOH, 2-пропанол



C₄₆H₅₅BrN₂O₂
М.м. 747.9

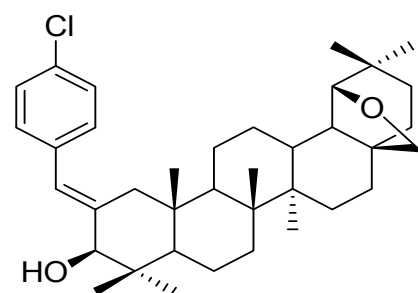


Суміш 1 г (2.3 ммоль) бетулонового альдегіду (1) та 0.82 г (2.5 ммоль) 3-(4-бромобеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл-карбальдегіду (2) у 15 мл монометилового етеру етиленгліколю кип'яють 8 год з каталітичною кількістю KOH. Після охолодження осад, що утворився, відфільтровують, промивають на фільтрі 2-пропанолом. Вихід сполуки (3) 79 %, т. пл. 260–262 °С. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 2977–2868 (CH₃, CH₂), 1725 (CHO), 1666 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃) м. ч.: 0.81 с, 0.95 с, 1.02 с, 1.08 с, 1.13 с, 1.71 с, (18H, 6CH₃), 2.87 м (2H, CH^{1e}+H¹⁹), 4.70 д (2H, C²⁹H₂, J 23.3 Гц), 7.34–7.56 м (8H, 3,5–CH C₆H₄+C₆H₅+CH_{виніл}), 7.74 д (2H, 2,6–CH C₆H₄, J 8.1 Гц), 8.00 с (1H, CH_{піраз}), 9.63 с (1H, C²⁸H_{форміл}) [11].

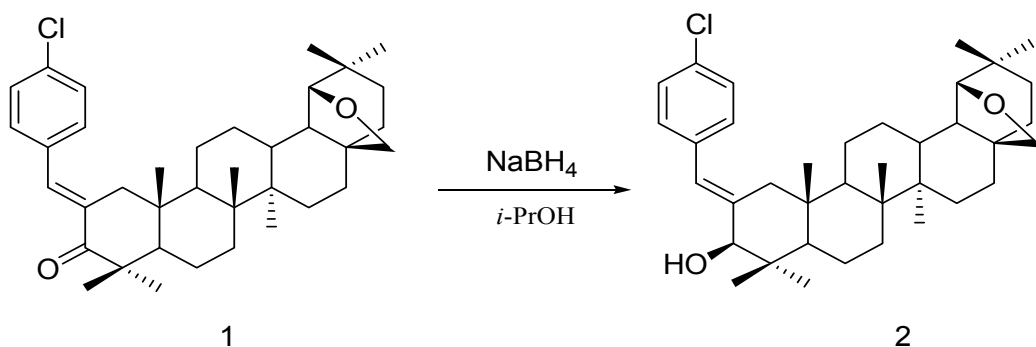
2.8.4. (E)-2-[(4'-хлорофеніл)метиліден]алобетулін

Сировина і реактиви:

(E)-2-[(4'-хлорофеніл)-метиліден]алобетулон, 0.5 г
NaBH₄, 0.1 г
2-пропанол, 10 мл

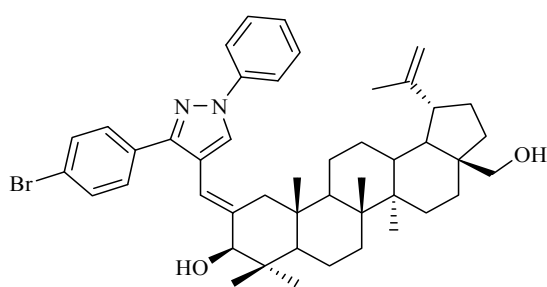


C₃₇H₅₃ClO₂
М.м. 565.3



До суспензії (*E*)-2-[(4'-хлорофеніл)метиліден]алобетулоу (1) 0.5 г (0.9 ммоль) у 10 мл 2-пропанолу додають при перемішуванні порціями NaBH_4 0.1 г (2.7 ммоль). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури 16 год, додають 20 мл води і перемішують ще 1 год. Після цього відфільтровують білий аморфний осад цільової сполуки. Вихід сполуки (2) 0.5 г (99 %), т. пл. 233–235 °С. ІЧ спектр, cm^{-1} : 3368 (ОН), 2967–2658 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1650 (C=C), 1036 (COC). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ м. ч, *J*, Гц: 0.66, 0.71, 0.76, 0.90, 1.10 (с, 21H, $7\times\text{CH}_3$), 2.93 (д, *J* 12.7, 1H, C^{1e}H), 3.41 (д, *J* 7.7, 1H, C^{28A}H), 3.48 (с, 1H, C^{19}H), 3.73 (д, *J* 7.8, 1H, C^{28B}H), 3.83 (с, 1H, C^{3a}H), 6.64 (с, 1H, CH_{vinyl}), 7.11 (д, *J* 8.2, 2H, Ar-H), 7.25 (д, *J* 8.3, 2H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ м. ч.: 141.48, 136.77, 131.92, 130.35, 128.51, 121.84, 88.15, 81.22, 71.44, 64.60, 56.27, 50.59, 47.02, 42.32, 41.82, 41.65, 41.04, 40.98, 40.64, 36.95, 36.46, 34.34, 33.97, 32.90, 29.02, 28.73, 26.65, 26.54, 26.45, 25.56, 24.75, 21.38, 18.58, 16.74, 15.79, 13.69.

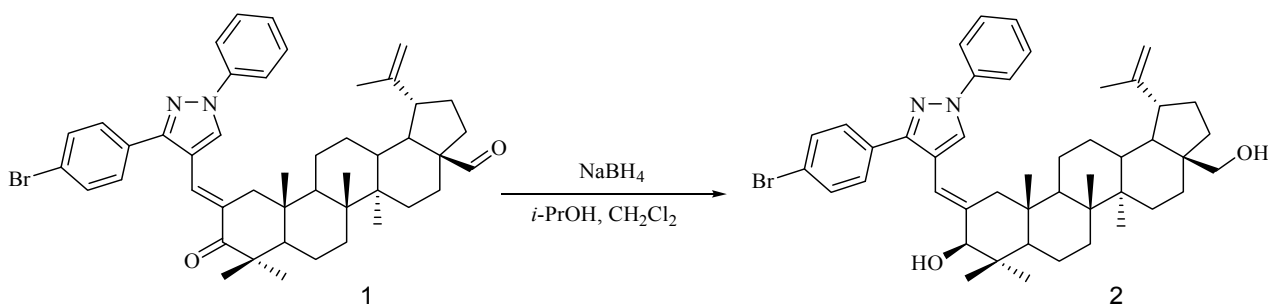
2.8.5. (*E*)-2-[(3-(4-бромфеніл)-1-феніл-1*H*-піразол-4-іл)метиліден]бетулін



$\text{C}_{46}\text{H}_{59}\text{BrN}_2\text{O}_2$
 М.м. 751.9

Сировина і реактиви:

(*E*)-2-[[3-(4-бромфеніл)-1-феніл-1*H*-піразол-4-іл]-метиліден]-3-оксолуп-20(29)-ен-28-карбальдегід, 0.1 г
 2-пропанол, 4 мл
 Дихлорометан, 4 мл
 NaBH_4



Розчиняють 0.1 г (0.14 ммоль) α,β -ненасиченого кетону (**1**) у 6–8 мл суміші 2-пропанолу та дихлорометану (1:1) і при постійному перемішуванні додають порціями надлишок NaBH_4 . Реакція триває протягом 2–3 год. Надлишок NaBH_4 розкладають водою при нагріванні до 50–60°C. Білий аморфний осад, що утворився, відфільтровують і сушать при кімнатній температурі. Вихід сполуки (**2**) 94 % т. пл. 173–175 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3433 (ОН), 2925–2860 (CH_3 , CH_2), 1224 (C–O–C). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), м. ч.: 0.75 с, 0.78 с, 0.90–0.98 м, 1.13 (с, 21H, $7\times\text{CH}_3$), 3.01 (д, 1H, C^{1e}H , J 12.5 Гц), 3.44 (д, 1H, C^{28A}H , J 7.6 Гц), 3.51 (с, 1H, C^{19}H), 3.76 (д, 1H, C^{28B}H , J 7.7 Гц), 3.86 (с, 1H, C^3H), 6.52 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{вініл}}$), 7.28–7.78 (м, 9H, $\text{C}_6\text{H}_5+\text{C}_6\text{H}_4$), 7.85 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{піраз.}}$) [11].

2.9. (1S,2S)- та (1R,2R)-1-(4'-хлорофеніл)-2,2'-спіроциклопропіл-алобетулін

Сировина і реактиви:

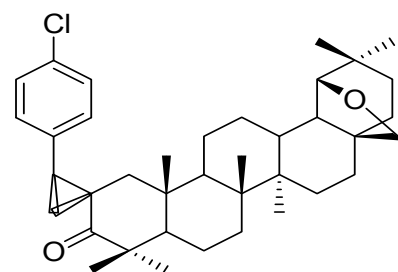
(*E*)-2[(4-хлорофеніл)-метиліден]алобетулон, 0.5 г

Триметилсульфоксонію йодид, 0.43 г

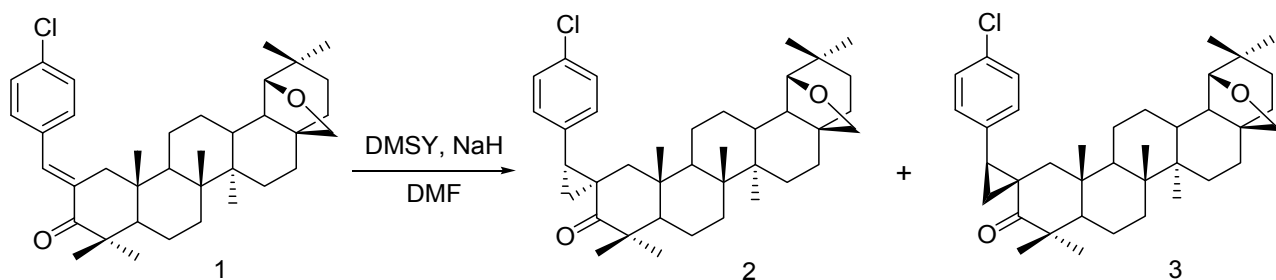
Натрію гідрид 0.04 г

ДМФА, 15 мл

Дихлорометан, силікагель



$\text{C}_{38}\text{H}_{53}\text{ClO}_2$
М.м. 577.3

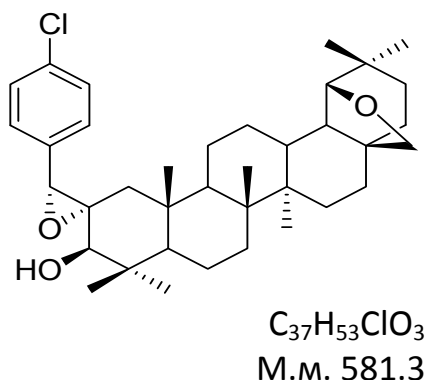


Суміш 0.04 г (1.8 ммоль) 50 % NaH та 0.43 (1.95 ммоль) триметилсульфоксонію йодиду у 15 мл ДМФА перемішують до повного виділення гідрогену. Після цього розчин нагрівають до 60 °С і додають 0.5 г (0.9 ммоль) (*E*)-2[(4'-хлорофеніл)метиліден]алобетулону (**1**). Через 30 хв до реакційної суміші додають 50 мл води і відфільтровують білий аморфний осад, який сушать при 50 °С. Розділяють ізомери колонковою хроматографією на силікагелі, елюент – дихлорометан. Вихід сполуки (**2**) 69 %, т. пл. 252–253 °С; ІЧ-спектр (KBr , cm^{-1}) 2987–2861 (CH_2 , CH_3), 1670 (C=O), 1038 (COC). (^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м. ч.: 7.23 (д, J 6.0 Гц, 2H, Ar-H), 6.97 (д, J 8.1 Гц, 2H, Ar-H), 3.70 (д, J 7.4 Гц, 1H, C^{28B}H), 3.45 (с, 1H, C^{19}H), 3.39 (д, J 7.6 Гц, 1H, C^{28A}H), 2.90 (т, J 8.2 Гц, 1H, C^2H), 1.10, 1.05, 0.89, 0.87, 0.85, 0.74,

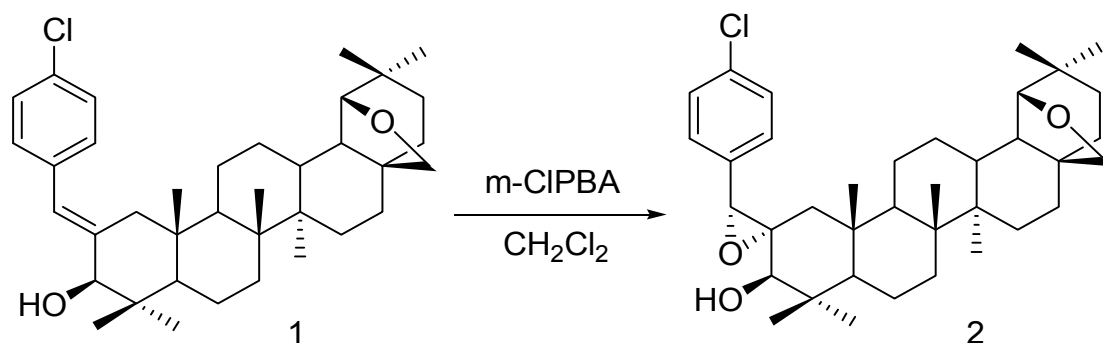
0.53 (усі с, 21H, 7×CH₃). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ м. ч.: 217.36, 135.26, 132.44, 130.43, 128.07, 87.79, 71.17, 54.24, 48.30, 46.68, 45.92, 41.36, 40.66, 40.49, 40.28, 37.05, 36.78, 36.67, 36.18, 34.16, 32.82, 32.63, 32.14, 29.62, 28.75, 26.35, 26.27, 26.18, 24.46, 22.98, 22.85, 21.22, 19.97, 15.39, 14.60, 13.25.

Вихід сполуки (3) 29 % т. пл. 115–116 °С; ІЧ-спектр (KBr, см⁻¹) 2996–2869 (CH₂, CH₃), 1683 (C=O), 1038 (COC). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м. ч.: 7.25 (д, *J* 7.8 Гц, 1H, Ar-H), 7.03 (д, *J* 7.8 Гц, 1H, Ar-H), 3.73 (д, *J* 7.3 Гц, 1H, C^{28B}H), 3.47 (с, 1H, C¹⁹H), 3.41 (д, *J* 7.8 Гц, 1H, C^{28A}H), 2.71 (д, *J* 7.7 Гц, 1H, C²H), 1.10, 1.06, 0.98, 0.94, 0.89, 0.83, 0.73 (усі с, 21H, 7×CH₃). ¹³C ЯМР (101 MHz, CDCl₃) δ, м. ч.: 216.96, 135.80, 132.31, 130.75, 129.57, 128.40, 127.68, 87.80, 71.21, 54.29, 48.30, 46.68, 46.05, 44.58, 41.38, 40.73, 40.31, 37.54, 36.66, 36.21, 34.14, 33.73, 32.78, 32.63, 31.31, 29.42, 28.74, 27.46, 26.29, 26.18, 24.46, 22.80, 21.38, 20.19, 15.43, 15.40, 13.33.

2.10. (2*R*,3*R*)-3-(4'-хлорофеніл)-2,2'-спіро-оксираноалобетулін



Сировина і реактиви:
(*E*)-2-[(4'-хлорофеніл)-метиліден]алобетулін, 0.3 г
m-хлоропероксибензойна кислота, 0.1 г
Дихлорометан, 5 мл
NaHCO₃, б/в MgSO₄



До розчину (*E*)-2-[(4'-хлорофеніл)метиліден]алобетуліну (1) 0.3 г (0.53 ммоль) у дихлорометані (5 мл) додають *m*-хлоропероксибензойної кислоти 0.1 г (0.59 ммоль) і перемішують реакційну суміш протягом 14 год. Після закінчення реакції (контроль за ТШХ) суміш промивають 10 % водним розчином NaHCO₃ (3×10 мл). Органічний шар сушать над б/в MgSO₄, фільтрують, надлишок розчинника видаляють під зниженим тиском. Вихід сполуки (2) 0.3 г (97 %), т. пл. 244–246 °С; ІЧ спектр, см⁻¹: 3559 (ОН), 2993–

2855 (CH₂, CH₃), 1039 (COC). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ м. ч, *J*, Гц: 0.29, 0.70, 0.76, 0.82, 1.04 (с, 21H, 7×CH₃), 2.05 (с, 1H, OH), 3.34 (д, *J* 7.0, 1H, C^{28A}H), 3.39 (с, 1H, C¹⁹H), 3.53 (с, 1H, C^{3a}H), 3.64 (д, *J* 7.3, 1H, C^{28B}H), 4.35 (с, 1H, C³H), 7.14 (д, *J* 8.2, 2H, Ar-H), 7.25 (д, *J* 8.0, 2H, Ar-H). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ м. ч: 134.74, 133.36, 128.35, 128.15, 128.03, 87.84, 78.46, 71.14, 66.21, 59.97, 55.69, 50.57, 46.71, 41.35, 40.70, 40.63, 39.77, 39.49, 36.66, 36.17, 33.89, 33.59, 32.60, 28.74, 28.63, 26.24, 26.13, 24.48, 20.85, 17.73, 16.58, 16.47, 15.51, 13.37.

ФЕНОЛИ ТА ЇХ ПОХІДНІ

Природні ароматичні сполуки, які містять фенольні фрагменти – неодмінна складова будь-якого живого організму. Втім синтезувати бензольне кільце з неароматичних попередників можуть лише рослини та нижчі форми життя. Людина та тварини одержують такі речовини з їжею і здатні до біохімічних перетворень уже існуючих похідних фенолів.

Гідроксизаміщені ароматичні речовини утворюються з первинних метаболітів у клітинах двома способами: за шикімачним шляхом, який бере початок від вуглеводів, зокрема, від еритрозо-4-фосфату та енолофосфату пірувату, або за полікетидним, виходячи з ацетил- та малоніл-СоА. Багато сполук, що містять декілька фенольних кілець, наприклад флавоноїди, синтезуються за обома механізмами, тобто один цикл формується в результаті шикімачного каскаду перетворень, а другий – полікетидного [3, 4].

Феноли можна класифікувати за кількістю атомів карбону у базовому скелеті. При цьому ароматичне кільце позначають як C_6 і вказують кількість атомів карбону у боковому ланцюзі або суміжному циклі. Отже, базовому остову C_6 відповідають прості феноли та бензохінони; C_6-C_1 – це фенолокислоти, наприклад саліцилова та галова. Кістяк C_6-C_2 мають гідроксизаміщені ацетофенони та фенілацетатні кислоти. Скелет з C_6-C_3 атомами притаманний гідроксикоричним кислотам, кумаринам (бензо[*b*]- α -піронам), ізокумаринам (бензо[*c*]- α -піронам), хромонам (бензо- γ -піронам); C_6-C_4 – нафтохінонам; $C_6-C_1-C_6$ – ксантонам; $C_6-C_2-C_6$ – стильбенам, антрахінонам; $C_6-C_3-C_6$ – флавоноїдам (2-арилбензо[*b*]-4*H*-піран-4-онам), ізофлавоноїдам (3-арилбензо[*b*]-4*H*-піран-4-онам), халконам; $(C_6-C_3)_2$ та $(C_6-C_3)_n$ лігнанам та лігнінам, відповідно. Проте суттєвим недоліком такої класифікації є відсутність відомостей щодо наявності функціональних груп і їх розташування у молекулах [4].

Серед природних сполук є багато таких, які містять у структурі гідроксизаміщені ароматичні системи поряд з ізопреноїдними та нітрогеновмісними фрагментами. Стерично навантаженими пренованими фенолами є відомі антиоксиданти токофероли (вітамін Е). Бензохінони з декількома ізопреноїдними залишками, завдяки здатності поглинати світло ($n \rightarrow \pi^*$ перехід) та електроноакцепторному характеру π -системи, відіграють важливу роль у фотосинтезі та мітохондріальному переносі електронів. Менахінони – терпеноїдні нафтохінони, які належать до групи вітамінів К, регулюють систему згортання крові. До складу катехоламінів – дофаміну, норадреналіну та адреналіну входить 1,2-дигідроксибензол, утім, біосинтетично ці сполуки походять від амінокислоти фенілаланіну, і тому їх прийнято відносити до алкалоїдів [3, 4].

Наявність гідроксизаміщених ароматичних сполук у багатьох випадках визначає колір і смак продуктів рослинного походження. Наприклад, до 30 % маси сухого зеленого чайного листа складають поліфеноли (таніни – галати епікатехіну та галокатехіну). Таніни у великій кількості містяться у корі дубу, акації, каштану, гранату. Ці сполуки, вилучені з кори дерев, використовують як харчові освітлювачі для білого вина і пива. У деякі напої таніни додають для забезпечення в'язучого смаку. У косметичних виробках їх застосовують для надання антисептичних та протизапальних властивостей, а в антиперспірантах вони звужують шкіряні пори і сприяють зменшенню потовиділення [2].

Колір червоного вина обумовлений присутністю антоціанідинового барвника мальвіну. Низка рослинних глікозидів, до складу яких входить антоціанідинове ядро, використовують як косметичні, фармацевтичні та харчові барвники. У нейтральному середовищі антоціанідини безбарвні. Забарвлення з'являється лише при зміні кислотності середовища, коли вони переходять у форму бензопірилій-катиону або 2*H*-бензопірану з 2-хіноїдним хромофором. Найбільш відомими та яскраво забарвленими є глікозиди таких антоціанідинів, як помаранчевий пеларгонідин, червоний ціанідин і пурпурний дельфінідин. Пеларгонідин містить чотири ОН-групи і обумовлює колір більшості помаранчевих, ціанідин (з п'ятьма ОН-групами) – червоних, а дельфінідин – пурпурних квітів. Забарвлення стиглих плодів вишні, ягід полуниці, малини, сливи, червоних сортів яблук та винограду також пов'язане з їх присутністю. З ягідних соків барвники вилучають екстракцією діоксидом карбону, водою, підкисленою хлоридною кислотою, або підкисленим розчином етанолу. В основному середовищі колір антоціанідинів змінюється від синього (при рН 8) до зеленого і навіть жовтого (при рН 10), що пов'язано з перебудовою хромофорної системи [4].

До групи важливих флавоноїдів належать гідроксипохідні 2-арил-бензо[*b*]-4*H*-піран-4-онів, суміш яких називають вітаміном Р. У сполученні з аскорбіновою кислотою (вітаміном С) він сприяє укріпленню стінок судин. Сполуки цієї групи застосовують як антиоксиданти у косметичних засобах. Зазначені флавоноїди у великій кількості присутні у листі дерева *Ginkgo biloba*, екстракти з якого входять до складу багатьох популярних кремів та засобів догляду за волоссям. Вони забезпечують антиоксидантний захист шкіри, нормалізують у ній обмінні процеси і стимулюють кровообіг [2].

Для фарбування волосся у тони від рудого до жовтогарячого, а також для нанесення татуювань на шкіру з давніх часів користуються стовченим листям рослини *Lawsonia alba* (або *L. inermis*). Цей матеріал називають хною. Вона містить нерозчинний у воді пігмент лавсон – 2-гідрокси-1,4-нафтохінон. Його додають і у шампуні для укріплення волосся. Природний 5-гідрокси-1,4-нафтохінон – юглон, який у вигляді глікозидів присутній у корі та шкірці горіхів *Juglans mandshurica*, також використовують як фарбу для волосся [2].

4-Пропенілпохідні дифенолів – евгенол та ізоевгенол разом з терпеноїдами входять до складу ефірних олій – гвоздичної (в ній концентрація евгенолу складає понад 85 %) та іланг-ілангової (з пелюстків тропічного дерева *Cananga odorata*), завдяки чому їх застосовують у парфумерії. На сьогодні ці ароматизатори одержують синтетичним шляхом з 2-метоксифенолу (гваяколу) [2].

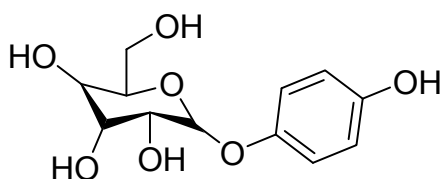
Натуральний жовтий барвник і духмяну речовину із запахом імбиру куркумін, що має будову β -дикетону, спряженого з двома *n*-гідроксистерольними фрагментами, вилучають спиртовою екстракцією кореневищ трав'янистої рослини сімейства імбирних *Curcuma longa*. Його використовують для забарвлення у жовті кольори лікєро-горілочаних і кондитерських виробів, а також харчових концентратів. Синтетичним шляхом куркумін можна одержати з ваніліну та пентан-2,4-діону [1].

Ванілін (4-гідрокси-3-метоксибензальдегід) має приємний запах і тому є одним з найпоширеніших кондитерських ароматизаторів. У якості запашної складової його використовують у парфумерних засобах та милах. У плодах ліани *Vanilla planifolia*, що паразитує на какао, ванілін міститься у вигляді глікозидів (до 3 %), які не мають запаху. При ферментації зі стручків поступово вивільняється ванілін і стручки (палички) стають комерційною пряністю. Окрім ваніліну, аромат цієї пряності складається із запахів інших альдегідів – геліотропіну (піпероналю) та анісового альдегіду. У коньяках тривалої витримки з'являється ванільна нота аромату тому, що частина коніферилового спирту з деревини дубових діжок окислюється до ваніліну. У промисловості 4-гідрокси-3-метоксибензальдегід одержують з пірокатехіну і гваяколів за декількома схемами або шляхом лужного гідролізу лігнінів – відходів виробництва целюлози та гідролізного спирту [1].

Медичного застосування набули такі похідні фенолів, як антикоагулянт дикумарин, сполука з антибактеріальними властивостями – уснінова кислота, протипухлинні антибіотики антрацикліни, протигрибковий засіб гризеофульвін, флавоноїди з групи вітамінів Р та ін. [4].

У цьому розділі наведено декілька методик вилучення фенольних сполук з природної сировини, які легко відтворити у лабораторних умовах.

3.1. Арбутин з листя толокнянки



$C_{12}H_{16}O_7$
М.м. 272.3

Рослини (толокнянка, брусниця), які містять арбутин, а також лікарські препарати на їх основі використовуються як урологічні засоби з антисептичним ефектом. У косметології арбутин додають у креми для відбілювання шкіри. Він гальмує ферменти, що беруть участь у синтезі темних пігментів меланінів [2].

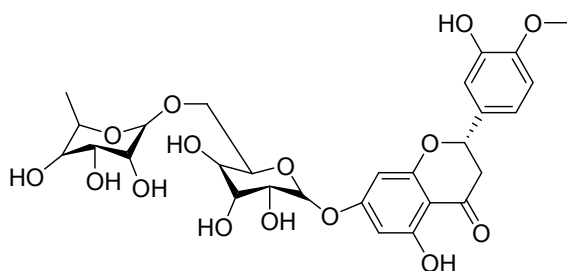
Сировина і реактиви:

Сухе листя толокнянки, 100 г

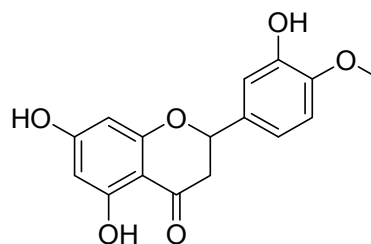
Основний ацетат свинцю, Na₂S

У колбу місткістю 1 л завантажують 100 г подрібненого сухого листя толокнянки (*Uva urs*) і тричі екстрагують киплячою водою порціями по 500 мл, фільтрують, ретельно віджимаючи рослинну масу. Водні фільтрати об'єднують і видаляють 75 % води на роторному випарнику. Після охолодження додають основний ацетат свинцю доти, поки не припиниться утворення зеленувато-жовтого осаду солі галової кислоти. Його відфільтровують, промивають 50 мл води і надлишок свинцю з фільтрату видаляють за допомогою розчину Na₂S. Сульфід свинцю відфільтровують, фільтрат упарюють до 80–100 мл. Під час охолодження у холодильнику утворюються голчасті кристали. Їх фільтрують і перекристалізують з невеличкої кількості води. Вихід арбутину 10–15 г, т. пл. 160–161 °С.

3.2. Геспередин та гесперетин зі шкірки апельсину



Геспередин C₂₈H₃₄O₁₅
М.м. 610.6



Гесперетин C₁₆H₁₄O₆
М.м. 302.3

Глікозид геспередин основний флавоноїд шкірки лимонів та апельсинів, який визначає їх гіркий смак [5].

Сировина і реактиви:

Шкірка апельсину, 200 г

Ca(OH)₂, 10 % водний розчин, 750 мл

Концентрована хлоридна кислота

Формамід

До подрібненої шкірки апельсину у кількості 200 г додають 750 мл 10 % водного розчину гідроксиду кальцію і перемішують у конічній колбі ємністю 2 л протягом доби за кімнатної температури. Суміш фільтрують за допомогою воронки Бюхнера через тонкий шар цеолітів на фільтрувальному папері. Помаранчевий фільтрат підкислюють до рН 4–5 концентрованою хлоридною кислотою. Геспередин відфільтровують у вигляді аморфного

осаду, промивають водою і перекристалізують з водного формаміду. Якщо при підкисленні осад цільового продукту випадає дуже повільно, розчин концентрують, видаляючи надлишок води при зниженому тиску.

Ідентифікація геспередину

1. Розчин FeCl_3 з геспередином забарвлюється у темно-червоний колір.
2. Розчин геспередину в етанолі у присутності шматочку магнію при додаванні декількох крапель концентрованої хлоридної кислоти набуває яскраво-фіолетового забарвлення.

Спектр ЯМР ^{13}C (наведено лише сигнали аглікону), δ , м. ч.: 78.4 C^2 , 42.0 C^3 , 196.7 C^4 , 163.0 C^5 , 96.7 (C^6), 165.2 C^7 , 95.8 C^8 , 162.5 C^9 (C^5), 103.5 C^{10} , 131.2 $\text{C}^{1'}$, 114.3 $\text{C}^{2'}$, 146.7 $\text{C}^{3'}$, 148.1 $\text{C}^{4'}$, 112.7 $\text{C}^{5'}$, 117.8 $\text{C}^{6'}$, 56.0 CH_3O . Мас-спектр (m/z): 593 (3) $[\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O}]^+$, 465 (34), 449 (28), 413 (16), 303 (100).

3.2.1. Кислотний гідроліз геспередину

Сировина і реактиви:

Геспередин, 1 г

Етиленгліколь, 20 мл

H_2SO_4 конц.

Суміш 1 г геспередину у 20 мл етиленгліколю з 1 мл H_2SO_4 нагрівають на водяній бані 40 хв. Прозорий жовтий розчин змішують з 50 мл води і відфільтровують осад гесперетину, який промивають водою на воронці та кристалізують з етанолу. Вихід 0.35 г, т. пл. 224–226 °С; УФ-спектр: λ_{max} 89 нм ($\log \varepsilon$ 4.27). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 78.5 C^2 , 42.1 C^3 , 196.2 C^4 , 163.8 C^5 , 96.2 (C^6), 166.9 C^7 , 95.4 C^8 , 163.0 C^9 (C^5), 102.1 C^{10} , 131.4 $\text{C}^{1'}$, 114.3 $\text{C}^{2'}$, 146.7 $\text{C}^{3'}$, 148.1 $\text{C}^{4'}$, 112.1 $\text{C}^{5'}$, 118.0 $\text{C}^{6'}$, 55.9 CH_3O .

Фільтрат, що містить сахариди, нейтралізують, концентрують при зниженому тиску до утворення густого сиропу. Ідентифікацію сахарив здійснюють шляхом паперової хроматографії, модифікуючий елюент *n*-бутанол – ацетатна кислота – H_2O (4:1:5). Хроматограму висушують і сприскують одним з таких реагентів:

а) суміш рівних об'ємів водних розчинів 0.1 *N* AgNO_3 та 5 *N* NH_4OH ;

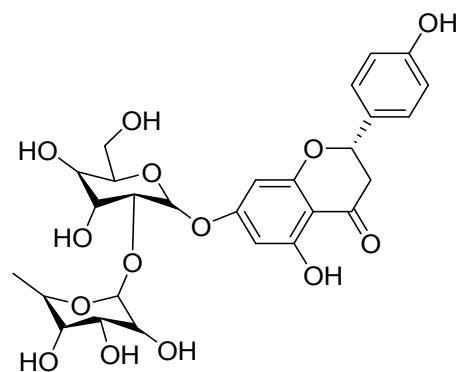
б) суміш 0.5 мл анісового альдегіду у 9 мл 95 % етанолу, що містить 0.5 мл концентрованої H_2SO_4 та 0.1 мл ацетатної кислоти.

Хроматограми висушують при 100–105 °С протягом 5–10 хв [5].

	R_f	Колір з реагентом	
		<i>a</i>	<i>б</i>
Сахарид			
Глюкоза	0.29	коричневий	блакитний
Рамноза	0.48	коричневий	зелений

3.3. Нарингін з шкірки грейпфруту

Диглікозид нарингін визначає гіркий смак шкірки і присмак соку грейпфрутів. Він у значно меншій кількості міститься також у лимонах та апельсинах. Нарингін лише у п'ять разів менш гіркий, ніж алкалоїд хінін, який використовують як харчовий стандарт гіркоти. При розщепленні у лужному середовищі O^1-C^2 зв'язку у бензпіроновому фрагменті утворюється халкон. Відновлення подвійного зв'язку в останньому гідрогеном на Pd/C катализаторі приводить до дигідрохалкону нарингину, який у 10^3 разів більш солодкий, ніж сахароза [5].



$C_{27}H_{32}O_{14}$
М.м. 580.6

Доведено, що нарингін гальмує активність деяких ферментів, зокрема CYP3A4 та CYP1A2, які відповідають за метаболізм ксенобіотиків, і тому впливає на фармакокінетику певних ліків, підвищуючи їх біодоступність і вповільнюючи виведення з організму. Такий ефект відмічено стосовно окремих статинів (ловастатину та симвастатину), антагоністів Ca^{2+} каналів (фелодипіну), анксіолітиків (діазепаму) [12].

Сировина і реактиви:

Шкірка грейпфруту

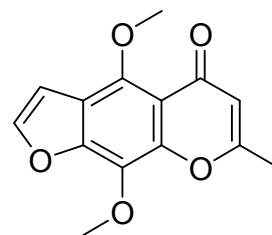
2-пропанол, 100 мл

Цеоліти

Одну частину подрібненої шкірки грейпфруту змішують з чотирма частинами води і нагрівають до $90\text{ }^\circ\text{C}$ і витримують при цій температурі 5 хв. Водний екстракт фільтрують. Дві частини води додають до твердого залишку і повторюють екстракцію при $80\text{ }^\circ\text{C}$, знову фільтрують. Об'єднанні екстракти кип'ятять з 1 % цеолітів, фільтрують, концентрують при зниженому тиску приблизно до $1/9$ від первинного об'єму. Концентрований розчин залишають у холодильнику до випадіння кристалічного осаду октагідрату цільової речовини, який відфільтровують (голки з т. пл. $83\text{ }^\circ\text{C}$). Кристалічний продукт (8.6 г) розчиняють у 100 мл киплячого 2-пропанолу і фільтрують гарячим. При охолодженні з фільтрату відфільтровують дигідрат нарингину у вигляді голок з т. пл. $171\text{ }^\circ\text{C}$). Цей глікозид можна також перекристалізувати, використовуючи невеличку кількість гарячої води. Спектр ЯМР ^{13}C (наведено лише сигнали аглікону) δ , м. ч.: 78.6 C^2 , 42.0 C^3 , 196.7 C^4 , 162.9 C^5 (C^9), 96.5 C^6 , 164.9 C^7 , 95.4 C^8 , 162.7 C^9 (C^5), 103.5 C^{10} , $128.7\text{ C}^{1'}$, $128.0\text{ C}^{2'}$, $115.3\text{ C}^{3'}$, $157.7\text{ C}^{4'}$, $115.3\text{ C}^{5'}$, $128.0\text{ C}^{6'}$. Мас-спектр (m/z): 581 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 579 (100) $[\text{M} - \text{H}]$.

3.4. Келін з плодів амі зубної

Келін (2-метил-5,8-диметокси-6,7-фуранохромон) – спазмолітичний засіб, який використовують головним чином для лікування недостатності коронарного кровообігу, бронхіальної астми і кашлюку. Добувають його з плодів трав'янистої рослини – зубної амі (*Ammi visnaga*). Окрім келіну, у плодах амі є й інші похідні фуранохромону: віснагін, келолглюкозид, келінол та аміол. Келін одержують і синтетичним шляхом [3, 4].



$C_{14}H_{12}O_5$
М.м. 260.3

Сировина і реактиви:

Плоди амі зубної, 100 г

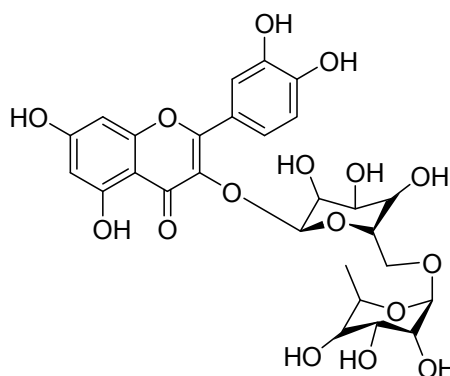
Дихлоретан або хлороформ, 300 мл

Петролейний етер, етанол

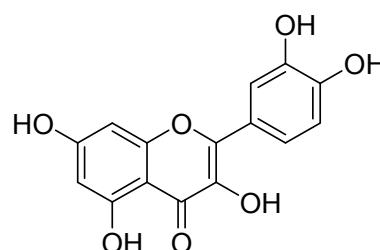
Na_2SO_4 б/в

До 100 г плодів амі (містять 0.4–0.45 % келіну) додають 250 мл киплячої води і залишають на 2–3 год. До набухлих плодів додають ще 800 мл гарячої води і кип'ятять 2 год. Гарячий водний екстракт зливають через воронку Бюхнера (без фільтра). Плоди екстрагують ще раз такою самою кількістю киплячої води. Обидва екстракти об'єднують, видаляють 75 % води, охолоджують і екстрагують 2–3 порціями по 100 мл дихлоретану або хлороформу. Об'єднані екстракти сушать над безводним Na_2SO_4 , фільтрують, видаляють розчинник при зниженому тиску. Залишок обробляють петролейним етером. Розчинник зливають. Залишок сушать за кімнатної температури, кристалізують з 15-ти кратного надлишку етанолу. Вихід 0.3 г, т. пл. 152–153 °С (голки, які розчиняються у хлороформі (1:5), дихлоретані (1:20)).

3.5. Рутин і кверцетин з листя гречки



Рутин $C_{27}H_{30}O_{16}$
М.м. 610.5



Кверцетин $C_{15}H_{10}O_7$
М.м. 302.2

Глікозид рутин міститься у багатьох рослинах, зокрема у листі тютюну, гречки, найбільше його у квіткових бруньках софори японської (~10 %). Саме з цієї сировини і вилучають рутин. Рутину притаманна Р-вітамінна активність. Гідроліз глікозиду у м'яких умовах під дією 10 % ацетатної кислоти приводить до аглікону – рутину та дисахариду – рутинози. Під дією мінеральних кислот останній розщеплюється на *d*-глюкозу та *l*-рамнозу.

Сировина і реактиви:

Сухе листя гречки, 20 г

Етанол 70 %, 150 мл

Діетиловий етер, 20 мл

а) Подрібнене листя гречки 2 год екстрагують в апараті Сокслета етанолом 70 %. Розчинник видаляють при зниженому тиску. Сухий залишок обробляють двома порціями етеру по 10 мл. Завдяки цьому екстракт звільняється від смол та жироподібних речовин. Після видалення залишків етеру рутин виділяють за допомогою киплячої води (дві порції по 20 мл). Екстракти кожного разу фільтрують, об'єднують і охолоджують. Кристали, що утворилися, можна ще раз за необхідності перекристалізувати з метанолу. Вихід 0.3–0.4 г. З води кристалізується тригідрат рутину; т. пл. 192 °С. З метанолу випадає вільний рутин у вигляді яскраво-жовтих кристалів; т. пл. 198 °С. Рутин мало розчинний у воді, ацетоні, не розчинний у бензолі, етері, хлороформі.

б) Замість листя гречки можна використовувати квіткові бруньки софори японської. Екстракцію проводять гарячою водою. Рутин випадає при 18 °С з профільтрованого розчину. Його перекристалізують з етанолу. Присутність глюкози і рамнози у маточному розчині визначають методом бумажної хроматографії. Як розчинник використовують фенол, насичений водою з 1 % аміаку. Проявляють хроматограму сумішшю рівних об'ємів 0.1 N AgNO₃ та 5 N NH₃, висушують 5–10 хв при 105 °С. Сахариди проявляються у вигляді коричневих плям з R_f глюкози 0.4, рамнози 0.59.

3.5.1. Кислотний гідроліз рутину

Сировина і реактиви:

Рутин, 0.4 г

Етанол, 2 мл

HCl 1%, 20 мл

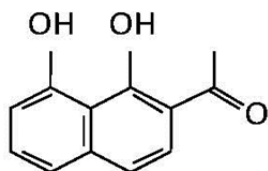
Розчиняють 0.4 г рутину у 2 мл етанолу, до розчину додають 20 мл 1 % хлоридної кислоти і витримують при 35–40 °С декілька годин. Після охолодження з розчину випадають кристали гідрату кверцетину. Кверцетин (3,5,7,3',4'-пентаоксифлавоон) легко розчиняється у лугах, відновлює аміачний розчин AgNO₃ на холоді та розчин Фелінга при нагріванні.

Ідентифікація

1. З розчином хлорного заліза рутин і кверцетин дають зелене забарвлення.

2. З концентрованою сульфатною кислотою утворюють жовте забарвлення із зеленуватою флуоресценцією.

3.6. 1,8-Діокси-2-ацетилнафталін з кори крушини



$C_{12}H_{10}O_4$
М.м. 218.2

Природні похідні нафталіну не відрізняються розмаїттям будови. Найбільш поширеними є глікозильовані нафтоли – біосинтетичні попередники нафтохінонів, таких як юглон із зеленої шкірки грецьких горіхів та ін. У корі ламкої крушини (*Rhamnus frangula*), яку використовують як проносний засіб, міститься глікозид 1,8-діокси-2-ацетилнафталіну.

Сировина і реактиви:

Кора крушини, 100 г

Сульфатна кислота 5 %, 150 мл

Петролейний етер,

Цинковий пил, $ZnCl_2$ б/в, NaCl

До подрібненої кори крушини у колбі об'ємом 1 л додають 150 мл сульфатної кислоти 5 %, ретельно перемішують і залишають на декілька днів. Після цього колбу нагрівають на водяній бані, підключають до паротворювача і переганяють 8–10 год з перегрітою водяною парою. Конденсат (3–4 л) охолоджують на льоду, жовтий осад 1,8-діокси-2-ацетилнафталіну спочатку декантують від основної кількості води, а залишок відфільтровують на скляному фільтрі. Вихід ~0.3 г. Цей продукт немає чіткої температури плавлення. Для позбавлення від домішок його потрібно перекристалізувати з петролейного етеру і сублімувати. 1,8-Діокси-2-ацетилнафталін – золотисто-жовті голки, т. пл. 102–103 °С.

Ідентифікація 1,8-діокси-2-ацетилнафталіну

1. Т. пл. діацетату 147 °С, семікарбазону 233 °С.

2. Перетворення 1,8-діокси-2-ацетилнафталіну на нафталін.

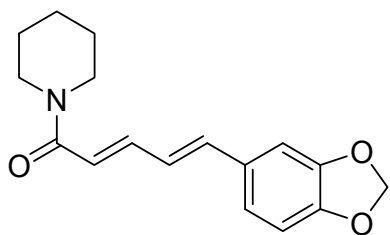
Суміш 0.3 г 1,8-діокси-2-ацетилнафталіну з 0.3 г цинкового пилу, 15 г $ZnCl_2$ б/в та 0.3 г NaCl нагрівають до 300 °С у тугоплавкій пробірці. Утворюється сублімат нафталіну.

АЛКАЛОЇДИ

Ці сполуки є природними нітрогеновмісними органічними основами. Структурно вони – найбільш розмаїта група вторинних метаболітів. У кількісному відношенні алкалоїди поступаються лише терпеноїдам. Більшість алкалоїдів мають рослинне походження, втім зустрічаються і серед метаболітів грибів, морських організмів і дуже рідко – у ссавців. За біохімічною класифікацією їх розподіляють на три групи, виходячи з біосинтетичного походження. До першої належать так звані істинні алкалоїди – похідні амінокислот (орнітину, лізину, валіну, *ізо*-лейцину, фенілаланіну, триптофану тощо). Основою їх структури завжди виступають нітрогеновмісні гетероцикли, поряд з якими до складу молекул можуть входити монотерпеноїдні фрагменти та полікетидні залишки. До другої групи – протоалкалоїдів – належать рослинні аміни, що не містять гетероциклів. І нарешті, в третій групі псевдоалкалоїдів представлені нітрогеновмісні сполуки, які походять не від амінокислот, а від терпеноїдів. Вони інкорпорують у структуру атом нітрогену з аміаку або солей амонію. Суто хімічна класифікація ґрунтується на структурних типах, як то: похідні піролідину, піридину, хіноліну, пурину, алкалоїди дитерпенової будови, стероїдні алкалоїди, колхіцинові, пептидні, похідні сечовини тощо [3–5].

Переважній більшості алкалоїдів притаманна надзвичайно висока біологічна активність різного спрямування. Відомостями щодо дії окремих груп речовин, які містяться у джерелах рослинного походження, люди користувалися ще за довго до того, як індивідуальні сполуки були вилучені та охарактеризовані. Властивості рослин *Solanaceae* та *Atropa belladonna*, які містять атропін, були відомі античним грекам, опійного маку *Papaver somniferum* L. – джерела морфіну – давнім єгиптянам. Вони користувалися ними при виготовленні зілля і у релігійно-культових обрядах. А індіанці Південної Америки застосовували отруту кураре з кори *Strychnos toxifera*, компонентом якої є тубокурарін, на полюванні. Сьогодні відомі структура і властивості не тільки зазначених, а й тисяч інших алкалоїдів. Вони у більшості випадків виступають активними фармацевтичними інгредієнтами знеболювальних, спазмолітичних, антибактеріальних (антибіотики), протипухлинних та багатьох інших груп лікарських засобів. Отже, головна сфера використання алкалоїдів – медицина та фармацевтична промисловість. Утім, є й приклади застосування цих сполук у харчових продуктах, зокрема кофеїну та хініну у тонізуючих напоях [4, 13].

4.1. Піперин з чорного перцю



$C_{17}H_{19}NO_3$
М.м. 285.35

Піперин – $C_{17}H_{19}NO_3$ – алкалоїд, присутній у різних сортах перцю. Його вміст коливається від 1–2 % у довгому перці та до 6–9 % в чорному (*Piper nigrum*) і білому перці. Ця сполука разом з одним з чотирьох її геометричних ізомерів – хавіцином відповідає за гострий смак перцю. Піперину притаманні антизапальні властивості, він стимулює пігментацію шкіри під впливом УФ опромінення, а в експерименті на лабораторних тваринах показано, що цей алкалоїд виявляє властивості антидепресанту та підсилює когнітивні функції [14]. До того ж, він гальмує активність окремих груп ферментів (СУР3А4, Р-глікопротеїну), які відповідають за метаболізм і транспорт ксенобіотиків, тому впливає на фармакокінетику певних ліків, підвищуючи їх біодоступність і вповільнюючи виведення з організму. Зокрема, це стосується похідних фенолів, таких як резвератрол та кверцетин [15].

Сировина і реактиви:

Молотий чорний перець, 10 г

Етанол 95 %, 160 мл

Розчин КОН в етанолі, 10 %

Подрібнений чорний перець у кількості 10 г поміщають у апарат Сокслета і екстрагують 150 мл 95 % етанолу 2 год. Розчин, що утворився, фільтрують і видаляють з нього надлишок спирту на роторному випарнику. До залишку після охолодження додають 10 мл 10 % спиртового розчину КОН і відфільтровують нерозчинний осад. Фільтрат, який містить піперин, залишають до повної кристалізації алкалоїду. Вихід піперину 0.3 г, т. пл. 125–126 °С. УФ-спектр (EtOH, нм): 245 (log ε 4.47). ІЧ-спектр (KBr, cm^{-1}): 2825, 2840 (CH_2), 1635 (C=O), 1608 (C=C, Ar), 1250 (=COC), 995 (*trans* CH=CH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$) δ м. ч.: 164.5 C^1 , 119.4 C^2 , 141.6 C^3 , 124.6 C^4 , 137.3 C^5 , 132.2 $C^{1'}$, 104.9 $C^{2'}$, 147.4 $C^{3'}$, $C^{4'}$, 107.6 $C^{5'}$, 121.7 $C^{6'}$, 100.6 $C^{7'}$

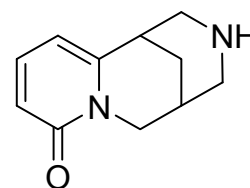
Ідентифікація піперину

Піперин утворює комплекс з 1,3,5-тринітробензолом (1:1), який кристалізується у вигляді голок червоного кольору.

При додаванні до спиртового розчину піперину I_2 разом із КІ у присутності незначної кількості НСІ утворюється сіль складу піперин •НІ• I_2 , яка кристалізується у вигляді голок сталевоблакитного кольору з т. пл. 145 °С.

4.2. Цитизин з термопсису

Цитизин зустрічається у багатьох рослинах сімейства бобових (*Leguminosae*). Вміст його коливається від 1 до 3%. Розповсюджений в Україні термопсис ланцетний (*Thermopsis lanceolata*) містить цитизин, анагірин, пахікарпін, термопсин та ін. алкалоїди – похідні хінолізидину. До того ж цитизин присутній у деяких видах рокитнику *Cytisus laburnum*. Зазначений алкалоїд використовують у медицині як стимулятор дихання та кровообігу. Знаходить застосування і сама рослина (настої, сухі екстракти).



$C_{11}H_{14}N_2O$
М.м. 190.2

Сировина і реактиви:

Подрібнене насіння термопсису, 100 г

Дихлоретан, 1 л

Хлороформ, 500 мл

Діетиловий етер, 90 мл

Ацетон, 40 мл

Аміак, H_2SO_4 , HNO_3

Кремнійвольфрамової кислоти 2 % розчин

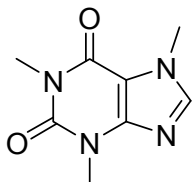
Подрібнене насіння термопсису зволожують 12 % розчином аміаку і заливають дихлоретаном. На другий день розчин ретельно декантують і насіння знов заливають новою порцією розчинника. Екстракцію повторюють декілька разів до повного вилучення алкалоїдів. Повноту вилучення перевіряють таким чином: 3–4 мл чергової порції змішують у пробірці з 0.5 мл розбавленої сульфатної кислоти. Після розшарування до проби додають по краплях 2 % розчин кремнійвольфрамової кислоти. Відсутність осаду вказує на повноту вилучення.

Об'єднані дихлоретанові екстракти переносять у ділильну воронку і промивають 3–4 рази невеликою кількістю 5 % розчину сульфатної кислоти. Кислотний розчин алкалоїдів фільтрують через складчастий фільтр і потім додають до нього 25 % розчин аміаку до основної реакції за індикатором. Розчин знов переносять у ділильну воронку і багаторазово екстрагують хлороформом. Повноту вилучення контролюють, як описано вище. Екстракт сушать Na_2SO_4 б/в. Розчинник видаляють під зниженим тиском повністю. Вихід суми алкалоїдів 2–2.5 г. Для того щоб відокремити цитизин від основ, які його супроводжують, до одержаного залишку додають 40 мл ацетону і кип'ячать 10–15 хв. Гарячий розчин фільтрують через ватний тампон. Ацетон відганяють. Залишок екстрагують шістьма порціями етеру по 15 мл. Нерозчинний залишок – сирий цитизин – перекристалізують

з мінімальної кількості гарячого ацетону. Цитизин – голчасті кристали з т. пл. 153–155 °С, вихід 0.3–0.35 г.

Нітрат цитизину. До концентрованого спиртового розчину, який містить 50 мг цитизину, додають по краплях концентровану нітратну кислоту до кислотної реакції на лакмус. Через деякий час з розчину випадають кристали нітрату цитизину, т. пл. 187–188 °С.

4.3. Кофеїн з чайного листя



$C_8H_{10}N_4O_2$
М.м.196.2

Кофеїн (1,3,7-триметил-2,6-діоксипурин) – найбільш важлива похідна пурину. Вміст його у чайному листі досягає 3 %, а в зернах кави – 1.5 %. Кофеїн використовують у медицині як засіб, що збуджує нервову систему і стимулює серцеву діяльність.

Сировина і реактиви:

Зелений чай, 50 г

MgO, 25 г

Хлороформ, 150 мл

HCl, перекис водню

Кодеїн, аміак

Суміш подрібненого зеленого чаю, 25 г MgO та 400 мл води кип'яють 10–15 хв. Водний розчин декантують через ватний тампон. Кип'ятіння повторюють ще два рази з новими порціями води по 150 мл. Об'єднаний водний екстракт підкислюють 25 мл розбавленої сульфатної кислоти (кислотність перевіряють за конго) і видаляють 2/3 води під зниженим тиском на роторному випарнику. Гарячий розчин фільтрують через складчастий фільтр і п'ять разів екстрагують хлороформом порціями по 30 мл. Об'єднаний хлороформний розчин спочатку промивають невеликим об'ємом розбавленого лугу, а потім – такою самою кількістю води. Хлороформ видаляють під зниженим тиском до сухого залишку сирого кофеїну. Його перекристалізують з 8–10 мл гарячої води. Вихід 0.8–1 г, т. пл. 234 °С.

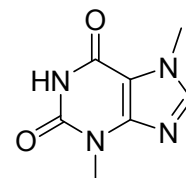
Ідентифікація

До 10 мг кофеїну додають десять крапель 5 % перекису водню, одну краплю 25 % хлоридної кислоти і випарюють на водяній бані. Залишок ділять на дві частини. Одну частину зволожують малою кількістю водного

розчину аміаку, після чого з'являється пурпурове забарвлення притаманне амонійній солі тетраметилалоксантину. До іншої частини окисненого кофеїну додають три краплі води та 5 мг кодеїну. З'являється яскравосинє забарвлення.

4.4. Теобромін з порошку какао

Порошок какао у паперовому патроні розміщують в апараті Сокслета і екстрагують діетиловим або петролейним етером протягом 3 год. Далі виконують операції, аналогічні виділенню кофеїну з чаю. Т. пл. теоброміну 350–351°C.



$C_7H_8N_4O_2$
М.м.182.2

4.5. Кофеїн із теоброміну

Сировина і реактиви:

Теобромін, 5 г

Диметилсульфат, 5 г

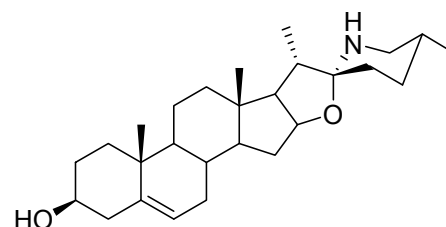
Хлороформ, 60 мл

NaOH, Na₂SO₄ б/в

Розчиняють 5 г теоброміну у 9 % водному розчині NaOH і при інтенсивному перемішуванні по краплях додають надлишок диметилсульфату. Після додавання всього алкілюючого агента перемішування триває ще півгодини. Кофеїн екстрагують трьома порціями хлороформу по 20 мл. Екстракти об'єднують і сушать Na₂SO₄ б/в, фільтрують. Хлороформ видаляють на роторному випарнику, залишок кристалізують з гарячої води. Вихід кофеїну ~4 г, т. пл. 232–234 °C.

4.6. Соласодин з пташиного пасльону

Соласодин – один з найбільш доступних стероїдних алкалоїдів. Він міститься у пташиному пасльоні *Solanum aviculare* у вигляді глікозидів соласоніну та соламаргіну у кількостях 0,8–1,0 % від сухої маси.



$C_{27}H_{43}NO_2$
М.м. 413.7

Сировина і реактиви

Суше листя пташиного пасльону, 250 г

Метанол, 200 мл

2-пропанол, 150 мл
Бензол, 30 мл
Етанол, 30 мл
H₂SO₄, 1 % розчин
Розчин аміаку 25 %

Висушене і подрібнене листя пасльону у кількості 250 г заливають 4 л 1 % розчину сульфатної кислоти, розмішують і настоюють протягом доби. Після цього екстракт декантують, а листя знов заливають 3 л 1 % розчину H₂SO₄ і настоюють 2–4 год. Другий екстракт об'єднують з першим і фільтрують через вату. До фільтрату додають розчин аміаку 25 % до лужної реакції за фенолфталеїном. Лужний розчин нагрівають до 70–75 °С і залишають на добу. На ступного дня рідину декантують з аморфного осаду, що утворився. Осад розмішують і фільтрують через воронку Бюхнера великого розміру. Фільтрування відбувається дуже повільно. Осад віджимають на фільтрі та промивають невеликою кількістю розбавленого розчину аміаку. Аморфний осад глікозильованих алкалоїдів висушують у сушильній шафі при 70–80 °С. Вихід 10–15 г. Сухий аморфний осад розтирають у ступці, переносять у колбу об'ємом 100 мл, додають 150 мл метанолу та кип'ятять зі зворотним холодильником 1 год. Гарячий екстракт фільтрують через воронку Бюхнера. Вилучення метанолом повторюють тричі. З об'єднаних екстрактів відганяють метанол під зниженим тиском, а до залишку (~5 г) додають 35 мл 50 % 2-пропанолу і нагрівають. Гарячий розчин переносять у колбу об'ємом 100 мл, додають 7.5 мл концентрованої хлоридної кислоти та 7.5 мл 2-пропанолу і кип'ятять 2.5 год зі зворотним холодильником, після чого залишають до наступного дня. Кристали хлорогідрату соласодину відфільтровують, промивають на фільтрі водним 2-пропанолом та розчиняють у 60–70-кратній кількості 50 % 2-пропанолу при нагріванні. Розчин зеленуватого кольору знебарвлюють за допомогою активованого вугілля (~0.3 г) і фільтрують. До гарячого розчину соласодину додають концентрований розчин аміаку до лужної реакції за фенолфталеїном. Після охолодження розчину кристали основи соласодину відфільтровують і промивають на фільтрі 2–3 порціями 50 % 2-пропанолу, до якого додано концентрований розчин аміаку. Вихід соласодину складає 2 г. Продукт містить домішки хлорофілу та соласодієну. Останній утворюється в результаті дегідратації соласодину під час гідролізу. Для одержання чистого соласодину основу спочатку перекристалізують з бензолу (10–12 об'ємів на одну частину продукту), а потім з етанолу (у такому ж співвідношенні). Вихід чистого соласодину 1.5 г, т. пл. 198–200 °С [α]_D²⁰ – 97.1 град (у хлороформі).

Ідентифікація соласодину

1. Обережно змішують 1 *мл* нагрітого спиртового розчину соласодину з 1 *мл* концентрованої сульфатної кислоти. З'являється інтенсивна жовто-зелена флуоресценція.

3. Розчин соласодину у 1 *мл* концентрованої хлоридної кислоти кип'ятять з декількома міліграмами 4-гідроксибензальдегіду до появи синьо-зеленого забарвлення.

РОСЛИННІ ПІГМЕНТИ – ПРЕДСТАВНИКИ РІЗНИХ ГРУП ПРИРОДНИХ СПОЛУК

Протягом багатьох сторіч люди користувалися природними барвниками, які вилучали з квітів, листя, стебел і коріння різних дикорослих та культивованих рослин, а також з тваринної сировини. З середини ХІХ століття почали з'являтися більш дешеві та стабільні синтетичні барвники. Тим не менш, на сьогодні у харчовій і парфумерно-косметичній промисловості природні речовини застосовуються достатньо широко. Вище при загальній характеристиці фенольних сполук окремі представники фарбувальних речовин, зокрема, антоціанідини вже згадувалися. В цьому розділі подано методики вилучення порфіринових похідних – хлорофілів та каротиноїду капсантину.

Хлорофіл – зелений пігмент усіх вищих рослин та водоростей, який за хімічною будовою є магній-порфіриновим комплексом. Вміст його у листі складає 0.5–1.2 % від сухої маси. Він має надзвичайно важливе біологічне значення як каталізатор у реакціях фотосинтезу. У рослинах завжди присутня суміш двох модифікацій: синє-зелений хлорофіл *a* та жовто-зелений – *b* (у співвідношенні ~3:1). Хлорофілам зазвичай супутні жовті пігменти рослин – ксантофіл і каротин. Суміш хлорофілів використовують як зелені харчові барвники. Ці пігменти виділяють екстракцією органічними розчинниками різної полярності зі шпинату, капусти, кропиви або морквяного бадилля. Металопорфірини, які містять іон Mg^{2+} , нестійкі й при нагріванні у кислотному середовищі втрачають його, перетворюючись на жовто-бурий феофітин. Цей недолік усувають тим, що замінюють іон магнію на іон купруму обробкою хлорофілів відповідними солями. Такі комплекси мають синє-зелений колір і використовуються як речовини для забарвлення овочевих, фруктових консервів, жирів, олій напоїв та кондитерських виробів [1].

Відомо, що хлорофіл, який присутній у чаї, надає йому трав'янистого присмаку і впливає на колір заварки. Для покращання смакових якостей чаю концентрацію хлорофілу у зеленому чаї, який не піддають ферментації, знижують обробкою паром і сушкою. При виготовленні чорного чаю вміст цього пігменту зменшується на всіх стадіях: зав'ялювання, скручування листя, ферментації та сушки.

Каротиноїди – C_{40} -ізопреноїди, які переважно мають рослинне походження. Відомо більше 600 окремих представників зазначеної групи сполук. Це полієнові спряжені системи, які складаються не менше ніж з дев'яти олефінових фрагментів. Виключенням є фітоїн та фітофлуїн, які містять,

відповідно, три і п'ять спряжених подвійних зв'язків. Окрім ациклічних полієнів, існують моно- та дициклогексанові тетратерпеноїди. Такі циклічні фрагменти з трьома метильними групами у кільці розташовані на кінцях ланцюга. В них також можуть бути присутніми гідрокси-, епокси- та метоксигрупи і подвійні зв'язки.

Завдяки наявності розвинутої спряженої системи зв'язків каротиноїди легко окислюються і відновлюються, поглинають фотони у видимій та УФ області спектру. Більшість з них має яскравий колір. Біологічна роль C_{40} -ізопреноїдів полягає в участі у фотосинтезі (поглинання світла та перенесення електронів), світлозахисних (поглинання надлишкової для рослин енергії світла без суттєвих змін у структурі) та про-вітамінних (перетворення β -каротину на ретиналь – вітамін А) функціях [3–5].

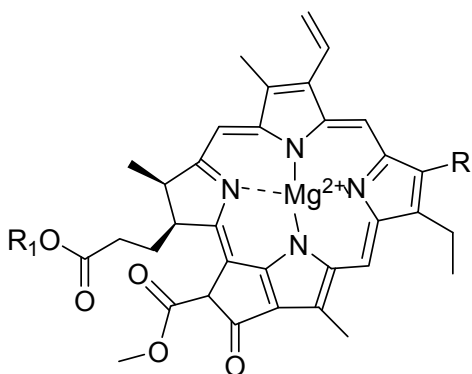
β -Каротин – один з основних харчових пігментів, який використовують для забарвлення таких продуктів як хліб, майонез, маргарин, сир, вершкове масло, штучна червона ікра, безалкогольні напої, кондитерські вироби [1]. До того ж, він виступає про-вітаміном і вітамінізує їх. У косметичних засобах каротин застосовують для усунення сухості шкіри, відновлення її еластичності. Як антиоксидант, що нейтралізує вільні радикали, його додають у гелі, призначені для догляду за шкірою довкола очей [2]. У промисловості цей барвник виробляють біотехнологічним методом з використанням гриба *Blakeslea trispora*, який вирощують на відходах крохмально-паточного виробництва, а також синтетичним шляхом. β -Каротин можна виділити з морквяного соку, плодів шипшини, а також з планктонних морських рачків (крилю). Екстракти з рослинної сировини містять суміш α - (15 %), β - (85 %) та у незначній кількості γ -каротину.

Як харчові барвники застосовують й інші речовини з групи C_{40} -ізопреноїдів. Лікопін – червоний пігмент, який можна виділити з томатів, томатної пасти або плодів шипшини з хорошим виходом. Їм забарвлюють рибні консерви, соуси, напої. Є дані щодо гіпохолестеринемічної дії цієї речовини [1, 5].

Ксантофіл або лютеїн присутній у яєчному жовтку, фруктах жовтого кольору, квітах календулі. Екстракти цих квітів додають до харчових жирів, кондитерських виробів та напоїв. Лікопін і лютеїн – ефективні антиоксиданти. Лютеїн використовують як кормову добавку для домашньої птиці з метою надання яйцям відповідного кольору.

Екстракти стручків паприки містять капсантин і капсорубін, якими забарвлюють м'ясні та кондитерські вироби, сир, майонез, напої. З аналогічною метою використовують ще один промислово важливий барвник групи каротиноїдів – кантаксантин. Його добувають з грибів *Cantharellus cinnabarinus* [1, 5].

5.1. Хлорофіл з листя кропиви



a: $R=CH_3$; *b*: $R=CHO$

$R^1=H(CH_2-CH(CH_3)-CH_2-CH_2)_3-CH_2C(CH_3)=CH-CH_2-$

хлорофіліни – магнеєві комплекси солей натрію або калію, які можна перевести у більш стійкі комплекси купруму під дією відповідних солей [2].

Сировина і реактиви:

Сухе листя кропиви, 1 г

Петролейний етер (т. кип. 60–80 °С), 150 мл

Бензол, 40 мл

Метанол, 30 мл

Al_2O_3 для хроматографії, 8 г

$CaCO_3$, 5.3 г

Сахарна пудра, 7 г

Діетиловий етер, 50 мл

n-бутанол,

Na_2SO_4 б/в

Розділення пігментів колонковою хроматографією. Листя кропиви висушують у темряві. Подрібнюють і заливають 130 мл суміші петролейного етеру, бензолу і метанолу (9:1:3). Після однієї години настоювання екстракт фільтрують через воронку Бюхнера, переливають у ділильну воронку і промивають декілька разів водою для видалення метанолу. Для запобігання утворення емульсії воронку не струшувати. Розчин сушать над Na_2SO_4 б/в, фільтрують і видаляють до 90 % розчинників на ротаторному випарювачі. Залишок хроматографують на колонці довжиною 25–30 см, діаметром 1.5 см, для заповнення якої використовують три сорбенти:

- Al_2O_3 другого ступеня активності;
- $CaCO_3$, який висушили при 100 °С і просіяли через сито 80–100;
- сахарну пудру, яку просіяли через таке саме сито.

У колонку заливають суміш 8 г Al_2O_3 з петролейним етером, потім 5.3 г $CaCO_3$ з петролейним етером і останній шар – сахароза. Між шарами сорбентів розміщують диски з фільтрувального паперу. Слідкують, щоб під ними не було пазирів повітря. Концентрований екстракт пігментів переносять у колонку і промивають сумішшю петролейного етеру з бензолом (4:1). Якщо елюент стікає дуже повільно використовують підвищений тиск. На колонці повинно з'явитися чотири різнобарвні зони:

- оливково-зелена на сахарозі – хлорофіл *b*;
- блакитно-зелена на сахарозі та $CaCO_3$ – хлорофіл *a*;
- жовта на $CaCO_3$ – ксантофіл;
- помаранчева на Al_2O_3 – каротин.

Після того як елюент повністю стече з колонки, стовпчик адсорбентів тиском повітря виштовхують на лист паперу або скло. Забарвлені зони відбирають шпателем і після висушування переносять у колбочки для екстракції сумішшю діетилового етеру з 2 % *n*-бутанолу. Профільтровані розчини досліджують спектрофотометрично і реєструють максимуми поглинання для кожної з фракцій.

Спектральні характеристики (λ_{max} поглинання) пігментів у етері

хлорофіл	<i>a</i>	–	620	та	427	<i>нм</i> ;
хлорофіл	<i>b</i>	–	642	та	452	<i>нм</i> ;
каротин	<i>i</i>	ксантофіл	–		449	<i>нм</i> .

5.2. Одержання суміші хлорофілів

Сировина і реактиви:

Сухе листя кропиви, 100 г

Ацетон (80 %), 100 мл

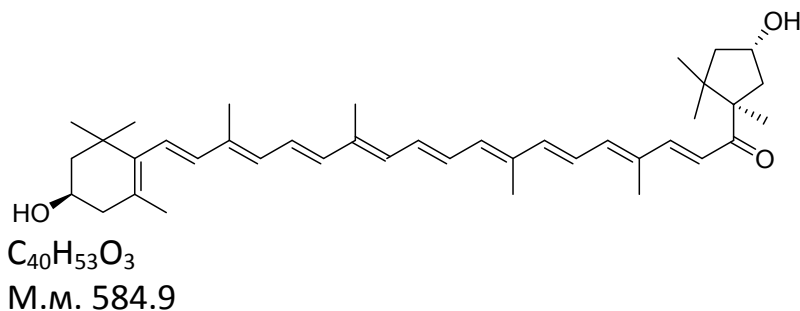
Метанол (85 %), 100 мл

Петролейний етер, 100 мл

Свіже листя кропиви висушують у темряві при температурі не вище 50 °С і подрібнюють у порошок. Одержаний матеріал поміщають у високу воронку зі скляним фільтром і заливають петролейним етером для видалення каротину. Після нетривалого настоювання розчинник фільтрують під зниженим тиском. Настоювання повторюють декілька разів, поки розчин стане слабо забарвленим. Після цього порошок висушують і заливають 80 % ацетоном. Після 15–20 хв настоювання екстракт фільтрують. Цю процедуру повторюють 5–6 разів до повного вилучення пігментів. Яскраво забарвлений ацетоновий екстракт переносять у ділильну воронку, додають такий самий

об'єм петролейного етеру і стільки води, щоб досягти розшарування рідини. При цьому хлорофіл з водного ацетону переходить у петролейний етер. Слабо забарвлений водно-ацетоновий шар зливають і продовжують промивати водою до повного видалення ацетону. Верхній органічний шар стає мутним через виділення ксантофілу. Його видаляють багаторазовим промиванням 85 % метанолом. Петролейний етер, який залишився у воронці, обережно промивають водою доки не зникне флуоресценція і не почне випадати суміш хлорофілів. Суспензію після ретельного видалення води переносять у холодильник. Коли сформується синє-зелений осад, розчинник спочатку декантують, а потім фільтрують під зниженим тиском. Для очистки хлорофіл розчиняють у мінімальній кількості діетилового етеру і осаджують петролейним етером. Вихід 0.5 г. Ідентифікацію хлорофілів проводять спектрофотометричним методом.

5.3. Каротиноїд капсантин з паприки



Каротиноїди капсантин та капсорубін містяться у червоному перці чилі (*Capsicum annuum*). Завдяки яскравому кольору, їх використовують у харчовій промисловості як барвники під кодом E160 [1].

Сировина і реактиви:

Сухий перець чилі, 100 г
Петролейний етер, 300 мл
Діетиловий етер
Na₂SO₄ б/в

Подрібнені сухі стручки червоної паприки у кількості 100 г перемішують протягом 4 год у 200 мл петролейного етеру (фракція 40–60 °С) за кімнатної температури. Відфільтровують осад на воронці Бюхнера і промивають на фільтрі 25 мл таким самим розчинником. Розчин червоного кольору змішують з трьома об'ємами діетилового етеру і додають 10 мл 30 % розчину КОН у метанолі. Суміш перемішують 8 год, після цього промивають водою, сушать над б/в Na₂SO₄ і концентрують під зниженим тиском до об'єму 20 мл. Залишок змішують з 60 мл петролейного етеру та залишають при низькій температурі на 24 год для кристалізації. Червоній осад каротиноїдів відфільтровують і кристалізують з невеликої кількості CS₂.

Для видалення домішок капсорубіну та зеаксантину (ксантофілу) від капсантину червоний порошок каротиноїдів розчиняють у суміші етеру та бензолу (1:1) і хроматографують на колонці з CaCO_3 . Пігмент кристалізується у вигляді призм з метанолу або у вигляді голок з петролейного етеру, т. пл. $176\text{ }^\circ\text{C}$. УФ-спектр (C_6H_6 , *нм*): 486, 520.

Ідентифікація капсантину

При додаванні декількох крапель концентрованої сульфатної кислоти до розчину капсантину у хлороформі з'являється темно-синє забарвлення.

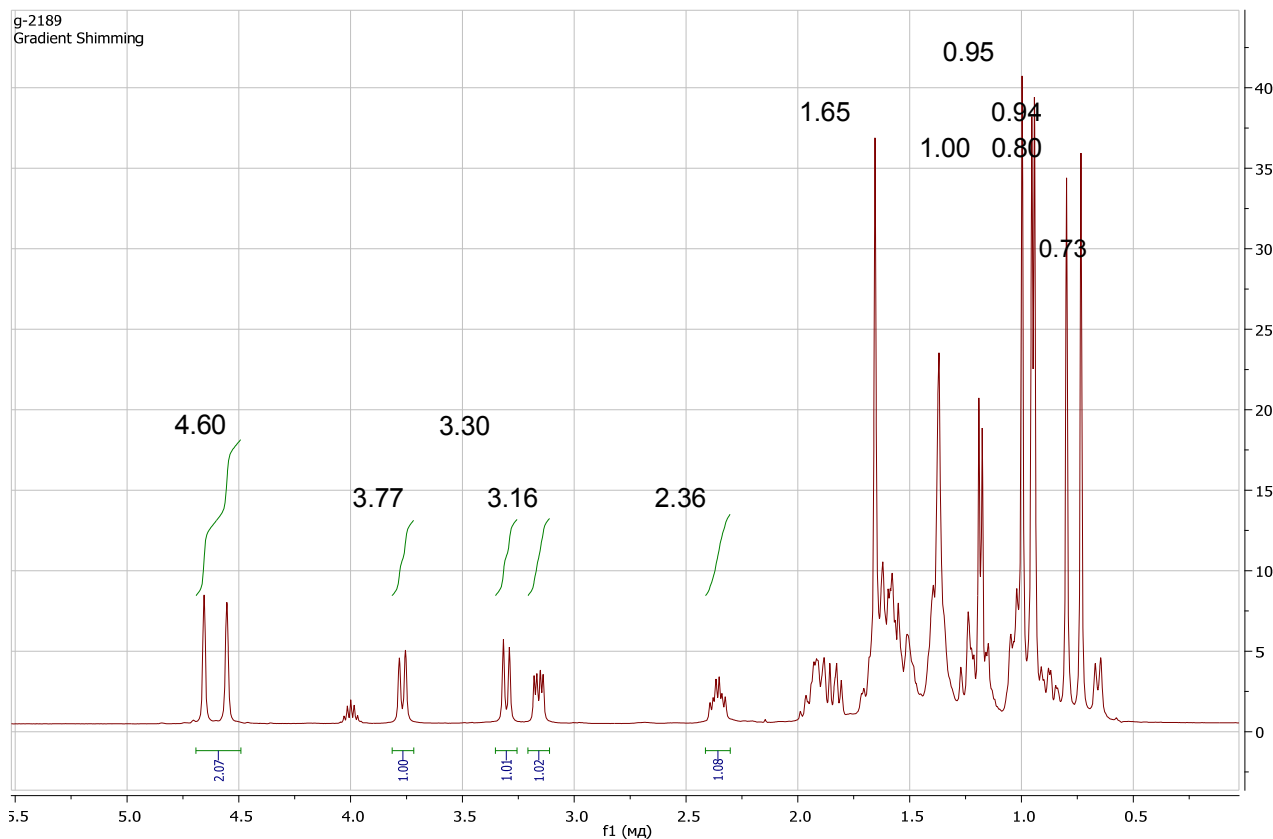
ЛІТЕРАТУРА

1. Солдатенков А. Т. Основы органической химии пищевых, кормовых и биологически активных добавок : учебное пособие / А. Т. Солдатенков, Н. М. Колядина, Ле Гуань Ань, В. Н. Буянов. – М. : Химия, 2006. – 278 с.
2. Солдатенков А. Т. Основы органической химии средств оздоровительной и декоративной косметики : учебное пособие для вузов / А. Т. Солдатенков, Г. В. Авраменко, К. Б. Полянский, А. П. Титова, А. В. Кухаренко ; [под ред. проф. А. Т. Солдатенкова]. – М. : Академкнига, 2008. – 352 с.
3. Семенов А. А. Основы химии природных соединений : в 2 т. Т. 1 / А. А. Семенов, В. Г. Карцев. – М. : Научное партнерство, 2009. – 619 с.
4. Липсон В. В. Химия природных низкомолекулярных соединений : учебное пособие / В. В. Липсон. – Х. : ХНУ имени В. Н. Каразина, 2013. – 344 с.
5. Hanson J. R. Natural products: the secondary metabolites / J. R. Hanson. – Cambridge : Royal Society Chemistry, 2002. – 147 p.
6. Функциональные материалы для науки и техники : сборник статей / [под ред. В. П. Семиноженко]. – Х. : Институт монокристаллов, 2001. – 624 с.
7. Synthesis of β -ionone / [P. V. S. N. Vani, A. S. Chida, R. Srinivasan et al.] // Synthetic Communications. – 2001. – Vol. 31(2). – P. 219–224.
8. Бетулин и его производные. Химия и биологическая активность / [Г. А. Толстиков, О. Б. Флехтер, Е. Е. Шульц и др.] // Химия в интересах устойчивого развития. – 2005. – Т. 13. – С. 1–29.
9. Dehaen W. Allobetulin and its derivatives: synthesis and biological activity / W. Dehaen, A. A. Mashentseva, T. S. Seitembetov // Molecules. – 2011. – Vol. 16. – P. 2443–2466.
10. α,β -непредельные кетоны на основе аллобетулона / [Н. Л. Бабак, И. М. Гелла, А. Н. Семененко и др.] // Журн. орг. химии. – 2014. – Т. 50. – С. 1048–1055.
11. Синтез пиррол-2-ил- и пиразол-4-илметилиденпроизводных бетулина и аллобетулина / [Н. Л. Бабак, И. М. Гелла, А. Н. Семененко и др.] // Журн. орг. химии. – 2015. – Т. 51. – С. 731–742.
12. Ho P. C. Inhibition of human CYP3A4 activity by grapefruit flavonoids, furanocoumarins and related compounds / P. C. Ho, D. J. Saville, S. Wanwimolruk // J. Pharm Pharm. Sci. – 2001. – Vol. 4. – P. 217–227.
13. Newman D. J. Natural Products as Sources of New Drugs over the 30 Years from 1981 to 2010 / D. J. Newman, G. M. Cragg // J. Nat. Prod. – 2012. – Vol. 75. – P. 311–335.
14. Srinivasan K. Black pepper and its pungent principle-piperine: A review of diverse physiological effects / K. Srinivasan // Critical Reviews in Food Science and Nutrition. – 2007. – Vol. 47. – P. 735–748.
15. Johnson J. J. Enhancing the bioavailability of resveratrol by combining it with piperine / [J. J. Johnson, M. Nihal, I. A. Siddiqui et al.] // Molecular Nutrition & Food Research. – 2011. – Vol. 55. – P. 1169–1176.

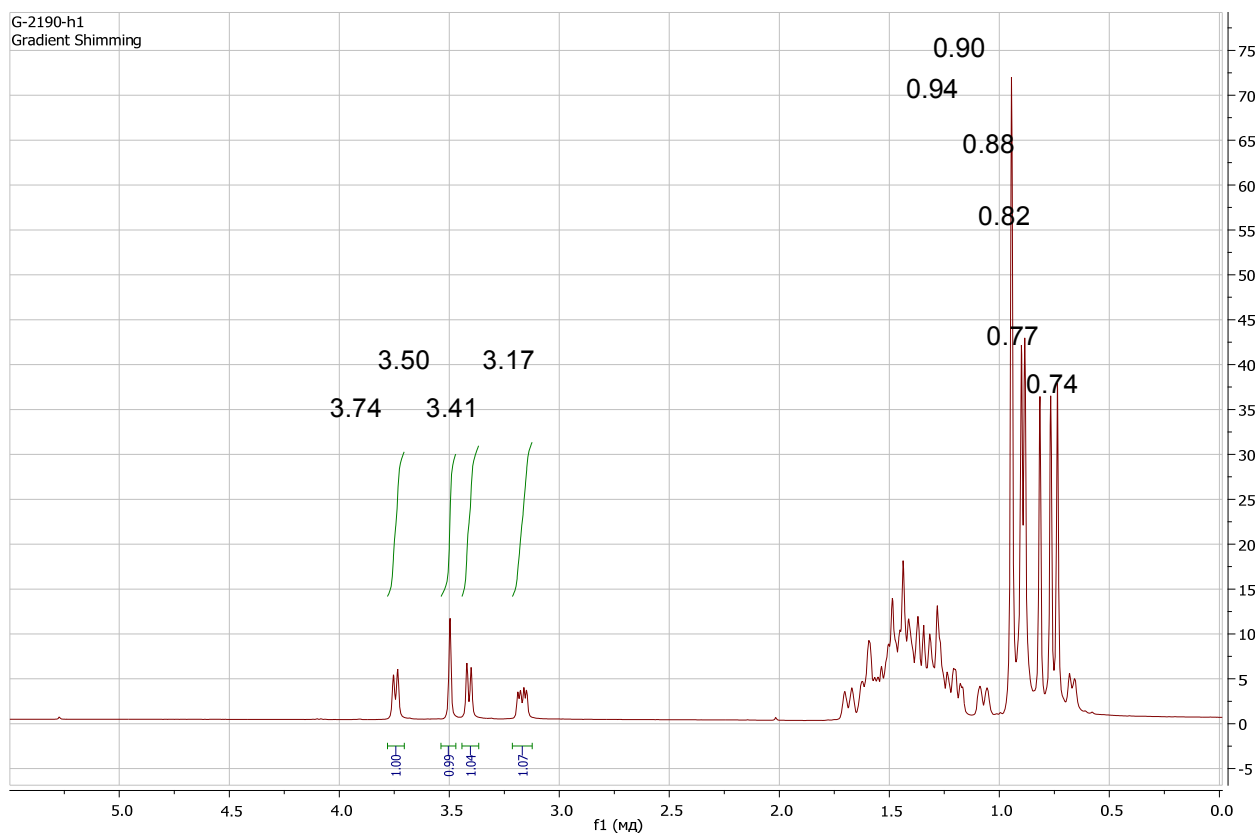
ДОДАТОК

СПЕКТРИ ЯМР ^1H ПОХІДНИХ ТРИТЕРПЕНОЇДІВ ЛУПАНОВОГО РЯДУ

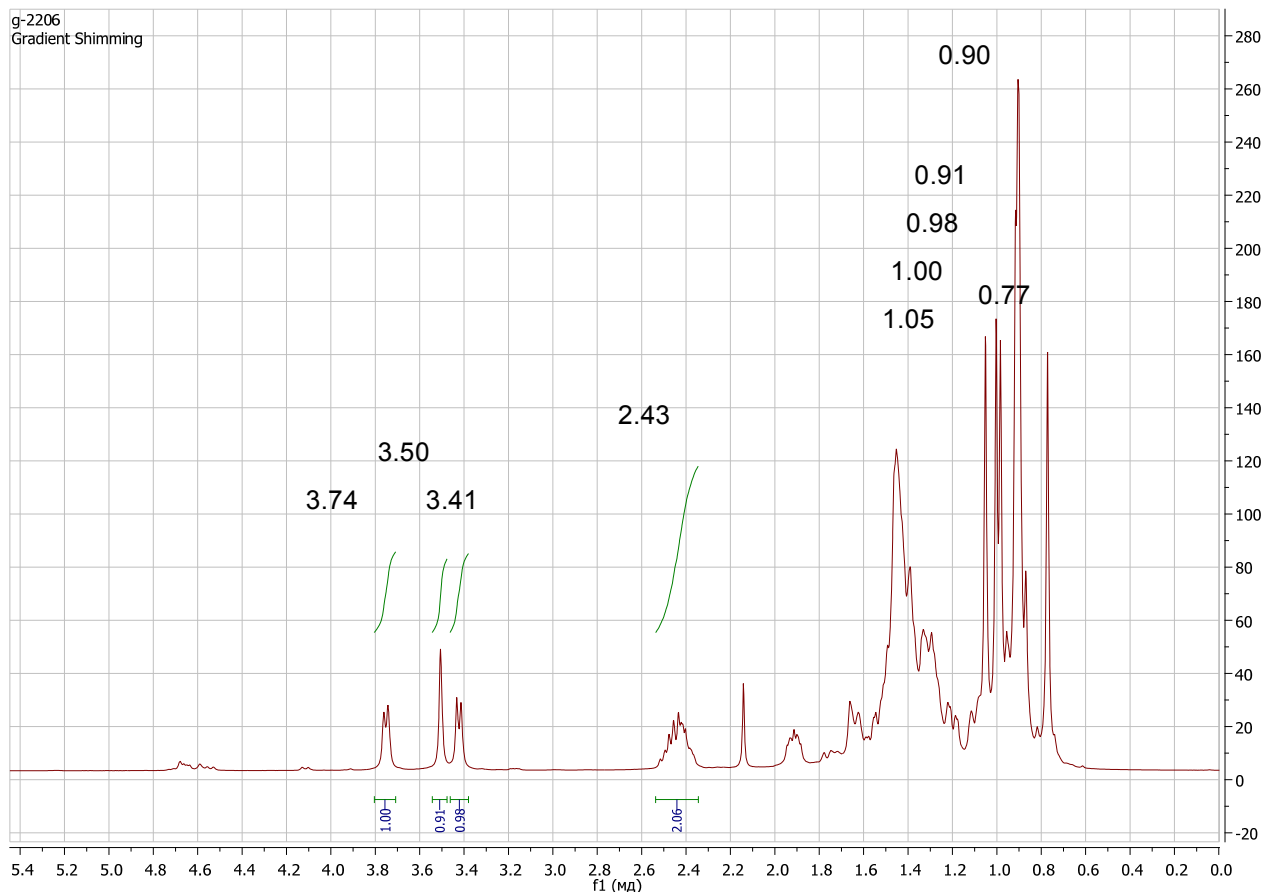
Спектр ЯМР ^1H бетуліну у CDCl_3 (400 МГц)



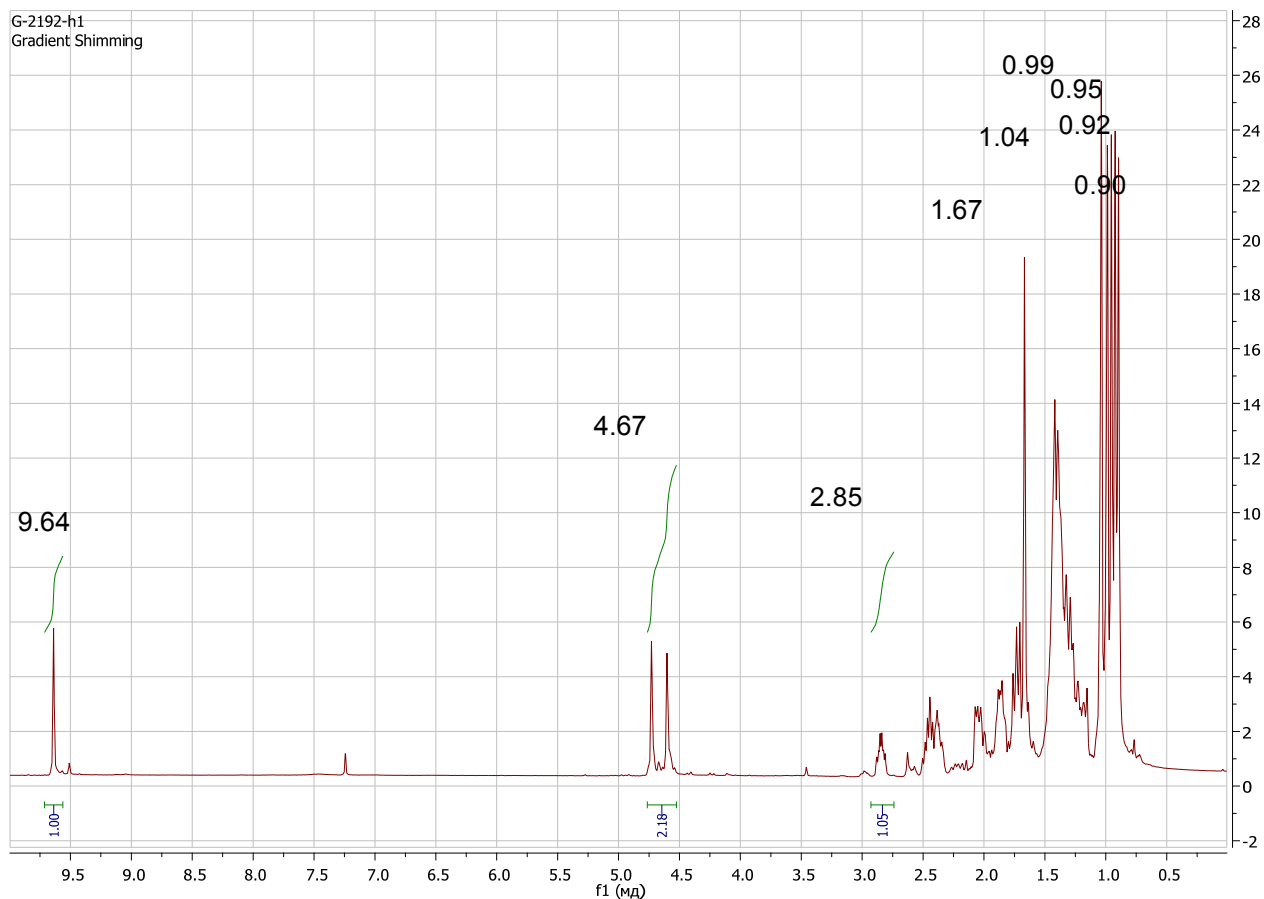
Спектр ЯМР ^1H алобетуліну у CDCl_3 (400 МГц)



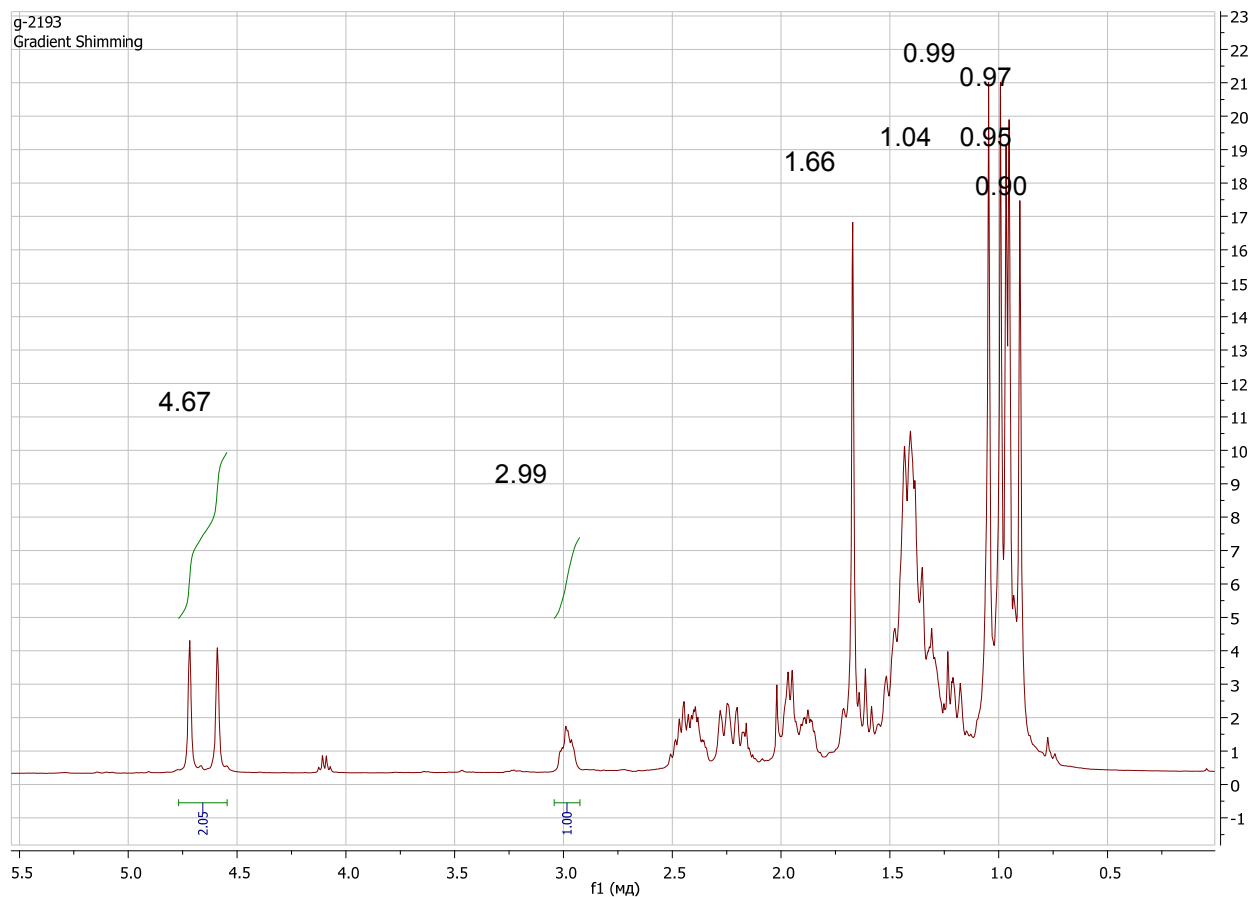
Спектр ЯМР ^1H алобетулоу у CDCl_3 (400 МГц)



Спектр ЯМР ^1H бетулоновой альдегиду у CDCl_3 (400 МГц)



Спектр ЯМР ^1H бетулонової кислоти у CDCl_3 (400 МГц)



Спектр ЯМР ^1H бетулінової кислоти у CDCl_3 (400 МГц)

