

В. В. ФЕОФИЛАКТОВ и П. М. ЛОШКАРЕВ

ЭРИЗИМИН — ГЛИКОЗИД СЕРДЕЧНОГО ДЕЙСТВИЯ ИЗ ЖЕЛТУШНИКА СЕРОГО — *ERYSIMUM CANESCENS* ROTH.

(Представлено академиком В. М. Родионовым 10 XI 1953)

Всесоюзным научно-исследовательским институтом лекарственных и ароматических растений найдена и культивируется разновидность желтушника серого — *Erysimum canescens* Roth., отличающаяся высоким содержанием сердечных гликозидов, обладающих большой активностью строфантиноподобного действия (1-4).

Предварительное химическое изучение, начатое еще в 1943 г., привело к выделению из желтушника серого физиологически активного «эризимолактона» состава $C_{24}H_{36}O_8$ (ориентировочно) — генина типа строфантидина (5).

При дальнейшем химическом изучении желтушника серого нами из травы этого желтушника известным (6), но несколько модифицированным методом был выделен высокоактивный сердечный гликозид $C_{29}H_{42}O_9 \cdot 2H_2O$, названный нами эризимином.

Эризимин (I) — бесцветные игольчатые кристаллы (из 10% водного спирта) (см. рис. 1) — плавится при 168—172° (с разложением); $[\alpha]_D^{20} = +43,48^\circ$ (в этаноле), хорошо растворим в этаноле и метаноле (особенно в их водных растворах); растворим в ацетоне; труднее в воде (1:200, при нагревании); трудно растворим в хлороформе, дихлорэтаноле и этилацетате; нерастворим в бензоле, в петролейном и этиловом эфирах. Эризимин, перекристаллизованный из 10% водного спирта, плавящийся при 168—172°, хроматографически однородный, анализировался.

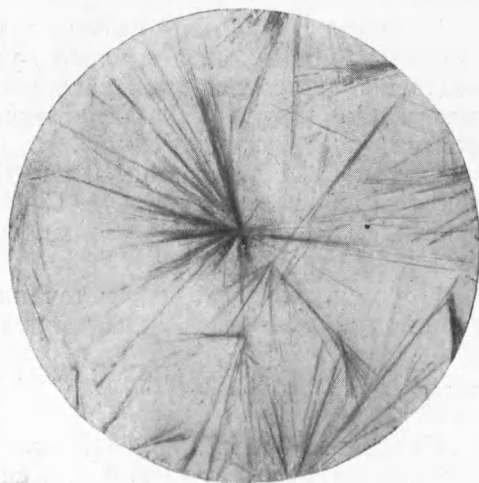


Рис. 1. Эризимин (I) (из воды — спирта)
 $C_{29}H_{42}O_9 \cdot 2H_2O$

Найдено %: С 60,92; 60,77; Н 8,14; 7,91
 $C_{29}H_{46}O_{11}$ или $C_{29}H_{42}O_9 \cdot 2H_2O$. Вычислено %: С 61,03; Н 8,12 (M = 570,66).

Колориметрически, по Нейману, с пикратом натрия (7), стандарт — кристаллический цимарин, найдено: M = 553.

Эризимин дает характерные для сердечных гликозидов цветные реакции: Легалья, Балле — Неймана и Келлер — Килиани (8); не изме-

няется при пропускании раствора его через колонку с окисью алюминия; метоксильных групп не имеет.

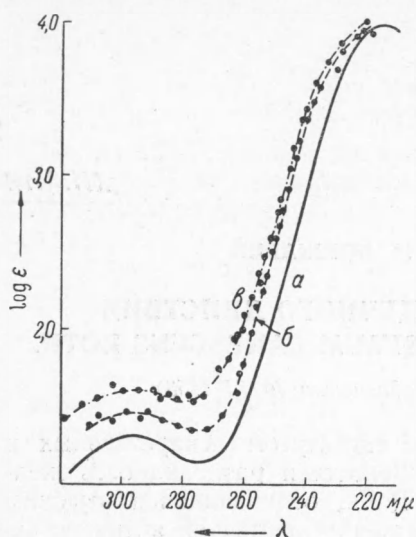


Рис. 2. Кривые поглощения в ультрафиолете: *a* — строфантиндин⁽¹⁰⁾, *б* — эризимидин, *в* — триацетат эризимины

Фармакологические исследования эризимины показали высокую активность этого гликозида — 62000 ЛЕД в 1 г и 0,86—0,9 мг/кг веса кошки (А. Д. Турова, В. В. Бережинская⁽⁸⁾ и В. М. Наумов) и характер действия, близкий к действию строфантина.

Из эризимины были получены его триацетат и оксим триацетата методами, описанными в литературе для хейротоксина⁽⁹⁾.

Триацетат эризимины (II) — $C_{35}H_{48}O_{12}$ — бесцветные призматические кристаллы (из пиридина — воды), плавящиеся при 230—232°; $[\alpha]_D^{20} = +40,6^\circ$ (в этаноле); легко растворим в бензоле, хлороформе; растворим в ацетоне, этаноле; трудно растворим в этиловом эфире и практически нерастворим в воде. После многочасовой вакуум-сушки при 100° образец триацетата с 230—232° анализировался.

Найдено %: С 63,78; 63,68; 63,73; 63,61; 63,18; Н 7,17; 7,37; 7,46; 7,22; 7,18
 $C_{35}H_{48}O_{12}$. Вычислено %: С 63,62; Н 7,32 (M = 660,73)
 Колориметрически найдено: M = 663,7

Триацетат эризимины имеет одну гидроксильную группу (по методу Церевитинова) и одну альдегидную группу (ангулярную); последнее подтверждено как кривой поглощения в ультрафиолете* (см. рис. 2) (максимум, как и у строфантиндина, при 300 мμ), так и получением оксима триацетата эризимины.

Оксим триацетата эризимины (III) (оксимирование в этаноле солянокислым гидроксиламином) — $C_{35}H_{49}O_{13}N$ — бесцветные призматические кристаллы (из этанола — воды), плавящиеся при 243—244°; $[\alpha]_D^{20} = +52,19^\circ$ (в этаноле).

Образец, высушенный в течение 4 час. в вакууме при 100°, плавящийся при 243—244°, анализирован.

Найдено %: С 62,06; 62,41; 62,50; Н 7,30; 7,24; 7,33; N 2,01; 1,98; 1,78
 $C_{35}H_{42}O_{12}$. Вычислено %: С 62,20; Н 7,31; N 2,07 (M = 675,75)

Гидролиз эризимины, протекающий с необычайной легкостью (в растворе 0,1 N соляной или серной кислоты при комнатной температуре), дает агликон, отличный от известных сердечных агликонов, названный нами эризимидином.

Эризимидин (IV) кристаллизуется из этанола — воды в виде ромбических кристаллов с двумя молекулами кристаллизационного спирта, $C_{23}H_{32}O_6 \cdot 2C_2H_6O$, плавится при 161—164°. Он растворим в этаноле, метаноле, ацетоне; труднее растворим в этилацетате и хлороформе; еще труднее в бензоле; практически нерастворим в воде и петролей-

* Исследовался в лаборатории физической химии ВНИХФИ им. Орджоникидзе (зав. лабор. Ю. Н. Шейнкер).

ном эфире. При перекристаллизации из горячей смеси хлороформ — бензол эризимидин теряет кристаллизационный спирт, получается в виде мелких бесцветных друз, плавящихся при 227—229°; анализ такого препарата дал следующие результаты:

Найдено %: С 68,49; 67,99; 68,03; Н 7,79; 7,66; 8,14
 $C_{23}H_{32}O_6$. Вычислено %: С 68,29; Н 7,97 (M = 404,5)

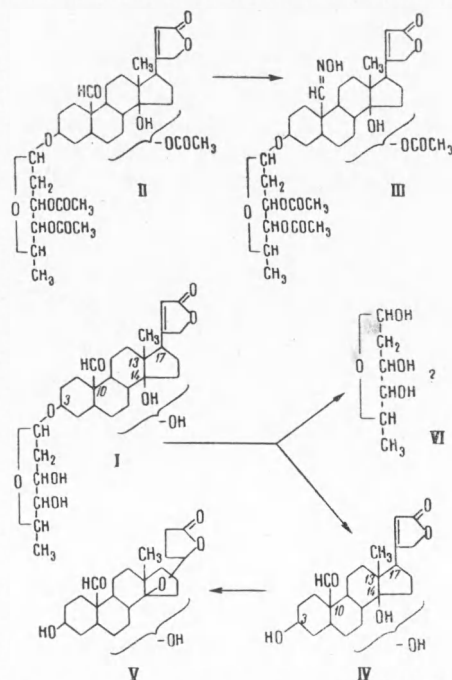
Кривая поглощения эризимицина в ультрафиолете весьма сходна с кривой строфантидина⁽¹⁰⁾ (см. рис. 2).

Описанный ранее «эризимолактон»⁽⁵⁾ представлял, очевидно, эризимидин, частично содержащий кристаллизационный спирт.

Изомеризацией эризимицина, проведенной нагреванием его в растворе едкого натра, был получен кристаллический изоагликон — изоэризимидин (V) с т. пл. 210—213° (из водного спирта).

Найдено %: С 68,40; 68,32; Н 7,80; 7,66
 $C_{23}H_{32}O_6$. Вычислено %: С 68,29; Н 7,97 (M = 404,5)

Углеводная компонента эризимицина окончательно еще не охарактеризована. Положительная реакция Келлер — Килиани, даваемая эризимидином, его чрезвычайно легкая гидролизуемость характеризует сахарную компоненту как 2-дезоксахар; состав же ее, на основе молекулярных формул гликозида и аглюкона — $C_6H_{12}O_4$, говорит о принадлежности ее к характерным для сердечных гликозидов гексозам типа дигитоксозы (2,6-дезоксигексоза) (VI).



О структуре генина — эризимицина можно сделать следующие выводы.

Наличие пятичленного лактонного кольца при C_{17} и его β -ориентация определяются как физиологической активностью, цветными реакциями (Легалья и Балье), так и спектрографически.

Наличие ангулярной альдегидной группы при C_{10} установлено как спектром поглощения в ультрафиолете, так и получением соответствующего оксима.

Наличие в эризимидине трех гидроксильных групп: вторичного при C_3 — гидроксила, характерного для всех стероидных генинов (¹¹), третичного (β -ориентация) при C_{14} также обязательного для стероидных генинов, что в нашем случае подтверждено также изомеризацией эризимицина в изоэризимицин. Наличие в триацетате эризимицина (II) одной свободной неацетилируемой, очевидно, третичной гидроксильной группы (при C_{14}) дает повод заключить, что третья — ацетилируемая группа эризимицина является вторичной; положение ее пока не установлено.

Всесоюзный научно-исследовательский
институт лекарственных и ароматических
растений

Поступило
3 XI 1953

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ А. И. Ермаков, Тр. ВИЛАРа, в. 10, 98 (1950) ² Д. Г. Погудина, П. М. Лошкарев, А. И. Баньковский, Аптечное дело, 2, № 1, 23 (1953).
³ Г. А. Цофина, Фармация, № 4, 6 (1946). ⁴ М. М. Панченков, Сов. мед., № 5, 15 (1948). ⁵ М. В. Царев, В. В. Феофилактов, Фармация, № 4, 8 (1946). ⁶ L. Fieser, M. Fieser, Natural Products Related to Phenanthrene, 3-rd Edit., 1949. ⁷ W. Neuman, Zs. f. phys. Chem., 240, 241 (1936). ⁸ А. Д. Турова, В. В. Бережинская, Фармакология и токсикология, № 4, 40 (1952). ⁹ H. Schwarz, A. Katz, T. Reichstein, Pharmaceutica Acta Helvetica, 21, 250 (1946). ¹⁰ A. Hüniger, T. Reichstein, Helv. Chim. Acta, 35, 1074 (1952). ¹¹ И. Н. Назаров, Л. Д. Бергельсон, Усп. хим., 21, 566 (1952).