

АЛКАЛОИДЫ BERBERIS XU. СТРОЕНИЕ БАРГУСТАНИНА

М.Ю.Супов

Андижанский Государственный медицинский институт.

Аннотация: Из молодых побегов berberis amurensis rupr выделен баргустанина (I) относящийся к новому типу изохинолиновых алкалоидов. Химическими и спектральными методами установлено его строение.

Ключевые слова: Алкалоид, ИК-спектр, ЯМР-спектр, масс-спектр, ПМР-спектр, Хлороформ-метанол, баргустанина, УФ-спектр, Метилирование баргустанина

Abstrakt: Amurenin (I), which belongs to a new type of isoquinoline alkaloids, was isolated from the phenolic part of the sum of alkaloids in the roots of berberis amurensis rupr. Its structure has been established by chemical and spectral methods.

Keywords: Alkaloid, IR spectrum, NMR spectrum, mass spectrum, PMR spectrum, Chloroform- methanol, amurenin, UV spectrum, methylation of Amurenin.

Из фенольной части суммы алкалоидов корней *B.vulgaris L.* выделен баргустанин (I) относящийся к новому типу изохинолиновых алкалоидов. Химическими и спектральными методами установлено его строение.

Продолжая исследования алкалоидного состава корней *B.vulgaris L.* (I), собранных на Баргустнаском хребте (Ставропольский край, Предгорный район), из фенольной части эфирной суммы выделили новое кристаллическое основание с т. пл. 193-194⁰, названное баргустанином.

Баргустанин (I) оптически активное основание, состава C₂₉H₂₄N₂O₇, обладает фенольными свойствами.

В ИК-спектре проявляются полосы поглощения в области 3540 (ОН), при 1273 (асимметричные валентные колебания С-О-С связи), и при 840, 810, 750, 710 см⁻¹ (неплоские деформационные колебания ароматических колец). В масс-спектре отмечаются пики ионов с m/z 522 (0,3%), 381 (100%), 367

(44%), 191 (44%), 191,5 (11%), 192 (16%). Уф-спектр содержит максимумы поглощения при 218 нм (плечо), 286 нм (1 г 4,85; 3,98), характерные для бензилтетрагидроизохинолинов /2/. Данные ЯМР-спектра ^1H и ^{13}C а также данные спектра ЯМР ^{13}C полученные в режиме $^{\text{D}}\text{EPT}$ приводятся в таблицах 1,2.

По спектральным данным I является новым типом димерных изохинолиновых алкалоидов, состоящим из бензилтетрагидроизохинолина и простого тетрагидроизохинолина. Наличие максимального иона с m/z 381 в масс-спектре I свидетельствует о присутствии двух метоксильных, двух N-метильных групп, одной гидроксильной группы в кольцах А, В, А¹ и В¹, и эфирного мостика /3/. При метилировании I диазометаном получен три-О-метилловый эфир (II).

Таблица-1 Данные спектра ЯМР ^1H баргустанина (б-шкала, Pu-d_5 , O-TMC)

Положение протонов	М.д.	Положение протонов	М.д. (J, Гц)
2-N-CH ₃	2,5 IC	C ₁₅ -H	4,51 d (5 Гц)
2 ₁ -N-CH ₃	2,46 C	C ₁₅ -H	6,39 d (5 Гц)
6-OCH ₃	3,79 C	13-H	7,65 d (8,5 Гц)
6 ₁ -OCH ₃	3,79 C	14-H	6,85 dd (8,5;1,5 Гц)
3-CH ₂	3,14-3,42 (m)	10-H	6,74 d (1,5 Гц)
4-CH ₂	2,74-2,92 (m)	5 ¹ -H	6,45 C
3 ₁ -CH ₂	3,14-3,42 (m)	8 ¹ -H	6,67 C
		5-H	6,46 C
4 ₁ -CH ₂	2,74-2,92 (m)	1 ¹ -CH ₂	3,54 C

Таблица-2. Химические сдвиги углеродных атомов ^{13}C баргустанина в CD₃OD (б, м.д. O-TMC)

CH		CH ₂		CH ₃		Четвертичные углероды	
атомы углерод	м.д.	атомы углерод	м.д.	атомы углерод	м.д.	атомы углерод	м.д.
C-1	60,51	C-3	45,45	2-N-CH ₃	43,53	C-4 а	126,17
C-15	67,13	C-3	40,37	2 ¹ -N-CH ₃	41,98	C-8а	128,01
C-5	106,30	C-4	28,47	6-OCH ₃	56,46	C-6	149,18

C-10	117,89	C-41	24,56	6 ¹ -OCH ₃	55,64	C-7	146,94
C-13	124,81	C-11	51,34			C-8	142,5
C-14	132,03					C-9	136,41
C-5 ¹	112,12					C-11	145,46
C-8 ¹	116,03					C-12	146,6
						C-6 ¹	148,15
						C-7 ¹	147,65
						C-4a ¹	130,15
						C-8a ¹	129,10

В масс-спектре II имеются слабый пик молекулярного иона с m/z 564 (0,2%) и максимальный пик иона с m/z 396. ЯМР ¹H II, снятый в CDCl₃ показывает наличие сигналов от пяти метоксильных групп при 3,81 м.д. (6H, C); 3,77 м.д. (6H, C) и 3,51 м.д. (3H, C). Расщеплением натрием в жидком аммиаке толуольного раствора II получили α-лауданозин (III) и корипаллин (IV), идентифицированные с подлинными образцами по ТСХ, т. пл. и спектральным данным (схема-1). Образование IV при расщеплении натрием в жидком аммиаке показывает, что эфирный мостик в одной половине находится в положении 7¹, а одна из метоксильных групп занимает положение 6¹. Образование III свидетельствует о том, что при расщеплении происходит гидрогенолиз бензильного гидроксила (9,12), заместители в кольце занимают положение 6,7, а в кольце C-11,12. Сигналы ароматического протонов в ЯМР ¹H соединения I при 6,46; 6,45; 6,67 отнесены к протонам при C-5, C-5¹, C-8¹ соответственно. Наличие ароматического протона при C-5 подтверждается еще ПМР-спектром II в котором наблюдается отсутствие сдвига в сильное поле ароматических протонов (4, 5, 6). На основании этого эфирный мостик в кольце в должен быть при C-8. В ПМР-спектре баргустанина не обнаруживаются сигналы метоксильных групп в сильном поле, характерных для C-7 метоксильной группы бензилтетрагидроизохинолинов (4), бисбензилизохинолинов (5) и секобисбензилизохинолинов (6), следовательно, OCH₃-группа в кольце в соединении I должна находиться у C-6. Это подтверждается ПМР-спектром

соединения II, где проявляется сигнал при 3,51, м. д. характерный для метоксила при C-7 (4, 5). В ПМР-спектре I (табл-1) обнаруживаются однопротонные дублеты при 4,50 м. д. ($J_{\text{гем}}=5$ Гц) и 6,39 м.д. ($J_{\text{гем}}=5$ Гц), которые свидетельствуют о наличии бензильного гидроксила при C-15 углеродном атоме. По характеру сигналов C₁₅-H и C₁₅-OH можно судить о том, что C₁-H и C₁₅-H находятся в транс-положении, следовательно C₁-H и C₁₅-OH находятся в ГОШ. В ПМР-спектре I имеются сигналы ещё трех ароматических протонов (таблица-1), которые по мультиплетности отнесены к протонам при C-10, C-13, C-14. Данные ПМР-спектра I хорошо согласуются с данными ЯМР ¹³C, а также с данными спектра, полученными в DEPT режиме (таблица-2): наличие сигналов при 60,51 и 67,13; 51,34 м. д., которые отнесены к углеродным атомам C₁, C₁₅ и C₋₁₁ соответственно.

Отнесения сигналов остальных углеродных атомов сделано на основании сравнения спектров аналогичных структур и фрагментов (6, 7, 8).

Таким образом, баргустанин является первым представителем нового типа димерных изохинолиновых алкалоидов и имеет структуру I.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ. Общие замечания. Для хроматографирования применял и силикагель марки КСК. Индивидуальность полученных оснований проверяли на ТСХ в следующих системах растворителей: I. Хлороформ-метанол 9:1, 95:5,2. Хлороформ-метанол конц. HCl (50:50:0,1).

Температуру плавления определяли на блоке Кофлера и столике «Бозтиус». ИК-спектры записаны на приборе UR-20, таблетки с KBr. УФ-спектры снимали на спектрофотометре Hitachi в этаноле. Масс-спектры-на приборе MX-1310, ЯМР-1H и ¹³C-записаны на приборе WH-360 МГц, AM-400 (Bruker), XL-200 (Varian). Выделение Баргустанина 2,5 г фенольной части эфирной суммы (1), растирали с 3 г силикагеля (марки КСК) и поместили на колонку с силикагелем в соотношении суммы с сорбентом (1:40). При элюировании смесью хлороформ-меианол (96:4) выделили аромалин и индивидуальное основания (60мг), которое кристаллизуется из

метанола с т.пл. 193-194⁰ С, оптически активное, (α) 20⁰/D +114,2⁰ (С 0,3; CH₃OH): ИК-спектр: KBr/max. см⁻¹: 3540, 2940, 2850, 1610, 1275, 1210, 1080, 810, 840, 750, 710. УФ-спектр: C₂H₅OH/max нм: 218 (плечо), 286 (1 g 4,85; 3,98). Масс-спектр: m/z (%): 522 (M⁺, 0,3), 381 (100), 368 (19), 367 (44), 191,5 (11), 191 (44), 192, (16).

Метилирование баргустанина (I). 60 мг I растворили в 10 мл абсолютного метанола и добавили избыток эфирного раствора дазометана. Смесь оставили на 3 суток. Затем растворитель удалили и остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. При элюировании смесью хлороформ-метанол 98:2 получили 52 мг (II). Масс-спектр: m/z (%): 564 (0,2 M⁺), 396 (100), 381 (37), 206 (41), 198,5 (12), 192 (18). ПМР (200 МГц, CDCl₃): 3,81 (6H, C, 2OCH₃), 3,77 (6H, C, 2OCH₃), 3,51 (3H, C, OCH₃), 2,49 (3H, C, N-CH₃), 2,54 (3H, C, N-CH₃), 3,48 (2H, C, CH₂), 2,79-2,84 (4H, m, 2CH₂), 3,18-3,45 (4H, m, 2CH₂), 6,71; 6,48; 6,46 (H, C, 3H), 6,76 (H, J=1,5 Гц), 6,85 (H, d, J=8,5 Гц), 7,63 (H, d, J=8,5 Гц).

Расщепление II натрием в жидком аммиаке

В двугорлую колбу, снабженную мешалкой и капельной воронкой, залили 200 мл сухого жидкого аммиака и при перемешивании растворили в нем 0,4 г металлического натрия. Затем из капельной воронки по каплям в течение 45 мин. Прибавили раствор 50 мг II в 20 мл абсолютного толуола.

Смесь перемешивали ещё 2 часа и оставили на ночь. После упаривания аммиака остаток разбавили 10 мл воды и нефенольные продукты расщепления извлекали эфиром (А), затем щелочной раствор насыщали NH₄Cl и извлекали эфиром фенольные продукты (Б).

Выделение d-лауданозина (III). Нефенольные продукты расщепления (А) 23 мг, хроматографировали на колонке с силикагелем (5г), элюировали хлороформом и получили основание в виде масла, которое при стоянии закристаллизовалось (10 мг). Т.пл. 88-89⁰, йодметилат 218-219⁰, масс m/z 357 (M⁺), 206 (100%), 151, (α) 20⁰/D +49,3⁰ (O, I: CHCl₃). Полученное основание

оказалось идентичным с подлинным образцом d-лауданозина /Ю/ по ТСХ, спектральным данным и отсутствию депрессии т. пл. пробы смешения.

Выделение корипаллина IV. Фенольные продукты расщепления (Б) 14 мг. Хроматографировали на колонке с силикагелем (3 г), элюировали смесью хлороформ-метанол 96:4, выделили 8 мг IV . с т. пл. 167-168⁰, который оказываясь идентичным с подлинным образцом корипаллина по ТСХ, т. пл., и спектральным данным (11). Масс: m.z (%) 193 (M⁺), 192, 178, 150 (100), ПМР (CD₃OD), 2,36 (3H, C, N-CH₃), 3,49 (2H, C, CH₂), 3,75 (3H, C, OCH₃), 6,59 (H, C, 5-H), 6,40 (H, C, 8-H).

ЛИТЕРАТУРА

1. Юсупов М.М., Каримов А., Лутфуллин К.Л. // Химия природ. Соедин., 1990.С.128
2. Shama M.The isoguinoline alkaloids. Acad. Press. New York. 1972. P. 83.
3. Baldas I, Bick I.R.C., Ibuka T., KapilR.S., Porter Q.M., // J.Chem. Soc., Fercin I. 1972, P. 592.
4. Tomita M., Shingu T., Fuiiteni K., Furukawa H.// Chem. Pharm. Bull., 1965, 13, P. 921.
5. Guinaudeau H., Freyer A.J., Shamma M. //Natural Prod. Reports, 1986, P. 477.
6. Leet J. E., Freyer A.J., Minard R.D., Shamma M. // J. Chem. Soc. Perkin I., 1985, P.1565.
7. Broadbent T.A., Paul. E.G. // Heterocycles. 1983, 20, P. 863/
8. Shamma M., Moniot J.L. Isoguinoline alkaloids, Plenum Press, New York. 1972. P. 51.
9. Shamma M. Hindenlang D.M. Carbon-13 NMR shift assignments of amines and alkaloids, Plenum Press. New York. P. 117.
10. Бартошевич Р., мечниковека-Столярчик В., Опшондек Б. методы восстановления органических соединений. Иностр.-лит., М., 1960. С. 93.
11. Bolt G., Ergebnisse der alkaloid chemie bis 1960. Academie Verlag Berlin. 1961. P. 219