

АЛКАЛОИДЫ VERBERIS ХУ.

ИЗУЧЕНИЕ СТРОЕНИЕ НОВОГО АЛКАЛОИДА

М.М.Юсупов

Андижанский Государственный медицинский институт

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

Ключевые слова: *Алкалоид, ИК-спектре, ЯМР-спектра, масс-спектре, ПМР-спектр, Хлороформ-метанол, Баргустанин, УФ-спектр, метилирование баргустанина*

Abstract: Bargustanin (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 *V.vulgaris L.* Its structure has been established by chemical and spectral methods.

Keywords: Alkaloid, IR spectrum, NMR spectrum, mass spectrum, PMR spectrum, Chloroform-methanol, Bargustanin, UV spectrum, methylation of bargustanin

Продолжая исследования алкалоидного состава корней *V.vulgaris L.* (I), собранных на Баргустанском 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 (lgδ 4,85; 3,98), характерные для бензилтетрагидроизохинолинов /2/. Данные ЯМР-спектра ¹H и ¹³C а также данные спектра ЯМР ¹³C полученные в режиме DEPT.

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 A, B, A¹ и B¹, и эфирного мостика /3/. При метилировании I диазометаном получен три-O-метилвый эфир (II).

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. 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 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, 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: 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.

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 «Боэтиус». 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; СH₃ОН):

ИК-спектр: КВr/мах. см⁻¹: 3540, 2940, 2850, 1610, 1275, 1210, 1080, 810, 840, 750, 710.

УФ-спектр: С₂Н₅ОН/мах 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, СDCl₃): 3,81 (6H, С, 2ОСН₃), 3,77 (6H, С, 2ОСН₃), 3,51 (3H, С, ОСН₃), 2,49 (3H, С, N-СН₃), 2,54 (3H, С, N-СН₃), 3,48 (2H, С, СH₂), 2,79-2,84 (4H, m, 2СH₂), 3,18-3,45 (4H, m, 2СH₂), 6,71; 6,48; 6,46 (IH, С, 3H), 6,76 (IH, J=1,5 Гц), 6,85 (IH, d, J=8,5 Гц), 7,63 (IH, 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 IY

Фенольные продукты расщепления (Б) 14 мг. Хроматографировали на колонке с силикагелем (3 г), элюировали смесью хлороформ-метанол 96:4, выделили 8 мг IY . с т. пл. 167-168⁰, который оказался идентичным с подлинным образцом корипаллина по ТСХ, т. пл., и спектральным данным (11). Масс: m.z (%) 193 (M⁺), 192, 178, 150 (100), ПМП (CD₃OD), 2,36 (3H, C, N-CH₃), 3,49 (2H, C, CH₂), 3,75 (3H, C, OCH₃), 6,59 (1H, C, 5-H), 6,40 (1H, C, 8-H).

ЛИТЕРАТУРА

1. Юсупов М.М., Каримов А., Лутфуллин К.Л. // Химия природ. Соедин., 2000. С. 128
2. Shama M. The isoguinoles alkaloids. Acad. Press. New York. 2002. P. 83.
3. Baldas I, Bick I.R.C., Ibuka T., Kapil R.S., Porter Q.M., // J.Chem. Soc., Fercin I. 2002, P. 592.
4. Tomita M., Shingu T., Fuiiteni K., Furukawa H. // Chem. Pharm. Bull., 2005, 13, P. 921.
5. Guinaudeau H., Freyer A.J., Shamma M. // Natural Prod. Reports, 2006, P. 477.
6. Leet J. E., Freyer A.J., Minard R.D., Shamma M. // J. Chem. Soc. Perkin I., 2005, P.1565.
7. Broadbent T.A., Paul. E.G. // Heterocycles. 2003, 20, P. 863/
8. Shamma M., Moniot J.L. Isoguinoles alkaloids, Plenum Press, New York. 2012. P. 51.
9. Bolt G., Ergebnisse der alkaloid chemie bis 1960. Akademie Verlag Berlin. 2001. P. 219.