

УДК 547.944/945

АЛКАЛОИДЫ BERBERIS XY. СТРОЕНИЕ БАРГУСТАНИНА

М.Юсупов

Андижанский Государственный медицинский институт.

Аннотация: Из молодых побегов *berberis amurensis rupr* выделен баргустанин (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 Баргустнском хребте (Ставропольский край, Предгорный район), из фенольной части эфирной суммы выделили новое кристаллическое основание с т. пл. $193\text{-}194^0$, названное баргустанином.

Баргустанин (I) оптически активное основание, состава $C_{29}H_{24}N_2O_7$, 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 cm^{-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 g 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 ^DEPT 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 A, B, A¹ и B¹, и эфирного мостика /3/. При метилировании I диазометаном получен три-O-метиловый эфир (II).

Таблица-1 Данные спектра ЯМР ^1H баргустанина (б-шкала, Py-d₅, 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 -JH	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 a	126,17
C-15	67,13	C-3	40,37	2 ¹ -N-CH ₃	41,98	C-8a	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 слабий пик молекулярного иона с m/z 564 (0,2%) и максимальный пик иона с m/z 396. ЯМР ^1H II, снятый в CDCl_3 показывает наличие сигналов от пяти метоксильных групп при 3,81 м.д.(6Н, С); 3,77 м.д. (6Н, С) и 3,51 м.д. (3Н, С). Расщеплением натрием в жидким 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 жидким аммиаке показывает, что эфирный мостик в одной половине находится в положении 7¹, а одна из метоксильных групп занимает положении 6¹. Образование III свидетельствует о том, что при расщеплении происходит гидрогенолиз бензильного гидроксила (9,12), заместители в кольце в занимают положение 6,7, а в кольце С-11,12. Сигналы ароматического протонов в ЯМР ^1H соединения I при 6,46; 6,45; 6,67 отнесены к протонам при С-5, С-5¹, С-8¹ соответственно. Наличие ароматического протона при С-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 С-8. В ПМР-спектре баргустанина не обнаруживается сигналов метоксильных групп в сильном поле, характерных для С-7 метоксильной группы бензилтетрагидроизохинолинов (4), бисбензилизохинолинов (5) и секобисбензилизохинолинов (6), следовательно, OCH_3 -группа в кольце в соединении I должна находиться у С-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) обнаружаются 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 $C_{15}\text{-H}$ и $C_{15}\text{-OH}$ можно судить о том, что $C_1\text{-H}$ и $C_{15}\text{-H}$ находятся в транс-положении, следовательно $C_1\text{-H}$ и $C_{15}\text{-OH}$ 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 ^{13}C , 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 C_1 , C_{15} 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 «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 ^{13}C -записаны на приборе WH-360 МГц, АМ-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 основание (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 баргустамина (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 (1H, C, 3H), 6,76 (1H, J=1,5 Гц), 6,85 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,63 (1H, d, J=8,5 Гц).

Расщепление II натрием в жидким амиаке

В двугорлую колбу, снабженную мешалкой и капельной воронкой, залили 200 мл сухого жидкого амиака 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 амиака остаток разбавили 10 мл воды и нефенольные продукты расщепления извлекали эфиром (A), затем щелочной раствор насыщали NH₄Cl и извлекали эфиром фенольные продукты (Б).

Выделение d-лауданозина (III). Нефенольные продукты расщепления (A) 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 /IO/ по ТСХ, спектральным данным и отсутствию депресии т. пл. пробы смешения.

Выделение корипаллина IY. Фенолные 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). Mass: 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 (1H, C, 5-H), 6,40 (1H, 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., мечниковка-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