

Е.В. БУРДЕЛЬНАЯ, Г.К. МУКУШЕВА, Д.М. ТУРДЫБЕКОВ,
А.Ж. ТУРМУХАМБЕТОВ, А.М. ДЕМЕУБАЕВА, К.М. ТУРДЫБЕКОВ, С.М. АДЕКЕНОВ

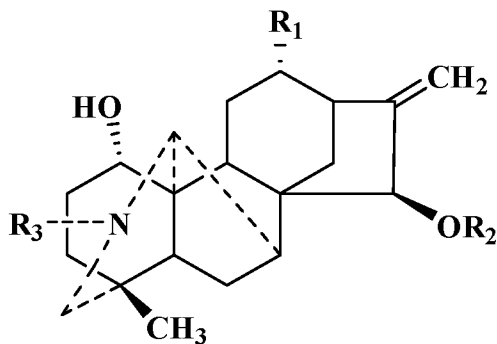
О ВЗАИМОДЕЙСТВИИ ЗОНГОРИНА С УКСУСНОЙ КИСЛОТОЙ

На основе дитерпенового алкалоида зонгорина получено ацетатное производное, строение которого доказано спектральными данными (^1H - и ^{13}C - ЯМР-, ИК-спектроскопией) и рентгеноструктурным анализом.

Зонгорин (1), дитерпеновый алкалоид атизиновой структуры, по фармакологическому действию значительно отличается от аконитиновых алкалоидов и относится к психостимуляторам [1]. Синтез новых соединений на основе зонгорина представляет интерес в плане получения веществ, обладающих широким спектром биологической активности.

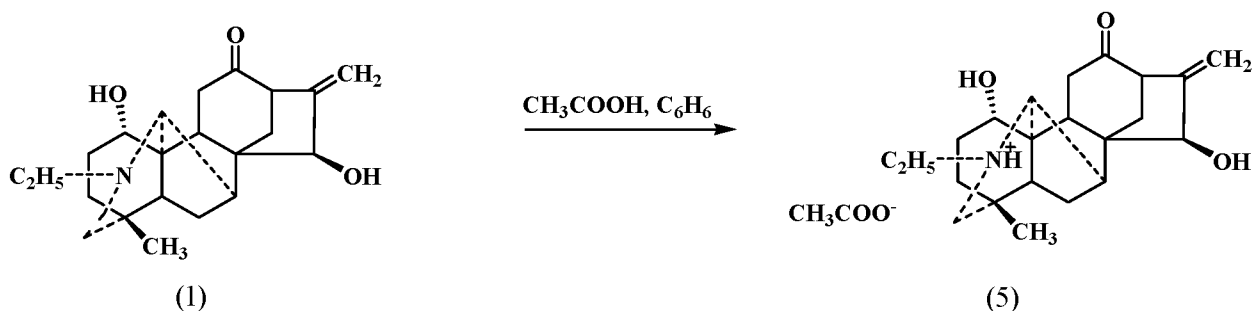
Борец горный (*Aconitum monticola* Steinb.) – растение, встречающееся в Восточной и Западной Сибири, Средней Азии [2]. Химический состав данного растения описан в работах [3-7], где сообщается о выделении алкалоида зонгорина (1) и других оснований (2-4).

Нами исследован алкалоидный состав подземной части этого растения, собранного в Ала-



(1-4)

Соединение	R ₁	R ₂	R ₃
1	=O	H	Et
2	=N-OH	H	Et
3	OH	Ac	Et
4	=O	H	Me



кульском районе (с. Константиновка), Алматинской области, в фазе цветения. Хлороформной экстракцией корней получена сумма алкалоидов (1.5% от массы воздушно-сухого сырья), из которой методом колоночной хроматографии выделен зонгорин.

Согласно спектральным данным, в результате взаимодействия (1) с уксусной кислотой, было получено ацетатное производное зонгорина (5), представляющее собой стабильный комплекс за счет образования водородных связей между атомом N1 катиона с атомом аниона O2' (H1(N)...O2') и O1-H...O1'.

В ИК – спектре полученного соединения (5) наблюдаются полосы поглощения двух гидроксильных - (ν 3550 и 3450 см^{-1}) и аминогруппы (ν 3340 см^{-1}), а также высокоинтенсивные полосы валентных колебаний карбонильной группы (ν 1711 см^{-1}) и связи C=C (ν 1660 см^{-1}), в области 1587 см^{-1} появилась интенсивная полоса поглощения, соответствующая группе COO⁻.

Анализ спектра ПМР показал наличие в (5) следующих функциональных групп: сигналы протонов двух метильных групп при 0.88 м.д. (3H, с, C(18)H₃), 1.28 м.д. (3H, т, NCH₂Me, J=7.2Гц), протонов метиленовой группы при C-16 (5.23 и 5.26 м.д., два уш.с., по 1H, C(17)H₂) и сигналы гидроксильных протонов H-1 (3.93 м.д., кв., 1H, J₁=7.2, J₂=10.8 Гц) и H-15 (4.40 м.д., уш.т., 1H, J=2.0 Гц). В области 1.97 м.д. наблюдается сигнал в виде синглета, отсутствующий в спектре исходного зонгорина, который был отнесен к протонам метильной группы аниона уксусной кислоты.

Образование производного зонгорина с уксусной кислотой приводит к появлению в спектре ЯМР ¹³C двух дополнительных сигналов в области 22.7 и 178.2 м.д., которые отнесли к соответствующим атомам углерода CH₃COOH, значе-

ния которых совпадают с литературными данными для уксусной кислоты (21.1, 177.3 м.д.).

С целью установления пространственного строения молекулы (5) было проведено его рентгеноструктурное исследование. Строение кристаллогидрата комплексного соединения (5) приведено на рисунке 1.

Каркас молекулы (5) состоит из 5-ти циклов, все длины связей и валентные углы близки к обычным [8]. Цикл C1-C5,C10 также как и в молекуле Z-оксима зонгорина (2) и гидробромида фенитианина (3) принимает конформацию кресла $\Delta C_s^1=2,0^\circ$ (внутрициклические торсионные углы приведены в таблице 1) с выходом атомов C1 на 0,512 Е и C4 на -0,705 Е из плоскости остальных атомов. Следует отметить, что этот цикл в молекуле гидроиодида люцидускулина (4) находится в конформации искаженной ванны. Цикл C5-C10 имеет конформацию 7,10 α -ванна ($\Delta C_s^{8,9}=13,9^\circ$). Гетероцикл C4C5C10C20N1C19 как в молекулах (3) и (4) принимает конформацию искаженного кресла ($\Delta C_s^{10}=17,6^\circ$), тогда как в молекуле фенитианина (3) конформация этого цикла ближе к идеальному креслу. Искажение, на наш взгляд, происходит за счет образования водородной связи атома N1 катиона с атомом аниона O2' (расстояние N1...O2' 2.63 Е, H1(N)...O2' 1.67 Е, \angle N1H1(N)O2' 144.2 $^\circ$). Шестичленный цикл C8, C9, C11-C14 как и в молекулах (2, 3, 4) имеет конформацию значительно искаженной ванны ($\Delta C_s^{11}=17,6^\circ$). Пятичленный цикл C8C14C13C16C15 принимает конформацию 14 α -конверта ($\Delta C_s^{14}=17,6^\circ$) с выходом атома C14 на 0,727 Е.

Образование комплекса зонгорина с уксусной кислотой происходит из-за наличия сильной Н-связи указанной выше, а также ещё одной водородной связи: O1-H...O1' (расстояние O1...O1' 2.86 Е, H(O1)...O1' 2.00 Е, \angle O1H(O1)O1' 155.8 $^\circ$).

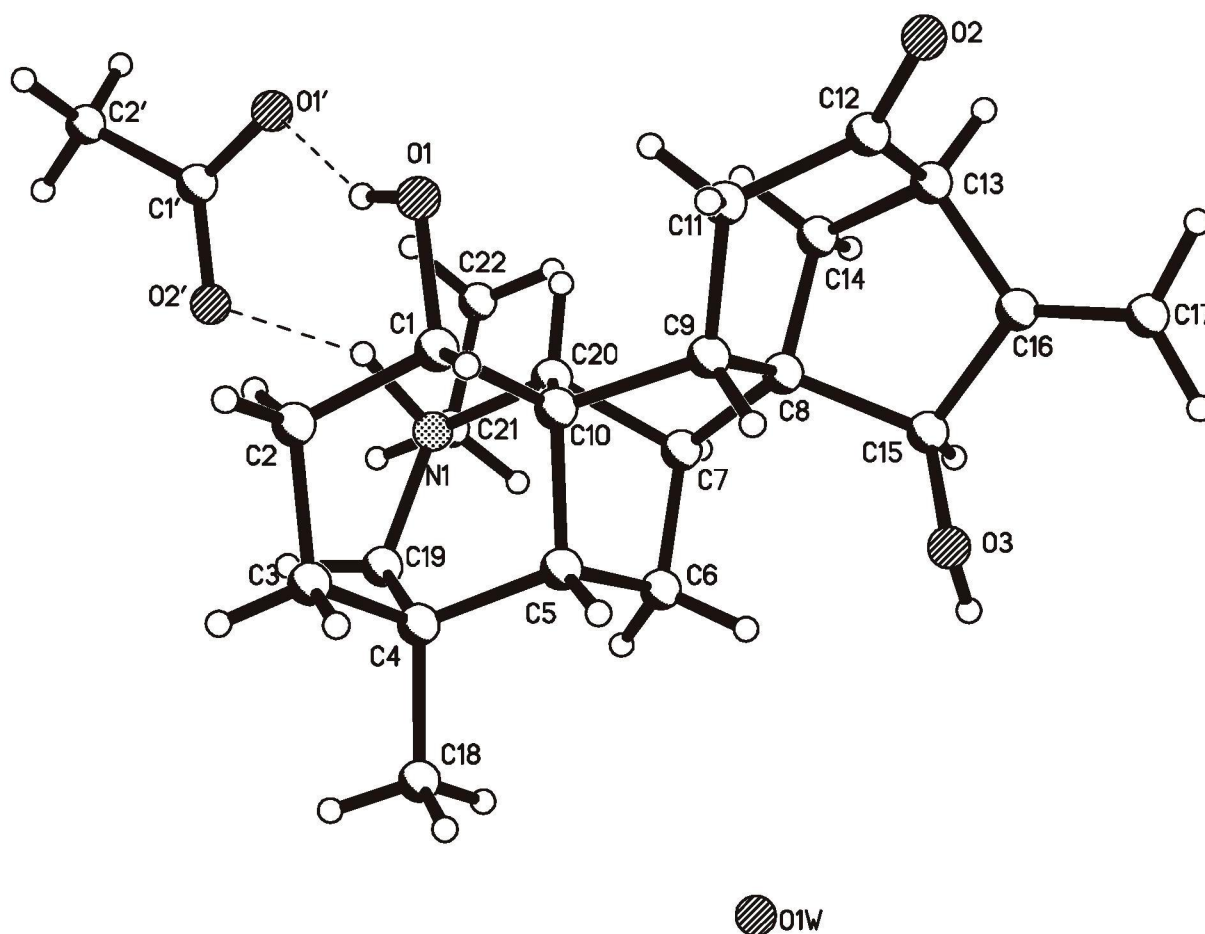


Рис. 1. Пространственное строение комплекса зонгорина с уксусной кислотой (5)

В кристалле комплекс связан межмолекулярными водородными связями, в том числе с участием молекулы кристаллогидратной воды: O3...O1' (0.5-x, 1-y, 0.5+z) (расстояние O3...O1' 2.71 Э), O1W...O1' (0.5-x, 1-y, 0.5+z) (расстояние O1W...O1' 3.025 Э), образуя бесконечные ленты вдоль осей $2_1 [1/4, 0, z]$ (координаты атома водорода рассчитаны геометрически).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали свежеперегнанные растворители, а так же реагенты марки «х.ч». Для аналитической ТСХ применяли пластинки «Sorbfil», элюент бензол - спирт (6:1 по объему). Для обнаружения алкалоидов в качестве детектора использовали реактив Драгендорфа и пары йода. Колоночную хроматографию проводили на Al_2O_3 (III ст. активности) с использованием в качестве элюента бензол.

ИК-спектры записаны на Фурье-спектрофотометре Nicolet Avotar в таблетках KBr. Температуру плавления определяли на столике Boethius.

Спектры ЯМР 1H и ^{13}C записаны при 25°C на приборе «Bruker AM-400» (1H -400 МГц и ^{13}C - 125.76 МГц) в CD_3OD , внутренний стандарт тетраметилсилан. Рентгеноструктурный эксперимент выполнен на дифрактометре «Syntex P2₁».

Выделение и разделение суммы алкалоидов. 370 г корней воздушно-сухого сырья смачивали 5%-ным раствором углекислого натрия и исчерпывающе экстрагировали хлороформом. Хлороформный экстракт подкисляли 5%-ным раствором серной кислоты. Кислый раствор промывали хлороформом, затем при охлаждении подщелачивали содой и экстрагировали хлороформом. Из хлороформного экстракта получили 5.51 г (1.5% от веса воздушно-сухого сырья) суммы алкалоидов. Колоночной хроматографией на оксиде алюминия в соотношении сумма - носитель 1:70 с применением в качестве элюента – бензол, выделили зонгорин с т.пл 203-205°C, выходом 0.38% (от суммы алкалоидов).

Таблица 1. Торсионные углы в структуре (5) (ω , град)

Угол	ω	Угол	ω
1	2	3	4
O1C1C2C3	171.9(3)	C10C9C11C12	-155.1(3)
C10C1C2C3	43.6(4)	C9C11C12O2	-150.2(4)
C1C2C3C4	-53.3(4)	C9C11C12C13	32.3(5)
C2C3C4C5	61.2(4)	O2C12C13C16	95.5(4)
C2C3C4C18	-176.3(3)	C11C12C13C16	-87.1(4)
C2C3C4C19	-58.7(4)	O2C12C13C14	-153.6(4)
C3C4C5C6	-172.4(3)	C11C12C13C14	23.8(4)
C18C4C5C6	66.5(4)	C16C13C14C8	42.0(3)
C19C4C5C6	-50.3(3)	C12C13C14C8	-72.8(3)
C3C4C5C10	-58.0(3)	C7C8C14C13	-176.7(3)
C18C4C5C10	-179.1(3)	C15C8C14C13	-50.0(3)
C19C4C5C10	64.1(3)	C9C8C14C13	68.0(3)
C4C5C6C7	109.4(3)	C7C8C15O3	-75.2(4)
C10C5C6C7	-9.0(3)	C14C8C15O3	161.4(3)
C5C6C7C8	77.9(3)	C9C8C15O3	43.9(4)
C5C6C7C20	-27.3(3)	C7C8C15C16	162.3(3)
C6C7C8C14	175.9(2)	C14C8C15C16	38.9(3)
C20C7C8C14	-77.3(3)	C9C8C15C16	-78.5(3)
C6C7C8C15	59.8(3)	C12C13C16C17	-77.7(6)
C20C7C8C15	166.6(2)	C14C13C16C17	167.4(5)
C6C7C8C9	-63.9(3)	C12C13C16C15	97.2(3)
C20C7C8C9	42.8(3)	C14C13C16C15	-17.7(4)
C7C8C9C11	-136.6(3)	O3C15C16C17	35.3(6)
C14C8C9C11	-14.7(4)	C8C15C16C17	161.5(5)
C15C8C9C11	95.4(3)	O3C15C16C13	-139.8(3)
C7C8C9C10	-10.2(3)	C8C15C16C13	-13.5(3)
C14C8C9C10	111.7(3)	C21N1C19C4	151.1(3)
C15C8C9C10	-138.2(2)	C20N1C19C4	22.4(4)
O1C1C10C20	-53.6(4)	C5C4C19N1	-33.1(4)
C2C1C10C20	73.0(4)	C3C4C19N1	87.3(3)
O1C1C10C5	-169.9(3)	C18C4C19N1	-153.3(3)
C2C1C10C5	-43.3(4)	C21N1C20C10	-166.6(3)
O1C1C10C9	67.2(3)	C19N1C20C10	-40.1(3)
C2C1C10C9	-166.2(3)	C21N1C20C7	-57.6(3)
C4C5C10C20	-77.7(3)	C19N1C20C7	69.0(3)
C6C5C10C20	42.1(3)	C1C10C20N1	-61.2(3)
C4C5C10C1	50.5(3)	C5C10C20N1	63.0(3)
C6C5C10C1	170.3(3)	C9C10C20N1	172.5(2)
C4C5C10C9	176.9(2)	C1C10C20C7	178.0(2)
C6C5C10C9	-63.3(3)	C5C10C20C7	-57.8(2)
C11C9C10C20	97.1(3)	C9C10C20C7	51.7(2)
C8C9C10C20	-26.3(3)	C6C7C20N1	-66.5(3)
C11C9C10C1	-33.3(4)	C8C7C20N1	-178.3(2)
C8C9C10C1	-156.6(2)	C6C7C20C10	53.2(3)
C11C9C10C5	-160.1(3)	C8C7C20C10	-58.7(2)
C8C9C10C5	76.6(3)	C20N1C21C22	-57.4(4)
C8C9C11C12	-36.4(4)	C19N1C21C22	171.1(3)

Взаимодействие зонгорина с уксусной кислотой. 10 мг (0.3 ммоль) зонгорина растворили в 2 мл бензола и при перемешивании добавили 0.002 мл (0.3 ммоль) уксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. За ходом реакции следили методом ТСХ (хлороформ - спирт (9:1)).

После отгонки растворителя в вакууме получили кристаллическое вещество с т.пл. 202-203^oC, $R_f = 0.37$, выход 80%.

ИК - спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3550(OH), 3450(OH), 3340(NH), 2950(CH_2), 1711(C=O), 1660(C=C), 1581(COO^-), 1405, 1325, 1264, 1253, 1183, 1114, 1045, 1007, 947, 902, 885.

ЯМР ^1H – спектр (400 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 0.88 (3H, с, 18- CH_3), 1.28 (3H, т, $J=7$, NCH_2CH_3), 1.97 (3H, с, COCH_3), 2.85-3.0 (4H, м, H-13, H-6, H-19, 15-OH), 3.93 (1H, кв, H-1, $J_1=7.2$, $J_2=10.8$), 4.4 (1H, д, H-15, $J=2.0$), 5.23 и 5.26 (по 1H, уш.с, H-17).

ЯМР ^{13}C -спектр (125.76 МГц, CD_3OD , д/м.д.): C(1)-70.1, C(2)-32.5, C(3)-32.4, C(4)-36.0, C(5)-49.0, C(6)-23.4, C(7)-45.1, C(8)-49.7, C(9)-37.5, C(10)-55.1, C(11)-38.0, C(12)-212.5, C(13)-53.7, C(14)-39.0, C(15)-77.5, C(16)-151.4, C(17)-112.1, C(18)-25.9, C(19)-58.4, C(20)-66.5, C(21)-50.19, C(22)-11.9, CH_3COOH – 22.7(CH_3) и 178.15 (COO).

Рентгеноструктурный анализ. Параметры ячейки и интенсивности 2428 независимых отражений соединения (5) измерены при 20°C на автоматическом четырехкружном дифрактометре (CuK α -излучение, графитовый монохроматор, $\theta/2\theta$ -сканирование, $2\theta \leq 140^\circ$). Кристаллы (5) ромбические, $a=11.730(2)$, $b=12.984(2)$, $c=14.876(2)$ Å, $V=2265.6(6)$ Å 3 , $d_{\text{выч}}=1.266$ г/см 3 , $Z=4$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_3 \cdot \text{CH}_3\text{COOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$), пространственная группа $\text{P}2_12_12_1$. Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы Н заданы геометрически по типу «наездника», кроме водородов при атомах N, O1 и O3 выявленных из разностного синтеза и уточненных изотропно. Атомы Н гидратной воды выявить не удалось. В расчетах использовано 2060 отражений с $I \geq 2\sigma$. Окончательные факторы расходимости $R=0.046$ и $wR_2=0.055$. Структура расшифрована и уточнена по программам «SHELXS-93» и «SHELXL-97». Ко-

ординаты, длины связи, валентные углы и температурные параметры атомов депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 607509).

ЛИТЕРАТУРА

1. Невеженко В.Е., Юнусов М.С., Юнусов С.Ю. Алкалоиды *Aconitum monticola*. Строение акомонина. // Химия природ. соединений. 1975. С. 389-393.
2. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. Изд. «Наука». Л., 1984. 460 с.
3. Ахметова Э.Ф., Юнусов М.С., Тельнов В.А. Дезоксидельсолин и дигидромонтикамин из *Aconitum monticola*. // Химия природ. соединений. 1982. №4. С. 504-507.
4. Кузовков А.Д. Строение аконитиновых алкалоидов ЖОХ. // Жур.общ.химии. 1959. №5. С.1728 – 1732.
5. Багрянская И.Ю., Гатилов Ю.В., Ганбаатар Ж., Осадчий С.А., Шакиров М.М., Шульц Э.Э., Толстиков Г.А. Исследование алкалоидов флоры Сибири и Алтая. Кристаллическая и молекулярная структура Z-оксима зонгорина. // Изв. РАН, серия химическая. 2001. №11. С.2000-2003.
6. Юнусов М.С. Об алкалоидах *Aconitum soongaricum* Stapf. // 1948. Т. 18. №3. С.515-527.
7. Ахметова Э.Ф., Юнусов М.С., Банникова В.Е., Абдуллаев Н.Д., Тельнов В.А. Строение монтикамина и монтиколина. // Химия природ. соединений. 1981. №4. С. 466-470.
8. Allen F.H., Kennard O., Watson D.G., Brammer L., Orpon A.G., Taylor R.J. X-ray investigation of bond lengths in organical molecules. // Chem. Soc. Perkin Trans. 1987. №2. P.1-19.

Резюме

Дитерпенді зонгорин алкалоиды негізінде ацетат туындысы алынды, құрылысы спектроскопия (^1H , ^{13}C -ЯМР, ИҚ-спектроскопия) және рентгенқұрылымдық талдау әдістерімен дәлелденді.

АО «Научно-производственный центр «Фитохимия», г. Караганда

Поступила 20.03.2008 г.