



УДК 547.944/945

УРАЛИН – НОВЫЙ НОРДИТЕРПЕНОВЫЙ АЛКАЛОИД ИЗ НАЗЕМНОЙ ЧАСТИ РАСТЕНИЯ *Delphinium uralense* Nevski

© 2005 г. Т. М. Габбасов[#], Е. М. Цырлина, Л. В. Спирихин, В. Т. Данилов, М. С. Юнусов

Институт органической химии Уфимского НЦ РАН, 450054, Уфа, просп. Октября, 71

Поступила в редакцию 19.07.2004 г. Принята к печати 16.12.2004 г.

Из наземной части растения *Delphinium uralense* выделен новый нордистерпеновый алкалоид уралин, для которого, на основании данных ¹H-, ¹³C-ЯМР-, ИК- и масс-спектров, предложено строение 1 α ,7,8-тригидрокси-6 β ,14 α ,16 β -триметокси-18-N-(2-метил)сукцинилантранилоксиаконана. Из растения выделены также известные алкалоиды – метилликаконитин и делькорин.

Ключевые слова: *Delphinium uralense*; нордистерпеновые алкалоиды, уралин, гигахтонин.

Растение *Delphinium uralense* – узкоэндемичный вид, принадлежащий к комплексу *D. aggr. dictyocarpum* DC. (секция *Delphinastrum* DC.) [1]. Мы изучали наземную часть растения, собранного в фазе начала бутонизации на территории Южного Урала (Зилаирское плато). В доступной нам литературе сведения об алкалоидном составе этого растения отсутствуют.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сумму алкалоидов (СА), выделенную водно-ацетоновой экстракцией, разделили по величине основности на две фракции: среднеосновные (А, рН 9) (96,7% от СА) и сильноосновные (В, рН 12) (3,3% от СА) алкалоиды.

Суммарное содержание алкалоидов составляет 1,17% от веса воздушно-сухого сырья. Из фракции А кристаллизацией из спирта выделили известные алкалоиды: делькорин [2] (34% от СА), а последующей обработкой маточника 10%-ным спиртовым раствором HClO₄ – перхлорат метилликаконитина [3] (24% от СА). Оставшуюся СА фракции А разделили по величине основности на более узкие фракции экстракцией при рН 6, 7, 9, 12.

Из фракции (рН 6) методом полупрепаративной ВЭЖХ был выделен алкалоид (I), ранее не описанный в литературе и названный нами “уралин”.

По данным ИК-спектроскопии, в молекуле уралина имеются сложноэфирная (ν 1714 см⁻¹) и гидроксильные (ν 3300–3500 см⁻¹) группы, что подтверждается щелочным гидролизом алкалоида и превращением его в аминспирт (II). Масс-спектр высокого разрешения дает для алкалоида (I) молекулярную массу 668,3299, а для спирта (II) – 453,2725, что соответствует брутто-формулам

C₃₆H₄₈N₂O₁₀ и C₂₄H₃₉NO₇, соответственно. Сравнение молекулярных масс продуктов (I) и (II), а также анализ их спектральных данных (¹H-, ¹³C-ЯМР-, масс-, ИК-спектры) указывают на то, что этерифицирующей кислотой в уралине является N-(2-метил)сукцинилантраниловая кислота. Данные ¹H-, ¹³C-ЯМР-спектров свидетельствуют о присутствии в молекулах (I) и (II) трех метоксильных групп и N-этильной группы, а масс-спектры (см. “Эксперимент. часть”) характерны для C₁₉-дистерпеновых алкалоидов (ср. [4]). Тот факт, что в масс-спектрах соединений (I) и (II) максимальную интенсивность имеет пик M⁺ – 15, а соотношение интенсивностей пиков ионов [M⁺ – 15] : [M⁺ – 17] равно 100 : 43 (для (II)), позволяет предположить наличие C6(OMe)–C7(OH)–C8(OH)-структурного фрагмента, а в положении C1 – гидроксильной группы [5]. Наблюдаемый в ¹H-ЯМР-спектре алкалоида (I) уширенный синглет при 3,97 м. д. и триплет при 3,64 м. д. (J 4,2 Гц) позволяют предположить наличие β -OMe-группы при C6 и α -OMe при C14 [6]. В ¹³C-ЯМР-спектре уралина (в режиме модуляции СН-взаимодействия) имеются 9 сигналов от метиновых атомов углерода, 3 сигнала метоксильных групп (δ 56,3, 57,7, 57,9 м. д.) и 10 сигналов метиленовых и четвертичных атомов углерода основного углеродного скелета, а также сигналы, отвечающие метилсукцинилантранильному остатку и N-этильному фрагменту (δ 13,5 и 50,2 м. д.), что согласуется с высказанными сообщениями о структуре алкалоида.

Если, учитывая вышеизложенное, предположить, что третья метоксильная группа находится в C16-положении, то аминспирт (II) должен быть известным алкалоидом гигахтонином. ¹³C-ЯМР-спектр алкалоида (II) полностью совпадает с литературными данными для гигахтонина [7] (см. таблицу), однако данные ¹H-ЯМР-спектра для гигахтонина практически отсутствуют. Поэтому

[#] Автор для переписки (тел.: (3472) 35-60-96; факс: (3472) 35-60-66; эл. почта: chemorg@anrb.ru).

Значения химических сдвигов (δ , м. д.) в спектрах ^{13}C -ЯМР уралина (I) и гигактонина (II)

Атом углерода	(I)	(II)		Атом углерода	(I)	(II)	
		экспер.	[5]			экспер.	[5]
C1	72.4	72.6	72.6	C13	37.6	37.7	37.8
C2	29.2	29.3	29.4	C14	84.4	84.5	84.6
C3	30.4	30.5	30.5	C15	33.4	33.5	33.5
C4	37.6	38.1	38.2	C16	82.9	82.6	83.0
C5	45.0	44.5	44.7	C17	65.9	66.1	66.1
C6	90.7	90.5	90.6	C18	69.0	66.7	66.8
C7	87.8	87.8	87.8	C19	56.8	57.2	57.3
C8	78.4	78.5	78.5	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$	13.5	13.6	13.6
C9	43.3	43.3	43.4	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$	50.2	50.3	50.4
C10	43.9	43.9	44.0	C_6OCH_3	57.7	57.7	57.7
C11	49.4	49.4	49.4	$\text{C}_{14}\text{OCH}_3$	57.9	57.7	57.7
C12	26.9	27.7	26.7	$\text{C}_{16}\text{OCH}_3$	56.3	56.3	56.4

^{13}C -ЯМР-сигналы *N*-(2-метил)сукцинилантраноильного радикала Suc-Ant: 164.3 (с, C=O); 126.9 (с, C1 Ant); 133.1 (с, C2 Ant); 129.5 (д, C3 Ant); 133.9 (д, C4 Ant); 131.0 (д, C5 Ant); 130.2 (д, C6 Ant); 179.9 (с, C1 Suc); 36.8 (т, C2 Suc); 35.3 (д, C3 Suc); 176.0 (с, C4 Suc); 16.4 (к, $\text{CH}_3\text{-Suc}$).

для аминспирта (II) были сняты двумерные корреляционные спектры ЯМР ^1H - ^{13}C -CORR и ^1H - ^1H -COSY. Из спектра СН-корреляции установили химические сдвиги (ХС) протонов, принадлежащих каждому углеродному атому молекулы (II), а затем проверяли взаимодействие между протонами в спектре ^1H - ^1H -COSY (рис. 1).

При 3.98 м. д. наблюдается синглетный сигнал α -протона, геминального С6- β -метоксильной группе, и соответствующий синглет при 1.89 м. д. β -протона при С5-атоме [8]. Как известно [9], эти протоны находятся в *gauche*-конформации (90°) и между ними отсутствует спин-спиновое взаимодействие. При 3.64 м. д. имеется триплетный сигнал (J 4.2 Гц) протона, геминального С14- α -ОМе-группе. Протон при С13 обуславливает мультиплет при 2.42 м. д., который имеет кросс-пик с протоном при С14 в спектре ^1H - ^1H -COSY; здесь же находится синглетный сигнал с δ 2.43 м. д. протонов при С19. Диастереотопные протоны при С18 дают дублет с геминальной КССВ 11.2 Гц и имеют кросс-пики взаимодействия друг с другом в ^1H - ^1H -COSY при 3.38 и 3.68 м. д. С сигналом протона С18- H_B совпал мультиплетный сигнал протона у С1 –3.70 м. д. Кросс-пики взаимодействия с Н1 в спектре ^1H - ^1H -COSY показывают, что метиленовые протоны при С2-атоме имеют ХС $\text{H}_{2\text{A}}$ –1.50 и $\text{H}_{2\text{B}}$ –1.70 м. д. Сигнал протона при С16 с δ 3.31 м. д. характеризуется двумя большими КССВ с протонами С15- H_A , H_B , а также маленькой КССВ с протоном при С13. Сами протоны при С15 диастереотопны и значительно различаются по ХС: 1.75 для $\text{H}_{15\text{A}}$ и 2.62 м. д. для $\text{H}_{15\text{B}}$ (2J 14.4; 3J 8.4 Гц). Это связано с тем, что заместители при С8 и С16 оба *транс*-расположены к протону $\text{H}_{15\text{B}}$ и сдвигают его сигнал в слабое поле. Мультиплет Н9-протона (3.00 м. д.)

совпал с сигналом одного из протонов *N*- CH_2 -группы, мультиплет второго протона *N*- CH_2 -группы при 2.84 м. д. совпал с синглетным сигналом протона Н17. Мультиплет в области 1.93–2.10 м. д. содержит сигналы протонов Н10 и Н12_В. Пятипротонный мультиплет в области 1.60–1.80 м. д. включает сигналы протонов Н15_А, Н12_А, Н2_В и С3- H_2 , мультиплет у 1.50 м. д. принадлежит протону Н2_А. Триплетный сигнал (J 7.2 Гц) при 1.10 м. д. отвечает протонам метильной группы *N*-этильного фрагмента.

С целью подтверждения взаимодействий между протонами молекулы уралина был также снят его двумерный корреляционный спектр ЯМР ^1H - ^1H -COSY (рис. 2).

На основании полученных для алкалоидов (I) и (II) данных двумерной ЯМР-спектроскопии было проведено отнесение сигналов в ^1H - и ^{13}C -ЯМР-спектрах уралина (I) (таблица).

В ^1H -ЯМР-спектре алкалоида (I) по сравнению с (II) заметно сместились в слабое поле дублетные сигналы диастереотопных протонов Н18_А и Н18_В соответственно 4.05 и 4.15 м. д. (J 11.1 Гц). В ^{13}C -ЯМР-спектре уралина (I) ХС углеродного атома С18 сместился с 66.7 до 69.0 м. д. Сигналы остальных углеродных атомов скелета по сравнению со спектром аминспирта (II) не претерпели значительных изменений. В ^1H - и ^{13}C -ЯМР-спектрах уралина (I) появились соответствующие сигналы *N*-(2-метил)сукцинилантраноильного остатка при С18. Таким образом, из ранее не изученного растения Южного Урала *D. uralense* Nevski, являющегося узкоэндемичным видом комплекса *D. agg. dictyocarpum* DC. (секция *Delphinastrum* DC.) выделен новый нордистерпеновый алкалоид, названный уралином, для которого на основании

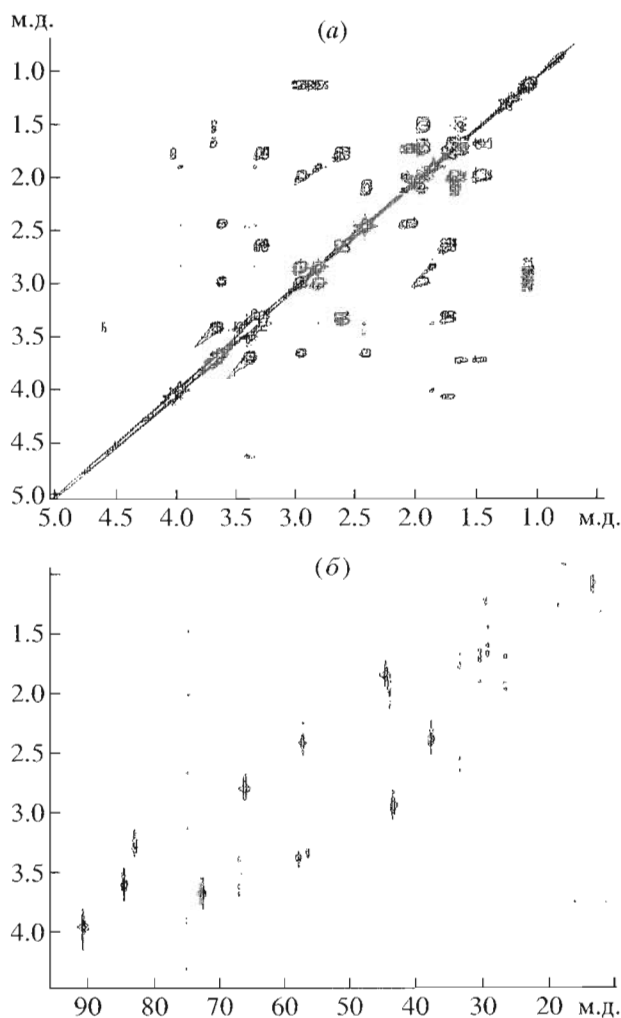


Рис. 1. Двумерные корреляционные спектры ЯМР гингконины (II): (а) – HN-COSY; (б) – CH-CORR.

спектральных данных предложено строение 1 α ,7,8-тригидрокси-6 β ,14 α ,16 β -триметокси-18-N-(2-метил)сукцинилантраноилоксиаконана. Из суммы алкалоидов выделены также известные алкалоиды метилликаконитин и делькорин.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Хроматографическое разделение проводили на жидкостном хроматографе фирмы Du Pont Instruments с использованием УФ-детектора Waters 484 с переменной длиной волны. ИК-спектры записывали на спектрометрах UR-20 и Specord M-82 в вазелиновом масле. Масс-спектры получали на масс-спектрометре Thermo Finnigan MAT 95 XP с энергией ионизации 70 эВ методом совмещения пиков. Удельное вращение определяли на поляриметре Perkin-Elmer 241 MC в кювете длиной 1 см, растворитель CHCl_3 . ^1H - и ^{13}C -ЯМР-спектры регистриро-

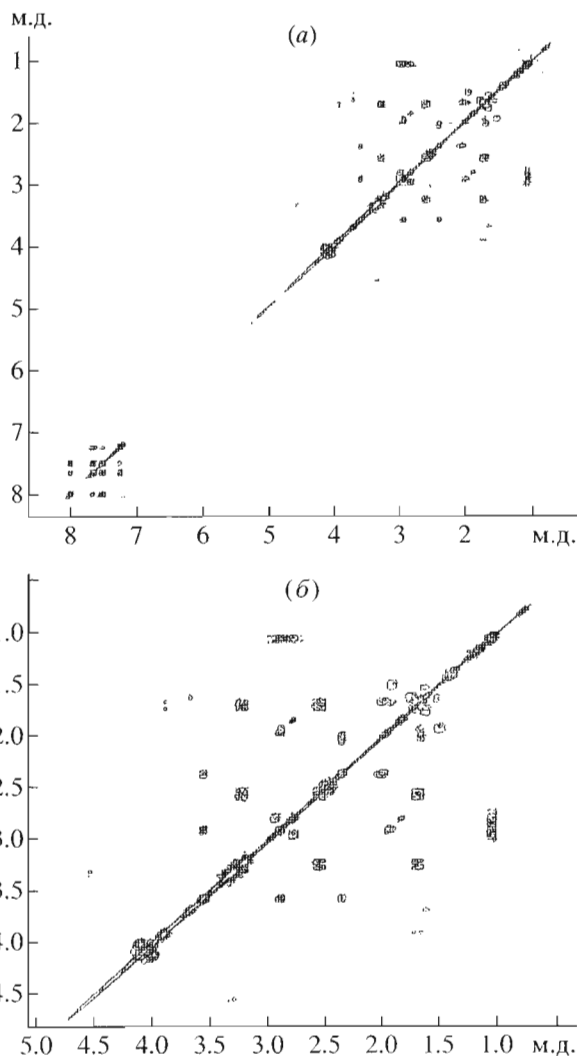


Рис. 2. Двумерный корреляционный спектр ЯМР HN-COSY уралина (I): (а) – полный; (б) – фрагмент.

вали на приборе Bruker AMX III-300, растворитель CDCl_3 , внутренний стандарт тетраметилсилан.

Выделение суммы алкалоидов. Измельченные сухие стебли и листья (1200 г) экстрагировали 70% водным ацетоном при комнатной температуре методом настаивания (6 сливов по 5 л). Из объединенных экстрактов отгоняли ацетон, водный остаток подкисляли 5% серной кислотой до pH 3, однократно экстрагировали 3 л дихлорэтана для удаления примесей не алкалоидного характера, водный остаток подщелачивали содой до pH 9 и экстрагировали дихлорэтаном (4 \times 5 л). После отгонки растворителя получили 13.51 г фракции алкалоидов (фракция А, pH 9). К оставшемуся водному раствору добавляли 0.5 л 10% NaOH до pH 12 и экстрагировали дихлорэтаном (5 \times 4 л). После отгонки растворителя получили 0.47 г фракции алкалоидов (фракция В, pH 12). Сум-

марное содержание алкалоидов составляет 1.17% от веса воздушно-сухого сырья.

Выделение делькорина и метилликаконитина.

Из 13.51 г фракции **A** растворением в 50 мл спирта с последующей кристаллизацией выделили 4.75 г делькорина (34% от общей суммы алкалоидов). При обработке 8.43 г упаренного маточника 70 мл 10% спиртового раствора HClO_4 получили 3.85 г осадка перхлората метилликаконитина (24% от общей суммы алкалоидов в пересчете на метилликаконитин). Все физико-химические характеристики выделенных алкалоидов (^1H - и ^{13}C -ЯМР-, ИК- и масс-спектры) делькорина и метилликаконитина идентичны описанным в литературе [2, 3]. Алкалоиды маточника переводили в свободные основания, затем растворяли в 100 мл 5% H_2SO_4 и дробно подщелачивали раствором соды до pH 6, 7 и 9 с последующей экстракцией бензолом (бзл.), метил-*трет*-бутиловым эфиром (МТВЕ) и раствором 10% NaOH до pH 12 с последующей экстракцией дихлорэтаном (DCE). Получили фракции **A**: pH 6 – 4.02 г (бзл.) и 0.12 г (МТВЕ); pH 7 – 0.17 г (бзл.) и 0.03 г (МТВЕ); pH 9 – 0.03 г (бзл.); pH 12 – 0.08 г (DCE).

Выделение уралина (I). Сумму алкалоидов фракции **A**, pH 6 (бзл.) (0.60 г) разделяли методом полупрепаративной ВЭЖХ на колонке μ -Bondapak™ NH_2 10 мкм, 300 × 7.8 мм. Оптимальные параметры разделения были достигнуты при использовании в качестве подвижной фазы двухкомпонентной смеси гексан–изопропиловый спирт с концентрацией изопропилового спирта 20% по объему в режиме изократического элюирования. Скорость потока элюента 4.0 мл/мин. Объем вводимой пробы 1.0 мл. УФ-детектирование при 230 нм, объем фракций 30 мл. Выделили 18 фракций алкалоидов: 0.286 г (фракции 1–8), 0.048 г (фракция 9), 0.014 г (10), 0.001 г (11), 0.008 г (12, 13), 0.020 г (14), 0.003 г (15), 0.028 г (16), 0.002 г (17), 0.004 г (18). Из фракции 16 дополнительной очисткой методом полупрепаративной ВЭЖХ выделили 0.022 г уралина (I). $[\alpha]_D^{18} +32.2^\circ$ (с 0.53, CHCl_3).

Масс-спектр высокого разрешения: m/z 668.3299 $[M]^+$ $\text{C}_{36}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_{10}$. Вычислено: M 668.330. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($J_{\text{отн}}$, %): 668 $[M]^+$, 653 $[M - \text{Me}]^+$ (100).

Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д., J , Гц): 1.11 (3 H, т, J 7.2, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-N}$); 1.50 (4 H, м, $\text{H}_{2\text{A}}$, $\text{CH}_3\text{-Suc}$); 1.60–1.80 (5 H, м, $\text{H}_{2\text{B}}$, 2 × H_3 , $\text{H}_{12\text{A}}$, $\text{H}_{15\text{A}}$); 1.86 (1 H, с, H_5); 1.95–2.10 (2 H, м, H_{10} , $\text{H}_{12\text{B}}$); 2.40–2.60 (5 H, м, H_{13} , 2 × H_{19} , 2 × H_3 Suc); 2.62 (1 H, дд, 2J 14.4, 3J 8.4, $\text{H}_{15\text{B}}$); 2.80–2.85 (2 H, м, H_{17} , $\text{CH}_A\text{-N}$); 2.92–3.12 (3 H, м, H_9 , H_2 Suc , $\text{CH}_B\text{-N}$); 3.33 (1 H, м, H_{16}); 3.37 (3 H, с, OCH_3); 3.39 (3 H, с, OCH_3); 3.40 (3 H, с, OCH_3); 3.64 (1 H, т, J 4.2, H_{14}); 3.74 (1 H, м, H_1); 3.97 (1 H, с, H_6); 4.05 (1 H, д, J 11.1, $\text{H}_{18\text{A}}$); 4.15 (1 H, д, J 11.1, $\text{H}_{18\text{B}}$); 7.19 (1 H, д, J 7.2, H_6

Ant); 7.50 (1 H, т, J 7.2, H_4 Ant); 7.65 (1 H, т, J 7.2, H_5 Ant); 8.00 (1 H, д, J 7.2, H_3 Ant).

Щелочной гидролиз уралина до гигактоина (II).

Алкалоид (I) (0.015 г) выдерживали 3 ч при 18°C в 10% водно-метанольном (1 : 9) растворе NaOH (5 мл). Метанол отгоняли, водный раствор разбавляли водой и экстрагировали хлороформом (6 × 5 мл). Экстракт упаривали, получали 0.010 г аминокспирта (II).

Масс-спектр высокого разрешения: m/z 453.2725 $[M]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{NO}_7$. Вычислено: M 453.2721. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($J_{\text{отн}}$, %): 453 $[M]^+$ (15.1), 438 $[M - \text{Me}]^+$ (100), 436 $[M - \text{OH}]^+$ (42.5), 422 $[M - \text{OMe}]^+$ (70.5).

Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д., J , Гц): 1.10 (3 H, т, J 7.2, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-N}$); 1.50 (1 H, м, $\text{H}_{2\text{A}}$); 1.60–1.80 (5 H, м, $\text{H}_{2\text{B}}$, 2 × H_3 , $\text{H}_{12\text{A}}$, $\text{H}_{15\text{A}}$); 1.89 (1 H, с, H_5); 1.92–2.10 (2 H, м, H_{10} , $\text{H}_{12\text{B}}$); 2.40–2.50 (3 H, м, H_{13} , 2 × H_{19}); 2.62 (1 H, дд, 2J 14.4, 3J 8.4, $\text{H}_{15\text{B}}$); 2.80–2.90 (2 H, м, H_{17} , $\text{CH}_A\text{-N}$); 2.92–3.02 (2 H, м, H_9 , $\text{CH}_B\text{-N}$); 3.31 (1 H, м, H_{16}); 3.37 (3 H, с, OCH_3); 3.38 (д, J 11.2, $\text{H}_{18\text{A}}$); 3.41 (3 H, с, OCH_3); 3.43 (3 H, с, OCH_3); 3.64 (1 H, т, J 4.2, H_{14}); 3.68 (1 H, д, J 11.2, $\text{H}_{18\text{B}}$); 3.70 (1 H, м, H_1); 3.98 (1 H, с, H_6); 4.06 (с, OH).

Авторы выражают благодарность Федорову Н.И. (Институт биологии Уфимского НЦ РАН) и Михайленко О.И. (Уфимский государственный нефтяной технический университет) за предоставленный биологический материал и помощь в работе.

Работа выполнена при финансовой поддержке Президента РФ (Программа поддержки ведущих научных школ, грант № НШ-139.2003.3 и ФЦНТП “Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития науки и техники” № 41.028.1.1.2447).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федоров Н.И. Род *Delphinium* L. на Южном Урале. Уфа: Гилем, 2003. 148 с.
2. Нарзуллаев А.С., Юнусов М.С., Юнусов С.Ю. // Химия природ. соед. 1973. Т. 4. С. 497–501.
3. Pelletier S.W., Dailey O.D., Mody N.V. // J. Org. Chem. 1981. V. 46. P. 3284–3287.
4. Юнусов М.С. // Изв. АН. Сер. хим. 1997. № 6. С. 1096–1104.
5. Юнусов М.С., Раишес Я.В., Тельнов В.А., Юнусов С.Ю. // Химия природ. соед. 1969. Т. 6. С. 515–519.
6. Юнусов М.С., Раишес Я.В., Салимов Б.Т., Аметова Э.Ф., Фридлянский Г.В. // Химия природ. соед. 1985. Т. 4. С. 525–536.
7. Sakai S., Shinma N., Okamoto T. // J. Heterocycles. 1977. V. 8. P. 207–209.
8. Hanuman J.B., Katz A. // J. Nat. Prod. 1994. V. 57. P. 1473–1483.
9. Pelletier S.W., Glinski J.A., Joshi B.S., Chen S.J. // J. Heterocycles. 1983. V. 20. P. 1347–1351.

Uraline, a New Norditerpenoid Alkaloid from Aerial Parts of *Delphinium uralense* Nevski

T. M. Gabbasov[#], E. M. Tsyrlina, L. V. Spirikhin, V. T. Danilov, and M. S. Yunusov

[#] Phone: (3472) 35-6096; fax: (3472) 35-6066; e-mail: chemorg@anrb.ru
Institute of Organic Chemistry, Ufa Scientific Center, Russian Academy of Sciences,
pr. Oktyabrya 71, Ufa, 450054 Bashkortostan, Russia

Uraline, a new norditerpenoid alkaloid, was isolated from aerial parts of *Delphinium uralense*. The structure of 1 α ,7,8-trihydroxy-6 β ,14 α ,16 β -trimethoxy-18-*N*-(2-methyl)succinylanthranoyloxyaconane was ascribed to the new compound on the basis of ¹H and ¹³C NMR, IR, and mass spectra. The known alkaloids methyllycaconitine and delcorine were also isolated from the plant. The English version of the paper: *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2005, vol. 31, no. 4; see also <http://www.maik.ru>.

Key words: *Delphinium uralense*, *gigactonine*, *norditerpenoid alkaloids*, *uraline*