



УДК 547.992.02

ЛИГНАНОВЫЕ ЛАКТОНЫ ИЗ КОРНЕЙ КУПЫРЯ ДУБРАВНОГО *ANTHRISCUS NEMEROSA* (BIEB.) SPRENG.

Турабелидзе Д. Г., Микая Г. А., Кемертелидзе Э. П.

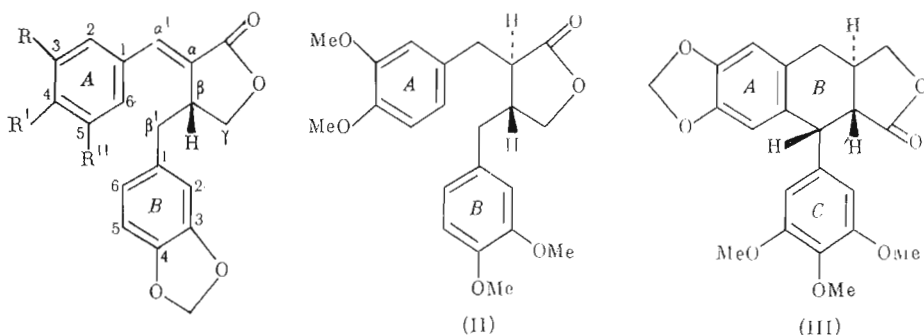
Институт фармакохимии им. И. Г. Кутателадзе Академии наук ГССР, Тбилиси

Вульфсон Н. С.

Институт биорганической химии им. М. М. Шемякина Академии наук СССР, Москва

Из метанольного экстракта корней купыря дубравного *Anthriscus nemerosa* (Bieb.) Spreng. выделены два ненасыщенных лигнановых лактона, один из которых оказался идентичным ранее известному (–)-хибалактону (савинину, (βR)-αE-(3,4-метилендиоксibenзилден)-β-(3,4-метилендиоксibenзил)-γ-бутиролактону), а для второго, названного нами немерозином и обнаруженного в растении впервые, установлено строение (βR)-αE-(3,4,5-триметоксibenзилден)-β-(3,4-метилендиоксibenзил)-γ-бутиролактона.

Ранее мы сообщили о выделении из корней бутея пятнистого (*Chaerophyllum maculatum* Willd., семейство Umbelliferae), произрастающего в горно-лесной зоне Закавказья (Грузинская ССР), двух лигнановых лактонов: ненасыщенного — керофиллина (I) и насыщенного — макулатина (II) [1]. Поскольку широко известно, что многие лигнаны (в том числе и лигнановые лактоны) проявляют значительную и разнообразную биологическую активность (противоопухолевую, эстрогенную, ингибирующую прорастание семян и др.), мы продолжили изыскание лигнаносодержащих растений, произрастающих в данном районе, и остановили свое внимание на купыре дубравном (*Anthriscus nemerosa* (Bieb.) Spreng.), близкородственном указанному выше растению. Это казалось нам тем более целесообразным, что еще в 1940 г. из другого вида этого растения, а именно *Anthriscus silvestris* Hoffm., японские авторы выделили лигнановый лактон C₂₂H₂₂O₇, названный ими антрицином, которому приписали строение производного 1-арилтетралина (III) [2].



(I) R=R'=MeO, R''=H

(IV) R + R'=OCH₂O, R''=H

(V) R=R'=R''=MeO

В дальнейшем из ряда других растений были выделены лигнановые лактоны, названные гернандином [3], дезоксиподофиллотоксином [4] и силициколином [5, 6], оказавшиеся полностью идентичными антрицину (III) [7].

Из неполярной фракции метанольного экстракта корней купыря дубравного нами были выделены два хроматографически индивидуальных,

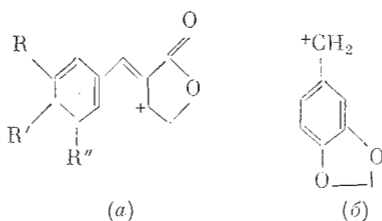
Данные масс-спектров высокого разрешения (-)-хибалактона (IV) и немерозина (V)

Ион	(-)-Хибалактон (IV)			Немерозин (V)		
	m/z найдено	Элементный состав	m/z вычислено	m/z найдено	Элементный состав	m/z вычислено
M^+	352,0940	$C_{20}H_{16}O_6$	352,0940	398,1380	$C_{22}H_{22}O_7$	398,1360
$\alpha(M-\beta)^+$	217,0490	$C_{12}H_8O_4$	217,0500	263,0920	$C_{14}H_{15}O_5$	263,0920
$(\alpha-CO)^+$	189,0560	$C_{11}H_9O_3$	189,0550	235,0950	$C_{13}H_{15}O_4$	235,0970
$(\alpha-2CO)^+$	161,0600	$C_{10}H_8O_2$	161,0600	207,1020	$C_{12}H_{15}O_3$	207,1020
$(\alpha-CO-CH_2O)^+$	159,0440	$C_{10}H_7O_2$	159,0450	205,0840	$C_{12}H_{13}O_3$	205,0860
$(\alpha-CO-CH_3O)^+$				204,0790	$C_{12}H_{12}O_3$	204,0790
$(\alpha-2CO-CH_3O)^+$				176,0840	$C_{11}H_{12}O_2$	176,0840
$(\alpha-2CO-CH_3O-CH_3)^+$				161,0600	$C_{10}H_9O_2$	161,0600
$\beta(M-a)^+$	135,0440	$C_8H_7O_2$	135,0450	135,0450	$C_8H_7O_2$	135,0450
$(\alpha-2CO-CH_2O)^+$	131,0500	C_9H_7O	131,0500			
$(\beta-CH_2O)^+$	105,0340	C_7H_5O	105,0340	105,0340	C_7H_5O	105,0340

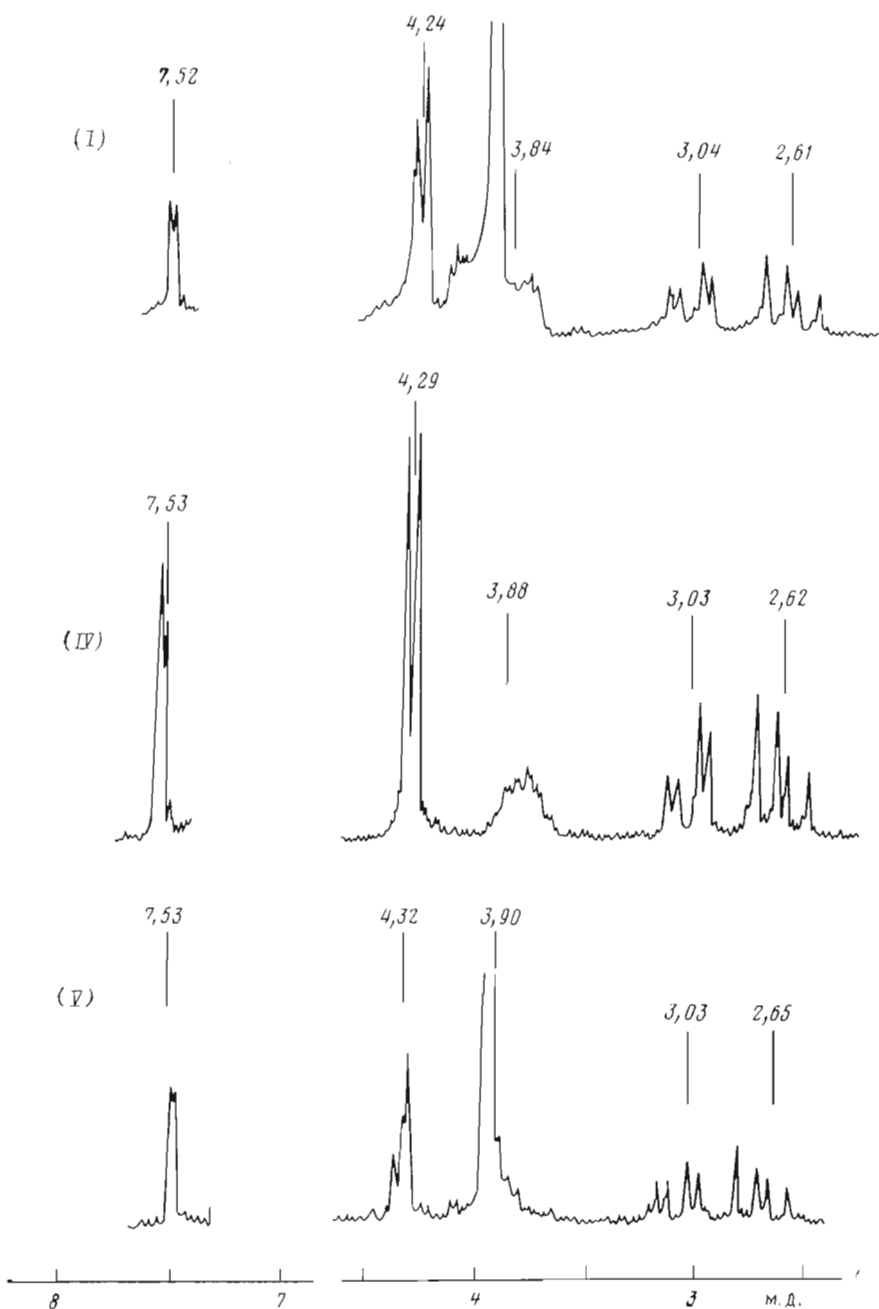
кристаллических соединения. Согласно масс-спектрам высокого разрешения (табл. 1), они имеют элементный состав $C_{20}H_{16}O_6$ (IV) и $C_{22}H_{22}O_7$ (V), а их спектральные свойства (см. «Экспериментальную часть») оказались близки к свойствам керофиллина (I) [1]. Эти характеристики позволили предположить, что и данные соединения относятся к классу ненасыщенных лигнановых лактонов.

Спектры 1H -ЯМР соединений (IV) и (V) в основном сходны между собой и очень близки к спектру керофиллина (I) [1] (рисунок и табл. 2), различаясь лишь наличием в спектре соединения (IV) сигналов двух метилendioксигрупп и отсутствием таковых для метоксильных групп, а в спектре соединения (V) наличием сигналов одной метилendioксигруппы и трех метоксильных групп. В сильном поле, примерно между 2,4 и 3,2 м.д., расположен сложный двухпротонный октет (рисунок), а около 4,2—4,3 м.д. — двухпротонный дублет или мультиплет, которые по аналогии с данными литературы [8, 9] мы относим к протонам β' -бензильной группы и γ -метиленовой группы лактонного кольца соответственно. Однопротонный мультиплет с центром около 3,9 м.д., который в спектрах соединений (I) и (V) налагается на сигналы метоксильных групп, но хорошо виден в спектре соединения (IV), относится к протону при β -углеродном атоме лактонного кольца (рисунок). В области ароматических протонов небольшие отличия связаны с тем, что в молекуле соединения (V) содержится на один ароматический протон меньше, чем в молекуле соединения (IV). Характерный однопротонный дублет при 7,52—7,53 м.д., содержащийся в спектрах соединений (I), (IV) и (V) (рисунок), обусловлен бензильновым протоном. Данные спектров ^{13}C -ЯМР соединений (IV) и (V) также сходны между собой (табл. 3) и аналогичны спектрам ^{13}C -ЯМР для керофиллина (I) [1].

Для масс-спектров соединений (IV) и (V), как и для керофиллина (I) [1], характерно элиминирование бензильного заместителя из β -положения лактонного кольца с локализацией заряда на обеих половинах молекулы и образованием ионов (a) с m/z 217 и 263 (для соединений (IV) и (V) соответственно) и ионов (b) с m/z 135 для обоих соединений.



Эти данные позволяют расположить три метоксильные группы соединения (V) в ароматическом кольце А. В случае соединения (IV) ион (a) далее дважды элиминирует CO , а затем CH_2O , а в случае соединения (V)



Спектры $^1\text{H-NMR}$ лигнановых лактонов (I), (IV) и (V) при 100 МГц в $\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_2$

далее элиминирует CO, метоксильную или вторую CO и вновь метоксильную группы (табл. 1).

Абсолютная конфигурация соединений (IV) и (V) приписана на основании сходства их кривых КД с кривыми, описанными для других ненасыщенных лигнановых лактонов аналогичного строения [8]. Во всех случаях имеет место отрицательный эффект Коттона. Кроме того, нами были измерены кривые КД керофиллина (I) и макулатина (II), которые подтвердили приписанную им ранее [1] абсолютную конфигурацию.

Все приведенные данные позволяют приписать соединению (IV) строение $(\beta R)\text{-}\alpha E\text{-}(3,4\text{-метилendioксибензилиден})\text{-}\beta\text{-}(3,4\text{-метилendioксибензил})\text{-}\gamma\text{-бутиролактона}$, а соединению (V) — $(\beta R)\text{-}\alpha E\text{-}(3,4,5\text{-триметоксисбензилиден})\text{-}\beta\text{-}(3,4\text{-метилendioксибензил})\text{-}\gamma\text{-бутиролактона}$.

Данные спектров ¹H-ЯМР (–)-хибалактона (IV) и немерозина (V)
δ, м. д., C²HCl₃

Положение протона	(–)-Хибалактон (IV)	Немерозин (V)
α'	7,53 (1H, д, J 2)	7,53 (1H, д, J 2)
Кольцо A		
2	7,04 (1H, д, J 2)	
6	7,11 (1H, дд, J 8,5 и 2)	6,80 (2H, м)
5	6,85 (1H, д, J 8,5)	
Кольцо B		
2	6,73 (1H, м)	6,70 (1H, м)
6	6,66 (2H, м)	6,65 (2H, м)
5		
ОСН ₂ O	6,06 (2H, с) 5,95 (2H, с)	5,94 (2H, с)
γ	4,29 (2H, д, J 5)	4,32 (2H, м)
СН ₃ O		3,91 (3H, с) 3,90 (3H, с) 3,89 (3H, с)
β	3,88 (1H, м)	3,90 (1H, м)
β'	2,62 (1H, дд, J 14 и 9) 3,03 (1H, дд, J 14 и 5)	2,66 (1H, дд, J 14 и 9) 3,03 (1H, дд, J 14 и 5)

Таблица 3

Данные спектров ¹³C-ЯМР (–)-хибалактона (IV) и немерозина (V)
δ, м. д., C²HCl₃

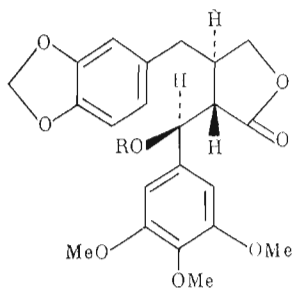
С-атом	(–)-Хибалактон (IV)			Немерозин (V)		
	Заместитель при С _α	Заместитель при С _β	Лактонное кольцо	Заместитель при С _α	Заместитель при С _β	Лактонное кольцо
1	128,21 (с)	126,09 (с)		129,44 (с)	127,10 (с)	
2	108,70 (д)	108,51 (д)		108,41 (д)	107,39 (д)	
3	149,22 (с)	148,39 (с)		153,37 (с)	157,37 (с)	
4	148,00 (с)	146,58 (с)		147,97 (с)	146,58 (с)	
5	109,19 (д)	108,82 (д)		109,04 (с)	107,39 (д)	
6	125,91 (д)	122,10 (д)		121,87 (д)	121,87 (д)	
α'	137,25 (л)			137,60 (л)		
β'		37,56 (т)			37,76 (т)	
С=O			172,54 (с)			172,27 (с)
α			131,53 (с)			131,26 (с)
β			39,90 (д)			39,45 (д)
γ			69,53 (т)			69,73 (т)
ОСН ₂ O	104,04 (т)	101,79 (т)			101,09 (т)	
СН ₃ O						
				56,26 (к) *		
				60,95 (к) **		

* Два метоксила при С3 и С5. ** Метоксил при С4.

Тот факт, что элементный состав, температура плавления, оптическое вращение, данные спектров УФ-, ИК-, ¹H-ЯМР и кривая КД соединения (IV) близки к описанным для ненасыщенного лигнанового лактона (–)-хибалактона (савинина) [8, 9], выделенного ранее из ряда растений других семейств, позволяет считать, что эти два соединения идентичны. В корнях купыря дубравного (–)-хибалактон обнаружен нами впервые.

Соединение (V), выделенное из растений впервые и названное нами немерозином, имеет одинаковый элементный состав с упомянутым выше антрицином (III). Близкими оказались их температуры плавления и оптическое вращение. Однако в УФ-спектре антрицина (III) имеется

только один максимум поглощения при 293,5 нм ($\lg \epsilon$ 3,86), в то время как в УФ-спектре немерозина (V) три, из которых последний сильно смещен в длинноволновую область. Различаются также и их ИК-спектры: у антрицина (III) полоса поглощения группы $C=O$ находится при 1780 см^{-1} , что характерно для насыщенных лигнановых лактонов [10], а у немерозина (V) положение полосы поглощения группы $C=O$ (1740 см^{-1}) свидетельствует о том, что он является α,β -ненасыщенным лигнановым лактоном с экзоциклической двойной связью. Кроме того, в соответствии с предложенной для антрицина 1-арилтетралиновой структурой (III) в его спектре ^1H -ЯМР присутствуют сигналы четырех ароматических протонов и отсутствует сигнал бензилиденового протона при $\sim 7,5$ м.д. [11], в то время как в спектре немерозина (V) имеются сигналы пяти ароматических протонов и четко выраженный сигнал бензилиденового протона при 7,53 м.д. (рисунок). Следовательно, антрицин (III) и немерозин (V) не идентичны, а первый является циклическим изомером второго.



(VI) R = Glc

(VII) R = H

В 1967 г. Куи и Вартбург [11] при кислотном расщеплении природного гликолигнанового лактона — подоризола- β -D-глюкозида (VI) — наряду с его агликоном — подоризолом (VII) — выделили антрицин (III) и два его эписмера. При щелочном же расщеплении глюкозида (VI) наряду с глюкозой они выделили соединение, названное ими ангидроподоризолом, которому приписали такое же строение, что было приписано нами для немерозина (V). Хотя данные спектров УФ-, ИК- и ^1H -ЯМР ангидроподоризола и немерозина (V) близки, их температуры плавления и оптическое вращение различаются столь резко (78 – 80°C , $[\alpha]_D^{21} - 55,2^\circ$, c 0,6, CHCl_3 — для (VII), 160°C , $[\alpha]_D^{20} - 104,4^\circ$, c 0,6, CHCl_3 — для (V)), что их нельзя считать идентичными. Можно лишь предположить, что при щелочном расщеплении глюкозида (VI), как и при его кислотном расщеплении, имела место частичная эимеризация или *E-Z*-изомеризация агликона, в результате чего выделенный авторами продукт оказался смесью эписмеров или геометрических изомеров, что и сказалось на снижении его температуры плавления и оптического вращения.

Экспериментальная часть

УФ-спектры измеряли на спектрофотометре «Beckman Acta M-VI» (США) в метаноле; кривые КД — на дихрографе «Jobin Ivon III» (Франция) в метаноле; ИК-спектры — на спектрофотометре UR-20 (ГДР) в таблетках KBr ; масс-спектры — на приборе LKB 2091 (Швеция) с прямым вводом образца в ионный источник, при ионизирующем напряжении 70 В и температуре $\sim 70^\circ \text{C}$; масс-спектры высокого разрешения — на приборе «Varian MAT CN-5» (ФРГ). Спектры ^1H - и ^{13}C -ЯМР регистрировали на приборе «Varian XL-100» (США) в C^2HCl_3 ; в случае ^{13}C -резонанса — с частичной развязкой от протонов; химические сдвиги приведены в миллионных долях (м.д.) от тетраметилсилана (внутренний стандарт), а константы спин-спинового взаимодействия — в герцах; сокращения: с — синглет, д — дублет, дд — дублет дублетов, т — триплет, к — квадруп-

лет, м — мультиплет. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле КСК (нейтральной реакции); ТСХ — на пластинках «Silufol UV 254» (ЧССР) в системе бензол — эфир, 2 : 1.

Выделение (—)-хибалактона (IV) и немерозина (V). 1 кг измельченных воздушно-сухих корней купыря дубравного пятикратно обрабатывали метанолом при кипячении в течение 15–20 мин (5 л, 4 л, три раза по 3,5 л). Объединенный профильтрованный экстракт упаривали, оставшуюся сиропообразную массу размешивали с небольшим количеством воды и вещества в делительной воронке многократно извлекали хлороформом. Растворитель отгоняли и полученный сухой остаток (60,0 г) растворяли в минимальном количестве хлороформа, замешивали с небольшим количеством силикагеля, высушивали на воздухе до полного исчезновения запаха хлороформа и полученную массу наносили на колонку (диаметр 30 мм), содержащую 500 г силикагеля. Хроматографировали в градиенте гексан → бензол, собирая фракции по 0,5 л и контролируя их состав ТСХ.

Из фракций 37–50, элюированных смесью указанных растворителей в соотношении от 5 : 1 до 2 : 1, выделили (—)-хибалактон (IV), а из фракций 54–65, элюированных смесью тех же растворителей в соотношении от 5 : 4 до 0 : 1, — немерозин (V). Оба соединения далее очищали кристаллизацией из метанола и высушивали в вакууме над P_2O_5 .

(—)-Хибалактон (IV), выход 0,24 г, т.пл. 147–149° С, $[\alpha]_D^{20} -97^\circ$ (с 1,0; $CHCl_3$); УФ, λ_{max} , нм (lg ϵ): 237 (4,17), 293 (4,11), 330 (4,23); ИК (ν , cm^{-1}): 1740 (C=O), 1640, 1600 (Ar), 1500, 1490, 1440, 1358, 1340, 1268, 1255, 1220, 1182, 1129, 1100, 1077, 1055, 1033, 1018, 984, 923 (OCH₂O), 920, 868, 850, 830, 805, 750, 670; масс-спектр, m/z (относительная интенсивность, %): 353 (2), M^{+} 352 (6), 218 (2), 217 (13), 189 (2), 161 (3), 160 (1), 159 (8), 137 (1), 136 (8), 135 (100), 132 (1), 131 (9), 115 (4), 105 (5), 104 (1), 103 (9), 102 (2), 101 (1); КД (с 0,8; MeOH), λ_{max} , нм ($\Delta\epsilon$): 206 (+5,2), 230 (+0,1), 245 (+2,4), 267 (–0,8), 298 (–3,2), 345 (+1,05).

Немерозин (V), выход 0,48 г, т.пл. 160° С, $[\alpha]_D^{20} -104,41^\circ$ (с 0,6; $CHCl_3$); УФ, λ_{max} , нм (lg ϵ): 235 (4,35), 296 (4,28), 313 (4,31); ИК (ν , cm^{-1}): 1740 (C=O), 1650, 1580 (Ar), 1510, 1490, 1470, 1445, 1420, 1378, 1345, 1327, 1252, 1240, 1222, 1198, 1148, 1130, 1106, 1084, 1045, 1032, 1005, 976, 935 (OCH₂O), 910, 892, 870, 845, 832, 805, 782, 760, 700, 670, масс-спектр, m/z (относительная интенсивность, %): 399 (4), M^{+} 398 (16), 264 (16), 263 (100), 235 (5), 207 (13), 205 (6), 204 (6), 203 (6), 192 (1), 191 (1), 189 (2), 188 (1), 177 (3), 176 (11), 163 (1), 162 (1), 161 (4), 160 (2), 159 (1), 155 (1), 136 (6), 135 (63), 125 (2), 106 (2), 105 (6), 103 (2), 102 (1); КД (с 1,0; MeOH), λ_{max} , нм ($\Delta\epsilon$): 195 (+20,4), 211 (–0,2), 225 (+1,4), 240 (–6,0), 302 (–2,4), 335 (+1,5).

Керофиллин (I), КД (с 0,8; MeOH), λ_{max} , нм ($\Delta\epsilon$): 192 (–10,8), 210 (+5,3), 238 (–2,5), 300 (–3,7), 345 (+0,4).

Макулатин (II), КД (с 0,7; MeOH), λ_{max} , нм ($\Delta\epsilon$): 232 (–5,6), 270 (–0,15).

ЛИТЕРАТУРА

1. Микая Г. А., Турабелидзе Д. Г., Кемергелидзе Э. П., Заикин В. Г., Вульфсон И. С. Биоорган. химия, 1980, т. 6, № 9, с. 1415–1419.
2. Koguchi K., Kawanami M. J. Pharm. Soc. Jap., 1940, v. 60, p. 629–636; С. А., 1953, v. 47, № 13, p. 6386а.
3. Hata C. J. Chem. Soc. Jap., 1942, v. 63, p. 1540–1542; С. А., 1953, v. 47, № 30, p. 10872d.
4. Kofod H., Jorgensen C. Acta chem. scand., 1955, v. 9, № 2, p. 346–347.
5. Hartwell J. L., Johnson J. M., Fitzgerald B. D., Belkin M. J. Amer. Chem. Soc., 1952, v. 74, № 17, p. 4470.
6. Hartwell J. L., Schrecker A. W., Johnson J. M. J. Amer. Chem. Soc., 1953, v. 75, № 9, p. 2138–2143.
7. Hartwell J. L., Schrecker A. W. J. Amer. Chem. Soc., 1954, v. 76, № 15, p. 4034–4035.
8. Burden R. S., Crombie L., Whiting D. A. J. Chem. Soc. (C), 1969, № 15, p. 693–701.
9. Wang K.-T., Yamashita K., Weinstein B. Phytochemistry, 1967, v. 6, № 1, p. 131–134.
10. Schrecker A. W., Hartwell J. L. J. Amer. Chem. Soc., 1953, v. 75, № 23, p. 5916–5924.
11. Kuhn M., Wartburg A. von. Helv. chim. acta, 1967, B. 50, № 6, S. 1546–1565.

Поступила в редакцию
19.XI.1981

LIGNAN LACTONES FROM THE ROOTS OF WILD CHERVIL
ANTHRISCUS NEMEROSA (BIEB.) SPRENG

TURABELIDZE D. G., MIKAYA G. A., KEMERTELIDZE E. P., WULFSON N. S.

*I. G. Kutateladze Institute of Pharmacochemistry, Academy of Sciences
of the Georgian SSR, Tbilisi; M. M. Shemyakin Institute of Bioorganic
Chemistry, Academy of Sciences of the USSR, Moscow*

Two lignan lactones have been isolated from the methanolic extract of the roots of wild chervil *Anthriscus nemerosa* (Bieb.) Spreng. One of them was found to be identical to (-)-hibalactone, previously isolated from some other plants. The second one, named by us nemerosin, was isolated from the plants for the first time, and its structure and absolute configuration was established as (βR)- αE -(3,4,5-trimethoxybenzylidene)- β -(3,4-methylenedioxybenzyl)- γ -butyrolactone.