

АЛКАЛОИДЫ *FUMARIA SCHLEICHERI* SOY.-WILL

С. С. МАРКОСЯН, Т. А. ЦУЛИКЯН и В. А. МНАЦАКАНЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояя
 АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 17 V 1976

Из дымянки Шлейхера наряду с протопином выделены алкалоиды d- α -гидрастин, d,l-стилопин, d,l-бикукулин и оксигидрастин, присутствие которых в этом растении ранее не отмечалось.

Табл. 1, библиографические ссылки 11.

Fumaria Schleicheri Soy.-Will. (дымянка Шлейхера) — однолетнее травянистое растение, применяемое в народной медицине Армении при ревматизме. Экстракты его в эксперименте на животных проявляют кардиотоническую и гипотензивную активность [1].

Качественным фитохимическим анализом образцов этого вида дымянки из разных районов Армении мы выявили наличие алкалоидов, восстанавливающих сахаров, незначительных количеств сапонинов и флавоноидов, отсутствие кумаринов, лактонов и дубильных веществ.

Изучение содержания суммы алкалоидов (с. а.) по фазам вегетации показало, что максимальное накопление ее происходит в фазу цветения и начала плодоношения, причем содержание с. а. в этот период мало зависит от места произрастания (табл.).

Таблица

Место и время сбора растения	Содержание с. а. в % от веса сухого растения		
	начало вегетации	цветение— начало плодоношения	увядание надземной части
Бюракан V—VII 1971 г.	0,26	0,55	0,35
Севан VII 1970 г.	—	0,52	—
Хосров VI 1970 г.	—	0,51	—
Бжни VI 1972 г.	—	0,58	—

По данным Платоновой и др. [2], дымянка Шлейхера содержит алкалоиды протопин, фумаридин, фумарамин, фумаринин и фумаритин. Нами же разделением с. а. растения по растворимости и адсорбцион-

ной хроматографией выделены наряду с протопином (I) d, l -бикукулин (II), d- α -гидрастин (III), d,l-стилопин (IV), ранее не обнаруженные в этом растении, и оптически неактивный кристаллический алкалоид с т. пл. 96—97°.

Идентичность выделенных оснований известным алкалоидам I—IV доказали сравнением физических констант данными ИК, ЯМР и масс-спектров, в случае I и II также плавлением проб смешения и тонкослойной хроматографией.

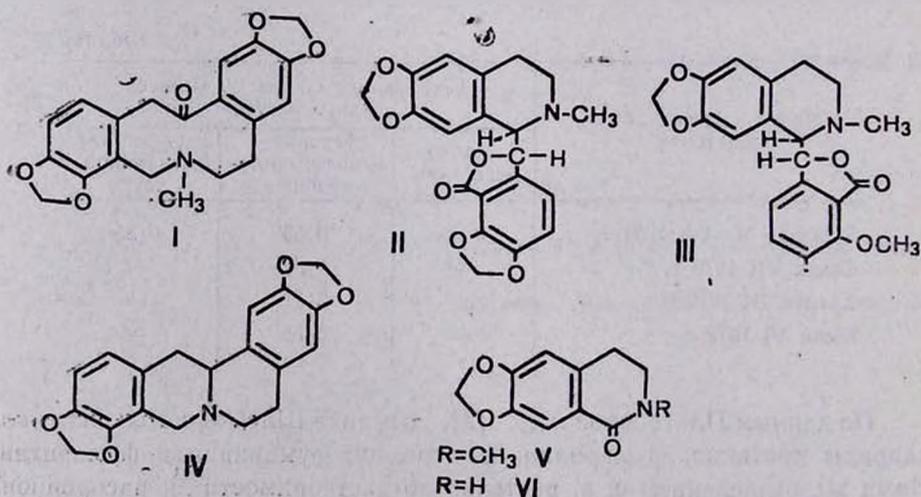
Алкалоид с т.пл. 96—97°, по данным ИК спектра, содержит ароматическую систему (1510 и 1600 см^{-1}) и амидный карбонил (1645 см^{-1}). В ЯМР спектре его имеются сигналы, очевидно, двух пара-ароматических протонов (два 1H синглета при 6,51 и 7,40 м. д.), метилendioксигруппы (2H синглет при 5,96 м. д.), метильной группы при амидном азоте (3H синглет при 3,05 м. д.) и арилэтиламинной группировки (два 2H триплета при 2,80 и 3,50 м.д.).

Масс-спектр алкалоида содержит фрагменты с m/e (%): 205 (100) M^+ , 162(75), 134(37), 104(5), 76(10).

Руководствуясь молекулярным весом, суммарным количеством водородов и типами обнаруженных функциональных групп, мы представили эмпирическую формулу алкалоида в виде $C_{11}H_{11}NO_3$, которую на основании спектра ЯМР развернули в виде структурной формулы V, соответствующей полусинтетическому веществу—оксигидрастинину, продукту превращения гидрастинина под воздействием щелочи, для которого из физических констант приведена лишь температура плавления [3].

Об идентичности выделенного нами алкалоида оксигидрастинину говорит сходство их температур плавления и полное совпадение набора осколочных ионов масс-спектров выделенного алкалоида и нор-оксигидрастинина (VI) [4].

Оксигидрастинин из растения выделен впервые.



Экспериментальная часть

ТСХ проводили на незакрепленном слое окиси алюминия II степени активности в системах хлороформ (система С-1) и хлороформ—этанол, 30:1 (система С-2). Детекцию пятен производили парами йода. ИК спектры сняты на спектрометре UR-20 в вазелиновом масле, ЯМР спектры—на «Varian T-60» в дейтерийхлороформе с ТМС в качестве внутреннего стандарта, масс-спектры—на приборе МХ-1303. Качественный фитохимический анализ проводили по общепринятой методике [5].

Количественное определение с. а. в растении. 100 г воздушно-сухого измельченного образца увлажняли 20 мл 20% раствора соды и экстрагировали хлороформом в аппарате Соклета. Хлороформный раствор обрабатывали 150 мл 10% серной кислоты порциями по 20 мл. Объединенный водно-кислый раствор фильтровали, промывали эфиром, подщелачивали содой и выделившиеся основания экстрагировали хлороформом. Хлороформный раствор сушили над сульфатом натрия, хлороформ отгоняли и остаток взвешивали.

Разделение с. а. 13,8 кг воздушно-сухого измельченного растения, собранного 29 июня 1972 г. в фазу цветения в районе оз. Севан, экстрагировали в перколяторе 240 л метанола. Метанольные экстракты сгущали в вакууме, фильтровали от осадка азотнокислого калия и нонакозан-10-ола [6] и концентрировали в вакууме до объема 2,5 л. Концентрат обрабатывали 4 л 3% раствора серной кислоты порциями по 1 л. Объединенный водно-кислый раствор фильтровали, промывали эфиром, подщелачивали содой, алкалоиды экстрагировали сначала 12 л эфира, затем 10 л хлороформа.

Протопин (I). При концентрировании эфирного раствора до объема 0,8 л выпало 3,5 г смеси бесцветных призматических и бородавчатых кристаллов с т. пл. 205—206 и 209—210°.

Двукратной перекристаллизацией смеси кристаллов из системы хлороформ—этанол—ацетон (5:3:2) получили одного типа кристаллы с т. пл. 210—211°, $[\alpha]_D^{20}$ 0°.

ИК, ЯМР и масс-спектры идентичны таковым для образца протопина I. Проба смешения кристаллов и I плавится при 210—211°.

Оксигидрастинин V. 21 г извлеченной эфиром с. а., оставшейся после выделения протопина, фракционировали на колонке с 1 кг окиси алюминия с рН 4,5. Колонку промывали хлороформом и смесью хлороформ—этанол, постепенно увеличивая долю этанола. Фракцию, вымывшуюся смесью хлороформ—этанол (100:1), рехроматографировали на колонке со 150 г нейтральной окиси алюминия III степени активности. Из хлороформного элюата этой колонки после отгонки хлороформа и экстракции остатка кипящим петролевым эфиром получили 0,11 г бесцветных кристаллов с т. пл. 96—97° (петролевым эфиром), $[\alpha]_D^{20}$ 0°. По [3], т. пл. V 97—98°.

d- α -Гидрастин (III). При стоянии спиртового раствора остатка фракции, из которой был выделен V, выпало 0,64 г кристаллического осадка, который отфильтровали и перекристаллизовали из этанола. Т. пл. 157—158°, $[\alpha]_D^{20}$ 126 \pm 2,5° (С 1,0 хлороформ).

Гидрохлорид с т. пл. 224—225° выпал из спиртового раствора алкалоида при добавлении эфирного раствора хлористого водорода. Найдено %: Cl 8,33. C₂₁H₂₂ClNO₆. Вычислено %: Cl 8,45.

По данным [7], *d*- α -гидрастин (III) имеет т. пл. 158—159° (метанол), $[\alpha]_D^{20}$ 127,7° (С 1,18. хлороформ), гидрохлорид—224—225°, ИК, ЯМР и масс-спектры полностью совпадают.

d, *l*-Стилопин (IV). Неразделившиеся смеси алкалоидов, оставшиеся после выделения I, III и V объединили, растворили в 200 мл 3% раствора соляной кислоты. Раствор отфильтровали и промыли 500 мл хлороформа порциями по 250, 150 и 100 мл. Из водно-кислого раствора после подщелачивания содой и экстракции эфиром получили еще 1,5 г I и 0,52 г III.

Хлороформные растворы объединили, хлороформ отогнали, и остаток растворили в 100 мл горячей воды. Раствор отфильтровали, охладили, подщелочили содой и экстрагировали хлороформом. После отгонки хлороформа получили 5 г с. а., которую хроматографировали на колонке с 200 г нейтральной окиси алюминия. Колонку промывали хлороформом и смесью хлороформ-этанол (100:1). Из хлороформного элюата получили 0,27 г кристаллического основания с т. пл. 218—220° (этанол), $[\alpha]_D$ 0°.

ИК спектр, ν , см⁻¹: 1600, 1510 (С=С ароматической системы). ЯМР спектр—сигналы при 2,2—4,3 м. д. (9H мультиплетная группа), 5,95 м. д. (4H мультиплет от двух ОСН₂О групп), 6,67 м.д. (4H группа от 4 ароматических протонов).

Масс-спектр—пики с *m/e* (%): 323(90); 322(50), 308(5), 293(5), 202(15), 174(20), 148(100), 91(15), т. пл. пикрата 138—141°.

По данным [8], масс-спектр стилопина содержит все приведенные фрагменты. По [9], т. пл. IV 221°, шикрат имеет т. пл. 138—141°.

d, *l*-Бикуюлин (II). Из хлороформно-спиртового элюата последней колонки после отгонки растворителей и кристаллизации остатка из метанола получили 50 мг кристаллического алкалоида с т. пл. 196—200°, $[\alpha]_D$ 0°.

Масс-спектр—пики ионов с *m/e* (%): 366(1) (M-1), 204(5), 190(100), 175(10).

ЯМР спектр полностью соответствует данным спектра II [10]; т. пл. II по [11] 197—203°.

Проба смешения кристаллов выделенного алкалоида и образца II плавилась при 197—201°.

Авторы благодарят М. С. Юнусова за предоставление образца *d*, *l*-бикуюлина.

ՇԼԵՅԽԵՐԻ ԾԽԱՐՈՒՅՍԻ ԱԼԿԱԼՈՒԴՆԵՐԸ

Ս. Ս. ՄԱՐԿՈՍՅԱՆ, Տ. Հ. ԾՈՒԼԻԿՅԱՆ և Վ. Հ. ՄՆԱՏԱԿԱՆՅԱՆ

Շլեյխերի ծխարույսից անջատված են, բացի պրոտոպինից, d-α-հիդրաստին, d-լ-ստիլոպին, d, l-բիկուկուլին և օքսիհիդրաստինին ալկալոիդները, որոնց առկայությունն այս բույսի մեջ նախկինում չէր նկատված:

ALKALOIDS OF FUMARIA SCHLEICHERI SOY.-WILL

S. S. MARKOSSIAN, T. H. TSULIKIAN and V. H. MNATSAKANIAN

The alkaloids d-α-hydrastine, d,l-stylophine, d,l-bicuculline and oxy-hydrastinine have been isolated along with protopine from *Fumaria Schleicheri Soy.-Will*. The presence of these alkaloids in this plant has not been observed before.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. С. Я. Золотницкая, Лекарственные ресурсы флоры Армении, Изд. АН Арм.ССР, 1965, т. II, стр. 50.
2. Т. Ф. Платонова, П. С. Массажетов, А. Д. Кузовков, Л. М. Уткин, ЖОХ, '26, 173 (1956).
3. M. Freund, W. Will, Ber., 20, 2400 (1887).
4. R. W. Doskatch, P. L. Schiff, I. L. Beal, Tetrah., 25, 469 (1969).
5. Г. К. Никонов, Лоу-Чжи-Цин, Чи Чин-Де, Мо-лин-Тэнь, Дунб-Ли-Ли, Мин-Чи-Мез, Хо туан-Сэнь, Ло-Я-Чин, Апт. дело, № 2, 71 (1961).
6. Т. А. Цуликян, М. П. Унанян, С. С. Маркосян, Г. А. Дашьян, В. А. Мнацаканян, Арм. хим. ж., 27, 528 (1974).
7. Н. А. Исраилов, М. С. Юнусов, С.Ю. Юнусов, ХПС, 194 (1968).
8. V. Novak, L. Dolejš, J. Slavik, Coll., 37, 3346 (1972).
9. Hans-G. Bolt, "Ergebnisse der Alkaloid-Chemie bis 1960", Berlin, 1961, 334.
10. S. Teitel, J. O'Brien, A. Brossi, J. Org. Chem., 37, 1879 (1972).
11. М. С. Юнусов, С. Т. Акрамов, С. Ю. Юнусов, ДАН СССР, 162, 607 (1965).