

УДК 547.945

DOI: 10.15372/KhUR2021324

Исследование корней растения *Dictamnus Angustifolius*. Строение фуранохинолинового алкалоида ангуцина

Х. А. РАСУЛОВА, З. Ч. АБРАЕВА, К. К. ТУРГУНОВ, Б. ТАШХОДЖАЕВ

Институт химии растительных веществ им. акад. С. Ю. Юнусова АН РУз,
Ташкент (Узбекистан)

E-mail: zuhro.chorievna@mail.ru

(Поступила 22.10.20; после доработки 28.01.21)

Аннотация

Исследован компонентный состав хлороформной фракции этанольного экстракта растения *Dictamnus angustifolius* семейства Rutaceae, собранного в Ташкентской области Республики Узбекистан. С использованием методов разделения колоночной хроматографии выделены алкалоиды скиммианин, γ -фагарин, хапламин и новое основание – ангуцин. Полученные соединения были идентифицированы методами ^1H , ^{13}C ЯМР, ИК-Фурье спектроскопии и рентгеноструктурного анализа.

Ключевые слова: растение *Dictamnus angustifolius* сем. Rutaceae, хинолиновые алкалоиды, ангуцин, ЯМР-спектроскопия, рентгеноструктурный анализ

ВВЕДЕНИЕ

Род растений *Dictamnus* (Ясенец) относится к семейству Rutaceae. Из растений рода *Dictamnus* выделено более 100 компонентов, включая алкалоиды, лимонные тритерпеноиды, флавоноиды, сесквитерпеноиды, кумарины и фенилпропаны. В составе представителей этого рода преобладают алкалоиды и лимонные тритерпеноиды. Из растений рода *Dictamnus* были выделены преимущественно фуранохинолиновые алкалоиды [1]. Некоторые виды рода *Dictamnus* используются в качестве традиционных лекарственных средств растительного происхождения. Растения *D. angustifolius* и *D. dasycarpus* много лет применялись в Китае при лечении экземы, желтухи, ревматизма и других различных заболеваний. Химические исследования этих видов показали, что некоторые составы и конкретные соединения растений проявляют высокую биологическую активность, они также демонстрируют токсичность в отношении

опухолевых клеток [1, 2]. Фуранохинолиновые алкалоиды диктамнин, γ -фагарин, прескиммианин и скиммианин проявляют цитотоксическую активность против клеточной линии лимфомы легких [3, 4]. Диктамнин показал значительную активность против агрегации тромбоцитов и сосудисто-расслабляющее действие [5]. Все это свидетельствует о перспективности изучения видов растений рода *Dictamnus*.

Цель настоящей работы – исследование состава хлороформной фракции этанольного экстракта растения *Dictamnus angustifolius*, произрастающего в Ташкентской области Республики Узбекистан.

Dictamnus angustifolius G. Don ex Sweet (Ясенец узколистный), многолетнее травянистое растение высотой 50–100 см, распространен в Республиках Средней Азии (северо-вост. Памиро-Алай, Тянь-Шань, Джунгарской Алатау, Тарбагатай), за пределами Средней Азии в Алтае и в Китае [6].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Материалы и методы

Корни растения *D. angustifolus* собраны в 2015 г. в окрестности пос. Пском Ташкентской области Республики Узбекистан в период отмирания. Для исследования алкалоидов корней сухие корни растения (235 г) измельчали и проводили экстракцию этанолом (8 этанольных сливов). Спирт отогнали и сухой экстракт (23.02 г) обрабатывали последовательно петролейным эфиром, хлороформом, этилацетатом и спиртом. Остаток растворяли в воде. Хлороформную фракцию (2.1 г) хроматографировали на колонке с силикагелем (1 : 30). Элюировали гексан-хлороформом 1 : 7; 1 : 15, хлороформом и хлороформ-метанолом 100 : 1; 50 : 1; 25 : 1. Выделили скиммианин (1.26 г), γ -фагарин (0.08 г), основание **1** (0.05 г), хапламин (0.24 г) и смесь соединений (0.19 г).

ИК-спектры образцов записывали с помощью Фурье-спектрометра System 2000 (Perkin-Elmer, США) в таблетках с KBr. Спектры ^1H ЯМР регистрировали с использованием спектрометра Unity 400 plus (Varian, США) с рабочей частотой 400 МГц в растворе CDCl_3 . В качестве внутреннего стандарта в спектрах ^1H ЯМР использовали тетраметилсилан (ТМС, 0 м. д.), а в спектрах ^{13}C ЯМР – химический сдвиг растворителя (CDCl_3 , 77.16 м. д. относительно ТМС).

Разделение суммы и очистку алкалоидов проводили на колонках, заполненных силикагелем Л 100/160 мкм и КСК 70–100 мкм. Для тонкослойной хроматографии (ТСХ) применяли силика-

гель марки LS 5/40 (Чехия), содержащий 13 % гипса. Пластины рассматривали в УФ-свете, затем опрыскивали реактивом Драгендорфа.

Известные вещества идентифицировали непосредственным сравнением на ТСХ и по температуре плавления проб, смешанных с контрольными образцами, выделенными из растений вида *Haplophyllum perforatum* [7].

Основание **1** с т. пл. 183–184 °С названо нами **ангуцином**, растворяется в хлороформе, спирте, метаноле, в разбавленных кислотах, хуже – в ацетоне, этилацетате, не растворяется в гексане, бензоле и в воде.

Рентгеноструктурный анализ

Параметры элементарной ячейки кристалла **1** определены и уточнены методом рентгеноструктурного анализа (РСА) с помощью дифрактометра CCD Xcalibur Ruby (Oxford Diffraction, Великобритания) с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения ($T = 288 \text{ K}$) [8]. Кристаллы моноклинные, пространственная группа $P2_1/c$, $Z = 4$. Трехмерный набор отражений для кристалла получен на этом дифрактометре. Поправка на поглощение вводилась по программе SADABS [9]. В табл. 1 приведены основные параметры рентгеноструктурных экспериментов и расчетов уточнения структуры **1**.

Структура **1** расшифрована прямыми методами по программам SHELXS-97 [10] и уточнена по программе SHELXL-2014/6 [11]. Положения атомов водорода установлены геометрически и уточнены с фиксированными параметрами изотропного теплового смещения $U_{\text{iso}} = nU_{\text{eq}}$, где

ТАБЛИЦА 1

Основные кристаллографические параметры и характеристики кристалла ангуцина **1** рентгеноструктурного эксперимента

Параметр	Величина	Параметр	Величина
Молекулярная формула	$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_6\text{S}$	ρ , г/см ³	1.433
M_r , г/моль	399.42	Размеры кристаллов (мм)	0.8 × 0.2 × 0.5
Пространственная группа	$P2_1/c$	Область сканирования θ , град	3.4–76.1
Z	4	μ_{exp} , см ⁻¹	1.896
a , Å	11.5811(3)	Число отражений общее	3816
b , Å	23.0434(7)	Число отражений с $I > 2s(I)$	2913
c , Å	7.0105(2)	R_1 ($I > 2\sigma(I)$) и общее	0.042 (0.059)
α , град	90	wR_2	0.114 (0.127)
β , град	98.303(3)	GOOF	0.997
γ , град	90	Разностные пики ЭП ^a , eÅ ⁻³	0.24 и -0.25
V , Å ³	1851.25(9)	CCDC	1982366 ^b

^a Электронная плотность.

^b Номер файла в Кембриджском центре кристаллоструктурных данных (CCDC).

n равно 1.5 (для метильных групп) и 1.2 (для остальных), а U_{eq} – эквивалентный изотропный параметр теплового смещения соответствующих атомов углерода. Материалы РСА в виде CIF файла депонированы в Кембриджском центре кристаллоструктурных данных (CCDC).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ангуцин **1**, мелкие желтоватые кристаллы, после очистки на колонке с силикагелем смесью ацетон – гексан (8 : 1) и двукратной перекристаллизации из ацетон-гексана имеет т. пл. 183–184 °С. В УФ-свете флуоресцирует, с реактивом Драгендорфа дает оранжевое пятно, R_f 0.79 (ТСХ, силикагель, система: толуол – этилацетат – уксусная кислота 5 : 4 : 1).

ИК-спектр **1** (KBr, ν , cm^{-1}): 3170, 2994, 2941, 2862, 1928, 1719, 1587, 1551, 1511, 1481, 1450, 1395, 1366, 1312, 1300, 1254, 1230, 1179, 1254, 1100, 1072, 1020, 975, 840, 816, 786, 761, 7726, 664, 618, 587, 554, 465, 418. В спектре присутствуют полосы поглощения, характерные для фуранохинолиновых алкалоидов [12, 13].

^1H ЯМР-спектр **1** (δ_{H} , м. д.): 7.86 (д., 1H, $J = 9.3$ Гц, H-5), 7.23 (1H, д., $J = 9.3$ Гц, H-6), 7.52 (1H, д., $J = 2.78$ Гц, H-2), 6.96 (1H, д., $J = 2.78$ Гц, H-3), 4.33 (3H, с., 4-OCH₃), 3.91 (3H, с., 8-OCH₃), 7.74 (каждый 1H, д., $J = 8.39$ Гц, H-10, H-11), 7.23 (каждый 1H, д., $J = 8.39$ Гц, H-13, H-14) и 2.34 (3H, с., Ar-CH₃).

Анализ данных ^{13}C ЯМР-, DEPT-спектров соединения **1** показал присутствие сигналов 20 углеродных атомов. Значения химических сдвигов углеродных атомов фуранопиридинового фрагмента молекул близки к таковым

γ -фагарина и других фуранохинолиновых алкалоидов [14, 15].

^{13}C ЯМР-спектр **1** (δ_{C} , м. д.): 144.06 (C-2), 163.87 (C-2a), 104.82 (C-3), 117.92 (C-3a), 157.17 (C-4), 103.81 (C-4a), 118.79 (C-5), 119.65 (C-6), 141.71 (C-7), 145.50 (C-8), 147.03 (C-8a), 141.19 (C-9), 128.56 (C-10), 128.56 (C-11), 133.14 (C-12), 129.82 (C-13), 129.82 (C-14), 62.34 (4-OCH₃), 59.25 (8-OCH₃) и 21.87 (Ar-CH₃).

На основании вышеприведенных спектральных данных соединение **1** относится к 4,8-диметоксифуранохинолиновым алкалоидам, имеющим в 7-м положении OAr-группировку.

Для достоверного установления строения алкалоида проведен РСА. На рис. 1 приведено пространственное строение ангуцина. Видно, что остов молекулы **1** содержит фуранохинолиновое псевдоароматическое трициклическое ядро, в котором остов с оксизаменителями имеет плоское строение в пределах ± 0.023 Å. В молекуле **1**, в отличие от хаплопина [16], в положении C7 имеется дополнительно фрагмент парасульфотолуола, где фенильное кольцо также плоское с точностью ± 0.013 Å. Анализ длин валентных связей парасульфотолуольного участка в сравнении с общепринятыми [17] показывает, что связи S1=O5 и S1=O6 являются двойными и имеют значения 1.422(2) и 1.423(2) Å соответственно. Однако связи S1–O4 и S1–C9 принимают значения 1.603(2) и 1.752(2) Å соответственно, следовательно, они являются одинарными. Остальные длины валентных связей в фуранохинолиновом ядре молекулы в рамках обычные [17].

Анализ кристаллической структуры **1** показывает наличие стэкинг π - π -взаимодействия, в которое вовлекаются исключительно плоские ароматические соединения за счет делокализации

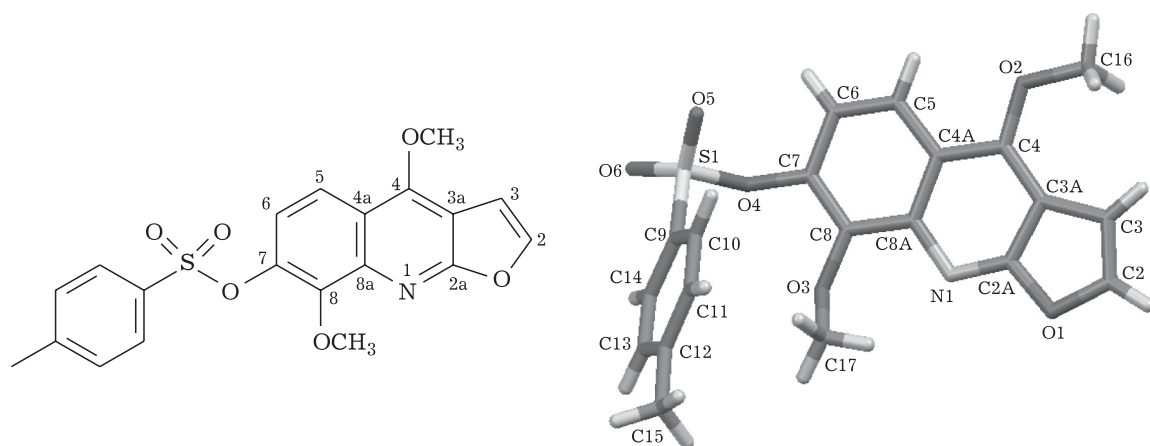


Рис. 1. Пространственное строение ангуцина **1**.

ванных π -электронов. Это взаимодействие, несколько более сильное, чем другие нековалентные взаимодействия, играет важную роль, в частности, оказывает значительное влияние на формирование кристаллической структуры ароматических соединений. Стэкинг π - π -взаимодействия осуществляются между хинолиновыми ядрами молекул, преобразованными элементом симметрии $(x, 1/2 - y, -1/2 + z)$, о чем свидетельствуют межмолекулярные расстояния: C6...C5 – 3.382 Å, C8a...C4 – 3.378 Å, C2a...C3 – 3.377 Å. Эти взаимодействия в кристалле формируют “стопку”, направленную вдоль кристаллографической оси c .

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучен состав хлороформной фракции этанольного экстракта растения *Dictamnus angustifolius*, произрастающего в Ташкентской области Республики Узбекистан. Выделены алкалоиды скиммианин, γ -фагарин, хапламин и ангуцин. Таким образом, ангуцин является О-тозилатхаплопином и впервые выделен из растения.

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов № ВА-ФА-Ф6-010 АН РУз и ФА-Ф-7-005.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Gao X., Zhao P.-H., Hu J.-F. Chemical constituents of plants from the genus *Dictamnus* // Chemistry and Biodiversity. 2011. Vol. 8, No. 7. P. 1234–1244.
- Chang J., Xuan L.-J., Xu Y.-M., Zhang J.-S. Cytotoxic terpenoid and immunosuppressive phenolic glycosides from the root bark of *Dictamnus dasycarpus* // Planta Med. 2002. Vol. 68, No. 5. P. 425–429.
- Wu T.-S., Shi L.-S., Wang J.-J., Iou S.-C., Chang H.-C., Chen Y.-P., Kuo Y.-H., Chang Y.-L., Tenge C.-M. Cytotoxic and antiplatelet aggregation principles of *Ruta graveolens* // J. Chin. Chem. Soc. 2003. Vol. 50. P. 171–178.
- Adamska-Szewczyk A., Glowinski K., Baj T. Furocholine alkaloids in plants from *Rutaceae* family – A review // Curr. Issues Pharm. Med. Sci. 2016. Vol. 29, No. 1. P. 33–38.
- Chen I.-S., Lin Y.-C., Tsai I.-L., Teng C.-M., Ko F.-N., Ishikawa T., Ishij H. Coumarins and anti-platelet aggregation constituents from *Zanthoxylum schinifolium* // Phytochemistry. 1995. Vol. 39, No. 5. P. 1091–1097.
- Флора Таджикиской ССР: Том VI / АН Тадж. ССР, Ботаник-т. Гл. ред. Ю. А. Овчинников. JL: Наука, 1981. С. 416.
- Shakirov R., Telezhenetskaya M. V., Bessonova I. A., Aripova S. F., Israilov I. A., Sultankhodzhaev M. N., Vinogradova V. I., Akhmedzhanova V. I., Tulyaganov T. S., Salimov B. T., Tel'nov V. A. Alkaloids. Plants, structures, properties // Chem. Nat. Compd. 1996. Vol. 32, No. 5. P. 737–858.
- Crys Alis PRO. Oxford Diffraction Ltd, Yarnton, England, 2009.
- Sheldrick G. M. SADABS, Program for Empirical Absorption Correction of Area Detector Data; University of Goettingen, Goettingen, 1996.
- Sheldrick G. M. A short history of *SHELX* // Acta Crystallogr. 2008. Vol. A64. P. 112–122.
- Sheldrick G. M. Crystal structure refinement with *SHELXL* // Acta Crystallogr. 2015. Vol. C71. P. 3–8.
- Briggs L. H., Colebrook L. D. Infrared absorption of the furano-group in some polycyclic aromatic compounds // J. Chem. Soc. 1960. Vol. 6. P. 2458–2460.
- Kristallovich E. L., Yagudaev M. R., Bessonova I. A., Yunusov S. Yu. Integral intensities of the absorption bands of the skeletal vibrations of the heteroaromatic ring in the IR spectra of the furanoquinoline alkaloids // Chem. Nat. Compd. 1976. Vol. 12, No. 2. P. 198–201.
- Yagudaev M. R., Bessonova I. A. NMR investigation of alkaloids // Chem. Nat. Compd., 1989. Vol. 25, No. 1. P. 20–24.
- Kodirova D. R., Rasulova Kh. A., Turgunov K. K., Tashkhodzhaev B. T., Bobakulov Kh. M., Abdullaev N. D. Gerphytine, a new furanoquinoline alkaloid from *Haplophyllum griffithianum* // Chem. Nat. Compd. 2011. Vol. 47, No. 5. P. 773–776.
- Azimova S. S., Yunusov M. S. (Eds.) Natural Compounds: Alkaloids. Plant Sources, Structure and Properties. Springer, Science & Business Media: New York, NY, USA, 2013. P. 597.
- Allen F. H., Kennard O., Watson D. G., Brammer L., Orpen A. G., Taylor R. Tables of bond lengths determined by X-ray and neutron diffraction. Part 1. Bond lengths in organic compounds // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. 1987. P. S1–S19.