

54
А-90

СМН

ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
им. В.И. ЛЕНИНА

ФАН ХОАНГ НГОК

ИССЛЕДОВАНИЕ АЛКАЛОИДОВ
Antrodendron argenteum O. Ktze.
(СТРОЕНИЕ АРГЕНТИНА И АРГЕНТАМИНА)
(072 - органическая химия)

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный консультант
член-корреспондент АН СССР А.С. САДЫКОВ

Научные руководители:
канд.хим. наук Х.А. АСЛАНОВ,
канд. хим. наук Ю.К. КУШМУРАДОВ

ТАШКЕНТ 1968 г

13

547

A90

Работа выполнена на химическом факультете
Ташкентского Государственного университета
им. В.И. Ленина

Официальные оппоненты:

1. Доктор химических наук П.Х. Елдашев
2. Кандидат химических наук И.Н. Земанина

Ведущее предприятие: Средне-Азиатский научно-исследова-
тельский институт нефтеперерабатывающей промышленности
(САННИИП)

Автореферат составлен "25" ноября 1968 г.

Ваша диссертация состоит "26" декабря 1968 г
на заседании Совета по присуждению ученых степеней по
химическим наукам Ташкентского Государственного
университета им. В.И. Ленина

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке
ТашГУ.

Ваши отзывы и замечания просим прислать по адресу:
г. Ташкент -95, БФВ -городок, химфак ТашГУ.

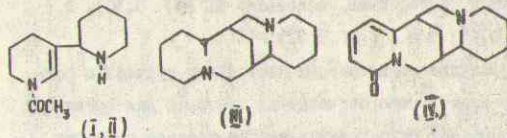
Ученый секретарь *В.В.Сур* (проф. ОТРОЩЕНКО О.С.)

Центральная научная
БИБЛИОТЕКА
Академии наук Киргизской ССР

-4-

Род *Ammodendron*, относящийся к семейству бобо-
вых, представлен в СССР 6 видами, произрастающими в
пустынных и полупустынных зонах Средней Азии и Казах-
стана. Корни многих видов *Ammodendron* содержат
значительное количество красителей. Все растения этого
рода являются алкалоидоносными. Однако, подробно изуче-
но на содержание алкалоидов только *A. Conollyi* Вге.

Из листьев этого растения Ореховым и его сотрудни-
ками выделены алкалоиды: аммодендрин (I), изоаммоден-
дрин (II), пахикарпин (III), анагириин (IV) и алкалоид с
неустановленным строением - консоллин.



Интересно отметить, что в данном растении совме-
стно встречаются алкалоиды группы 2,3'-дипиридина (I,II)
и алкалоиды группы спартеина (III,IV); причем их относи-
тельное количество сильно колеблется в зависимости от
вегетационного периода. Это говорит о том, что в расте-
нии происходит переход одного типа алкалоидов в другой.

Следовательно, растения рода *Ammodendron* могут
служить интересным объектом исследования как самих ал-
калоидов, так и их взаимных переходов.

В данной работе проведено исследование качественного
и количественного состава алкалоидов всех видов

Ammodendron, произрастающих в Средней Азии (таблица №1). Один из них *A. argenteum* подвергнут глубокому химическому изучению.

В результате химического исследования алкалоидов в отдельных органах надземной части *A. argenteum* в различные периоды вегетации были выделены в общей сложности 10 алкалоидов: пахикарпин, *l*-дуланин; аммодекдрин, цитизин, *N*-метилцитизин и новые алкалоиды: аргентин, аргентамин, основание №1 (*Rf* 0,30), №2 (*Rf* 0,47) и №3 (*Rf* 0,72)

В результате некоторых химических реакций и особенно тщательного изучения их спектров для аргентина и аргентамина было установлено химическое строение.

Выделенные нами основания относятся к хемиландиновым алкалоидам. В литературном обзоре излагаются данные о применении спектроскопии (УФ-, ИКС, ЯМР) и масс-спектрографии в изучении строения алкалоидов этого ряда.

АЛКАЛОИДЫ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ *Ammodendron argenteum*
Ammodendron argenteum (Pall) O. Ktze (синоним *A. Sieberii* Fisch, *Sophora argentea* Pall, *Sophora bifolia* Pall) - песчаная акация серебристая представляет собой кустарник, произрастающий на солонцеватых равнинах Казахстана и северной части Средней Азии.

Исследованный нами материал был собран около станции ИЛИ, Алма-Атинской области КазССР в различные пери-

Таблица № 1

№ п/п	Вид	Растение	Вегетация	Время сбора	Места сбора	Содержание в %	
						Дюльча	Серебри; Семена ; Стручки
1 <i>A. Comollii</i> Vde							
		Равнинный	Повышенный	1933х	Пустыня Каракумы	1,8	
				1935х	"	0,81	
				1936х	"	0,56	
				1936х	"	0,83	
	Неполное созревание плодов			В. VI, 1962	Сыр-Дарья	1,35	0,14
	"			21. VI, 1965	Чималы	2,38	0,34
	Полное созревание плодов			5. VII, 1964	Тамды	2,14	0,26
	"			12. V, 1967	Станция Или	0,65	
	Бутонизация			25. V, 1966	"	0,80	0,15
	Цветение			26. VI, 1965	"	1,10	0,30
	Неполное созревание плодов			28. VII, 1967	"	0,60	
2 <i>A. argenteum</i> O. Ktze							
	Неполное созревание плодов			12. VI, 1965	Жебел	2,24	0,42
	"			19. VI, 1965	Ст. Мардукбаш	1,22	0,85
	Полное созревание плодов			22. VI, 1965	Оз-Тедли-Куль	3,0	0,86
	Плодообразование			8. VII, 1965	Окр. Красноводск	1,80	0,50
3 <i>A. Karstii</i> F.							
	Неполное созревание плодов			12. VI, 1965	Жебел	2,54	3,80
4 <i>A. Zekmani</i> Vde.							
	Неполное созревание плодов			19. VI, 1965	Ст. Мардукбаш	1,22	0,85
5. <i>A. Longicaesum</i>							
	Неполное созревание плодов			22. VI, 1965	Оз-Тедли-Куль	3,0	0,86
6 <i>A. Eschwaldi</i> Ledeb							
	Плодообразование			8. VII, 1965	Окр. Красноводск	1,80	0,50

По данным А. П. Сорокова

оды вегетации в течение 1965-67 гг.

Для выделения суммы алкалоидов из отдельных органов надземной части *A. argenteum* сырье экстрагировали различными растворителями (хлороформ, метанол и 1%-ный раствор серной кислоты).

В результате использования классических методов, а также бумажной и адсорбционной хроматографии из суммы алкалоидов *A. argenteum* были выделены 10 алкалоидов (таблица № 2). Выделенные известные алкалоиды были идентифицированы физико-химическими константами, сравнением спектров, получением характерных производных, а также непосредственным сравнением.

В результате изучения отдельных органов растения *A. argenteum* в разные периоды развития показано, что в зависимости от вегетационного периода меняется как качественный так и количественный состав суммы алкалоидов в данном растении. Полученные нами данные приведены в таблице № 3. Из этой таблицы также видно, что распределение алкалоидов в отдельных органах надземной части неравномерно. Максимальное количество суммы алкалоидов накапливается в семенах, наиболее бедны алкалоидами - веточки.

Сумма алкалоидов в листьях меняется и достигает максимального количества в период неполного созревания плодов.

Цитизин, N-метилцитизин присутствуют только в определенных органах растения и количество их сильно варьирует, в то же время пахикарпин, ε-дулакин и основа-

Таблица № 2

АЛКАЛОИДЫ *Ammodendron argenteum* O. Ktze

№ п/п	Алкалоид	Элементарный состав	R _f	T. max		Константы производных (х.к. в со)	
				С ^o	[α] _D ²⁰	хлор-пикрат	мох-гидрат
1.	Аммоделантин	C ₁₂ H ₂₀ N ₂ O	0,80	58-60	0	207	220
2.	Пахикарпин	C ₁₅ H ₂₆ N ₂	0,56		+17	200	235
3.	ε-Дулакин	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O	0,58	44	-80	180	190
4.	Цитизин	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O	0,24	155	-120	290	298
5.	N-Метилцитизин	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O	0,26	135	-221	230	280
6.	Археин	C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₃	0,28	256	-318		
7.	Археотамин	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₂	0,23	203	-142,7	230	298
8.	Основоэлемент I	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₂	0,30				248
9.	Основоэлемент 2	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₂	0,47				236
10.	Основоэлемент 3	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O	0,72	57	-123	185	188

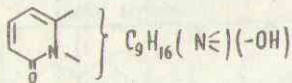
НОВЫЕ АЛКАЛОИДЫ *Amodendron argenteum* O. Ktze.

ОСНОВАНИЕ № 1 R_f 0,30, выделенное в виде хлоргидрата $C_{14}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$ с т.пл. 248° (из спирта-ацетона) $[\alpha]_D^{20} -159,1^\circ$ (в воде).

Кривая поглощения основания в УФ-спектре имеет два максимума (λ_{max} 234,309 $m\mu$), характерные для α -пиридинового ядра.

В ИК-спектре хлоргидрата основания обнаруживаются полосы поглощения, обусловленные наличием α -пиридинового фрагмента (3050-3010, 1640, 1560-1540, 805 cm^{-1}), солей третичного амина (2650-2550 cm^{-1}) и гидроксильной группы (3480 cm^{-1}).

Таким образом, совокупность этих данных позволяет предложить структурные фрагменты для основантя № 1

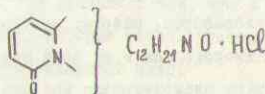


ОСНОВАНИЕ № 2 R_f 0,47, выделенное в виде хлоргидрата $C_{17}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$ с т.пл. $235-236^\circ$ (из спирта-ацетона) $[\alpha]_D^{20} -178^\circ$ (в спирте)

В УФ-спектре хлоргидрата основания имеются два максимума (λ_{max} 234, 309 $m\mu$), обусловленные поглощением α -пиридинового фрагмента.

В ИК-спектре хлоргидрата основания имеются "аммониевая полоса" (2470-2300 cm^{-1}), α -пиридиновая (1660-1640, 1570-1550 и 805 cm^{-1}).

Таким образом, из данных УФ-, ИК-спектров и эмпирического состава можно написать для хлоргидрата основания № 2 развернутую формулу:



ОСНОВАНИЕ № 3 $C_9H_{19}N_2O$, R_f 0,72 (на тонкослойной хроматограмме, система бензол-эфир-метанол в соотношении 10:5:2), кристаллизуется из петролейного эфира в виде бесцветных кубических пластинок с т.пл. $56-57^\circ$ и является оптически активным веществом $c[\alpha]_D^{20} -123^\circ$ (в спирте)

Основания хорошо растворимо в воде и в органических растворителях и дает ряд кристаллизующихся солей: пикрат с т.пл. $184-185^\circ$ (из спирта), перхлорат - 190° (из спирта) и хлоргидрат - 188° (из ацетона).

В ИК-спектре основания № 3 обнаруживаются полосы, обусловленные вторичным амином (3300 cm^{-1}) и карбонильной группы (1700 cm^{-1}).

Из-за малого количества основания, дальнейшее исследование не проводилось.

АРГЕНТИН

Алкалоид кристаллизуется из ацетона в виде бесцветных кубических кристаллов с т.пл. $255-256^\circ$, R_f 0,23 (система изобутанол-вода-соляная кислота в соотноше-

нии 100:27:15)

Аргентин является ненасыщенным, левовращающим веществом с $[\alpha]_D^{20} -318^{\circ}$ (в спирте). Он не растворяется в петролейном эфире, эфире; плохо в бензоле, ацетоне, воде; хорошо растворим в хлороформе, спирте; экстрагируется из кислого раствора хлороформом и не дает солей.

На основании данных элементарного анализа для аргентина установлен состав $C_{23}H_{26}N_4O_3$. Все атомы азота и кислорода в нем находятся в форме лактамных групп.

В УФ-спектре аргентина имеются два максимума с почти одинаковой интенсивностью при λ_{max} 232 и 308 $m\mu$ ($\log \epsilon_{max}$ 4,19 и 4,16 соответственно), характерные для хинолизидиновых алкалоидов, содержащих в своей молекуле α -пиперидиновое кольцо.

В ИК-спектре аргентина имеются следующие полосы:

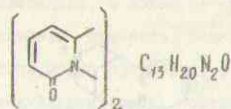
- 3060 - 2980 cm^{-1} - валентные колебания ароматических С-Н - связей
- 2940 - 2860 cm^{-1} - асимметричные и симметричные валентные колебания алифатических С-Н - связей
- 1665 - 1645 cm^{-1} - полоса амида -I ($>N-CO$), сопряженная с двойными связями.
- 1580 - 1555 cm^{-1} - валентные колебания С=C в пиперидиновом кольце.

В области внеплоскостных колебаний С-Н - связей имеется полоса 808 - 705 cm^{-1} , соответствующая трем смежным атомам водорода α -пиперидинового кольца.

При каталитическом гидрировании над никелевым ката-

лизатором аргентин поглощает 4 моля водорода и образует насыщенное соединение - октагидроаргентин $C_{23}H_{34}N_4O_3$ с т.пл. 195-196 $^{\circ}$ (из ацетона), R_f 0,61, $[\alpha]_D^{20} -149^{\circ}$ (в спирте). Это говорит о том, что в молекуле алкалоида имеются четыре двойные связи, поэтому возможно присутствие двух α -пиперидиновых ядер.

Таким образом, совокупность этих данных позволяет предположить следующие структурные фрагменты для молекулы аргентина:



В ИК-спектре октагидроаргентина отсутствуют полосы, характерные для валентных колебаний ароматических С-Н - связей и сопряженных С=C - связей. В области внеплоскостных колебаний С-Н - связей также отсутствует полоса, характерная для трех смежных атомов водорода в ароматическом ядре.

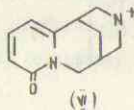
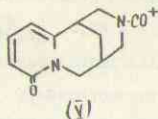
Полосы, обусловленные поглощением лактамных групп смещаются в область более низких частот (1645-1615 cm^{-1}), что также указывает на присутствие α -пиперидинового кольца в октагидроаргентине.

Масс-спектр аргентина в области пиков с массовым числом до 190 похож в основных деталях на масс-спектр пипти-

зина. Кроме этих линий, имеется пик молекулярного иона с m/e 406 (M^+) и осколки с m/e 217 ($M-189$), 189 ($M-217$).

В масс-спектре октагидроаргентина, соответственно, имеется пик молекулярного иона с m/e 414 (M^+) и пики осколков с m/e 221 ($M-193$), 193 ($M-221$).

Из эмпирической формулы аргентина и масс-спектроскопических данных видно, что фрагменты с m/e 217 соответствуют (У), а фрагмент с m/e 189 - (VI)



Фрагменты с m/e 221 и 193, полученные при масс-спектроскопических исследованиях октагидроаргентина отличаются от приведенных выше фрагментов аргентина отсутствием двойных связей.

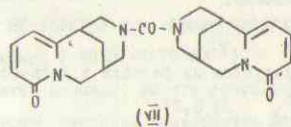
Изучением протонного спектра аргентина показано, что в его молекуле не содержатся $N-CH_3$, $O-CH_3$ или $C-CH_3$ группы.

Путем интегрирования протонного спектра аргентина показано наличие 26 протонов, в том числе в области слабых полей 6 ароматических, а в области более высоких полей 20 алифатических протонов.

При рассмотрении сигналов, находящихся в области слабого поля видно, что сигналы при 7,1 м.д. (квартет); при 6,3 и 5,8 м.д. (расщепленные дублеты) относятся к β -, γ - и α -протонам α -пиридинового кольца, соответственно.

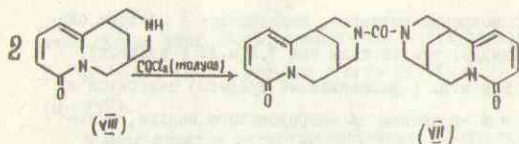
Тот факт, что в области сильных полей нет дополнительных сигналов, а также значение молекулярного иона и направление распада аргентина указывает на эквивалентность двух α -пиридиновых колец в молекуле аргентина.

Следовательно, в молекуле аргентина должно быть два цитизиновых фрагмента. Исходя из полученных данных, для аргентина можно предложить строение (VII), соответствующее молекулярному весу, составу, физико-химическим свойствам, а также ЯМР-спектру и масс-спектроскопической фрагментации:



Правильность предложенного строения (VII) подтверждена тем, что при омылении аргентина 30 %-ным раствором едкого натра при 140-150° в течение 15 часов, получено два моля цитизина.

Строение аргентина окончательно установлено синтезом его из цитизина по схеме:



Реакция между цитизином и фосгеном протекает гладко с образованием ди(7,9-диметиленхинолизион)карбамида с выходом 60,8 %.

Полученный ди(7,9-диметиленхинолизион)карбамид имеет т.пл. 255° (из ацетона), $n_D^{20} 1,28$, $[\alpha]_D^{20} -317,7^{\circ}$ (в спирте). Он не отличается по физико-химическим константам от аргентина и не дает депрессии температуры плавления в пробе смешения с ним. УФ-, ИК- и ЯМР-спектры его полностью совпадают со спектрами аргентина.

Таким образом, аргентин имеет структуру ди(7,9-диметиленхинолизион)карбамида.

АРГЕНТАМИН

Алкалоид кристаллизуется из бензола в кубических кристаллах с т.пл. 203° , $n_D^{20} 1,23$.

Аргентамин является ненасыщенным, левовращающим веществом с $[\alpha]_D^{20} -142,3^{\circ}$ (в спирте). Он не растворяется в петролейном эфире, эфире; плохо - в бензоле, ацетоне; хорошо растворим в хлороформе, спирте и дает ряд кристаллизующихся монокислотных солей: перхлорат с т.пл. $245-246^{\circ}$ (из метанола), $[\alpha]_D^{20} -101,6^{\circ}$ (в воде); хлоргидрат с т.пл. 298° (из спирта-ацетона); пикрат с т.пл.

230° (из спирта).

На основании данных элементарного анализа самого алкалоида, а также его солей для аргентина установлен состав $C_{15}H_{20}N_2O_2$ с молекулярным весом 260 (масс-спектрометрически).

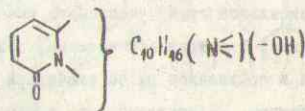
Кривая поглощения аргентина в УФ-области спектра показывает два максимума ($\lambda_{max} 232,308 \mu$ с $\log \epsilon_{max} 4,31$, $4,41$ соответственно), характерные для α -пиридинового фрагмента.

В ИК-спектре его имеются полосы 3260 см^{-1} (широкая) и 1045 см^{-1} , относящиеся к валентным колебаниям O-H и C-O-связей, соответственно, что указывает на наличие гидроксильной группы, связанной водородной связью.

Присутствие α -пиридинового фрагмента в аргентамине также подтверждается поглощением в области 3040 , 1640 , $1560-1540$ и 802 см^{-1} .

В ИК-спектре его хорошо проявляется полоса транс-хинолизида ($2810-2675 \text{ см}^{-1}$).

Таким образом, из его состава и данных УФ- и ИК-спектров можно написать развернутую формулу для аргентина:



При каталитическом гидрировании над никелевым катализатором аргентамин поглощает два моля водорода с образованием тетрагидроаргентамина (X) - $C_{15}H_{24}N_2O_2$ с молекулярным весом 264 (масс-спектрометрически). Тетрагидроаргентамин представляет собой бесцветные кубические кристаллы с т. пл. 210° (с разлож.) (из ацетона),

$$d_f 0,42, \quad [d]_D^{20} -37^{\circ} \text{ (в спирте)}$$

В ИК-спектре его отсутствуют характерные полосы для α -пиридинового фрагмента, а полоса, обусловленная поглощением лактамной группы смещается в область более низких частот, что указывает на присутствие α -пиперидинового ядра в гидропродукте аргентамина.

Путем восстановления аргентамина в растворе 2 н. соляной кислоты с окисью платины было получено основание $C_{15}H_{26}N_2O$ с т.пл. 147° (из петролейного эфира), $d_f 0,38$ $[d]_D^{20} +45^{\circ}$ (в спирте). Масс-спектрометрически найден молекулярный вес 250 для дезокситетрагидроаргентамина (XI).

В ИК-спектре последнего отсутствуют полосы поглощения характерные для двойных связей и лактамных групп, вместо чего появляется интенсивная полоса транс-хинолизида ($2835-2690 \text{ см}^{-1}$), что указывает на восстановление

α -пиридинового фрагмента в пиперидиновый, а полоса поглощения гидроксильной группы несколько смещена (3380 см^{-1})

Изучением масс-спектров аргентамина, дезокситетрагидроаргентамина и сравнением их со спектрами анагирина и гидроксиспартеинов, установлено, что в основе аргентамина лежит гетероциклический скелет спартеина, где гидрок-

сильная группа находится в кольце D в положении I3.

Путем дегидротации OH-группы дезокситетрагидроаргентамина с последующим каталитическим гидрированием был получен α -изоспартеин, что также подтверждает гетероциклический скелет аргентамина.

Из эмпирического состава, а также данных УФ- и масс-спектров показано, что аргентамин является диастереоизомером баптифолина.

ИК-спектр аргентамина отличается от последнего присутствием полосы транс-хинолизида, с другой стороны, дезокситетрагидроаргентамин оказывается идентичным 4-гидрокси- α -изоспартеину (XI), что указывает на транс-сочленение колец C/D в структуре аргентамина и положение гидроксильной группы у C13.

Из этих данных можно предположить для аргентамина строение (-)-I3-гидрокситермопсина (IX).

Таким образом, аргентамин и баптифолин является эписмерами у C11.

Аргентамин является первым гидроксильным производным термопсина, найденным в природе.



Центральная научная
БИБЛИОТЕКА
Академии наук Киргизской ССР

ВЫВОДЫ

1. Проведено количественное определение алкалоидов во всех видах *Ammodendron*, произрастающих в Средней Азии. Установлено, что все они являются богатыми алкалоидносами, листья растения содержат от 1% до 3% алкалоидов.

Впервые проведено изучение алкалоидов в различные периоды вегетации и в различных органах *Ammodendron argenteum* O. Ktze.

2. Установлено, что количественный и качественный состав сумми алкалоидов значительно меняется в зависимости от периода развития растения.

3. Наряду с ранее известными - пахикарпином, ϵ -лупанином, цитизином, N-метилцитизином, аммодендрином, выделено и охарактеризовано пять новых оснований: аргентин, аргентамин, основания № 1, № 2 и № 3.

4. На основании изучения спектральных данных и химических превращений установлено, что аргентамин является гидроксилсодержащим производным алкалоида термопсина, а именно (-)-13-гидрокситермопсином.

5. Для аргентина, исходя из различных видов спектроскопии (УФ- ИКС, ЯМР и масс-спектроскопия) и из того, что при омылении его получается 2 моля цитизина предложено строение ди(7,9-диметиленихинолизидон)карбамида.

Такое строение аргентина подтверждено синтезом.

Основное содержание диссертации изложено в следующих статьях:

1. Д.К. Кушмурадов, Фам Хоанг Нгок, А.С. Садиков, Х.А. Асламов - Труды ТашГУ, том III, вып.341,95 (1968)
2. Фам Хоанг Нгок, Д.К. Кушмурадов, Х.А. Асламов, А.С. Садиков - Труды ТашГУ, том III, вып. 341,99 (1968)
3. Фам Хоанг Нгок

Тезисы докладов на I Индо-Советском симпозиуме по химии природных соединений, Ташкент 1968 г.

Результаты работы доложены на отчетной аспирантской конференции, 1968 г. и на I-ом Индо-Советском симпозиуме по химии природных соединений, Ташкент 1968 г.

Р 15889 ОИИ РВИ ИСУ УЗССР
№ 1622 ТИР.200, 21/II.68 г.
Ташкент, Душантарское шоссе, 42.