



УДК 547.972.2.051.06

ГЛАБРИЗОФЛАВОН – НОВЫЙ ИЗОФЛАВОН ИЗ *Glycyrrhiza glabra* L.

© 2000 г. М. П. Юлдашев[#], Э. Х. Батиров, А. Д. Вдовин, Н. Д. Абдуллаев

Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз,
700170, Ташкент, просп. Х. Абдуллаева, 77

Поступила в редакцию 11.04.2000 г. Принята к печати 23.06.2000 г.

Из надземной части *Glycyrrhiza glabra* L. выделены 7-*O*-метилглабринин, 6-*C*-пренилпиноцембрин, глабринин, пиноцембрин, галангин и новый изофлавоноид, глабризофлавоноид – (*E*)-5,7,4'-тригидрокси-6-(3-гидроксиметил-2-бутенил)изофлавоноид, строение которого установлено на основании химических превращений и спектральных данных.

Ключевые слова: *Glycyrrhiza glabra*; 7-*O*-метилглабринин; 6-*C*-пренилпиноцембрин; глабринин; пиноцембрин; галангин; (*E*)-5,7,4'-тригидрокси-6-(3-гидроксиметил-2-бутенил)изофлавоноид.

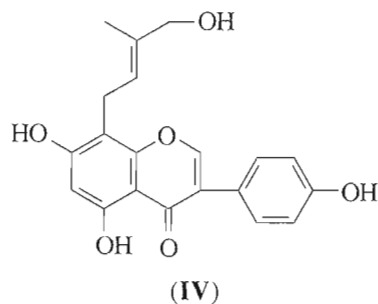
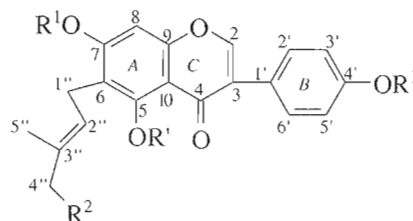
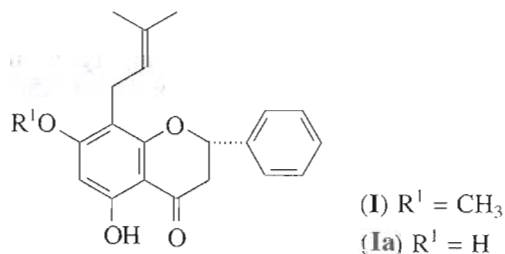
ВВЕДЕНИЕ

Солодка голая – *Glycyrrhiza glabra* L. (сем. Fabaceae) представляет собой многолетнее травянистое растение, развивающее мощную корневую систему. Произрастает в поймах и долинах рек, по берегам арыков, на насыпях, залежах, солончаках, на песках, бахчах и хлопковых полях в качестве сорняка от равнинной степи до среднего пояса гор почти по всей Средней Азии [1, 2]. Солодку используют более чем в 20 отраслях промышленности и сельского хозяйства. Препараты из корней солодки издавна применяют в официальной и народной медицине как легкое слабительное, отхаркивающее, мочегонное средство [3]. Из надземной части растения выделены дисахариды, полисахариды, тритерпеноиды, дубильные вещества, витамины и флавоноиды, в том числе пиноцембрин, глабринин, прунетин, кверцетин, кемпферол, астрагалин, глифозид и другие [2, 4]. Это открывает перспективы использования в медицине травы солодки голой, а также корней как возможного сырья для создания препаратов противовоспалительного, спазмолитического и противовирусного действия.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Надземная часть растения собрана в период цветения в Ташкентской области. Из спиртового экстракта надземной части методом колоночной хроматографии на силикагеле, кроме известных пиноцембрина [4], глабринина (**Ia**) [4], 6-*C*-пре-

нилпиноцембрина [4] и галангина [4], выделили два новых соединения (**I**) и (**II**).



(II) $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{OH}$

(III) $R^1 = \text{C}(\text{O})\text{CH}_3, R^2 = \text{OC}(\text{O})\text{C}_2\text{H}_5$

(V) $R^1 = R^2 = \text{H}$

УФ-спектр соединения (**I**) имеет максимумы поглощения при 241, 298, 343 нм, характерные для производных флаванона. В спектре ¹H-ЯМР

[#] Автор для переписки (тел.: (371) 137-60-22).

Значения химических сдвигов в спектрах ^{13}C -ЯМР (100 МГц) глабризофлавона (II), ганкаонина С (IV) [7] и вигтеона (V) [7], определенных в $\text{DMSO}-d_6$

Атом	Соединение			Атом	Соединение		
	(II)	(IV)	(V)		(II)	(IV)	(V)
C2	154.1 154.3	153.77	153.8	C2'	130.8	130.06	130.3
C3	122.0*	122.10	122.3	C3'	115.7	115.10	115.2
C4	180.8	180.55	180.4	C4'	157.7	157.39	157.5
C5	159.3	159.66	159.0	C5'	115.7	115.10	115.2
C6	111.5	98.58	111.2	C6'	130.8	130.06	130.3
C7	162.5	161.69	162.1	C1''	21.1	20.51	21.2
C8	93.6	105.79	93.0	C2''	121.9	121.16	122.3
C9	156.0	154.93	155.5	C3''	135.7	133.53	130.7
C10	104.8	104.58	104.4	C4''	66.9	66.34	25.6
C1'	122.8*	121.39	121.5	C5''	14.1	13.51	17.8

* Отнесение химических сдвигов может быть обратным.

(CDCl_3) соединения (I) проявляются сигналы протонов метоксильной группы при 3.79 м. д. (3H, с), γ,γ -диметилаллильной группировки при 1.58 (6H, уш. с, $=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.18 (2H, уш. д, J 7.0 Гц, $\text{Ar}-\text{CH}_2$) и 5.10 м. д. (1H, уш. т, J 7.0 Гц, $=\text{CH}$), сигналы протонов монозамещенного бензольного кольца В при 7.38 м. д. (5H, уш. с), единственного ароматического протона кольца А при 6.06 м. д. (1H, с, H6), сигнал связанного водородной связью протона гидроксильной группы при 12.04 м. д. (1H, с, 5-OH), а также сигналы при 2.77 (1H, дд, $J_{2,3}$ 4.5 и $J_{3,3'}$ 17.5 Гц, H3), 3.20 (1H, дд, $J_{2,3}$ 12.0 и $J_{3,3'}$ 17.5 Гц, H3') и 5.35 м. д. (1H, дд, $J_{2,3}$ 4.5 и $J_{2,3'}$ 12.0 Гц, H2). Спектр ^1H -ЯМР вещества (I) отличается от спектра глабранина (Ia) [4] наличием дополнительного сигнала протонов метоксильной группы. Рассматриваемое соединение (I) по физико-химическим характеристикам и хроматографическому поведению совпало с полученным нами продуктом метилирования глабранина diazometаном и, следовательно, является 7-*O*-метилглабранином, описанным ранее [5].

Соединение (II) названо нами глабризофлавоном. Максимумы поглощения при 212, 267, 328 нм, наблюдаемые в УФ-спектре, указывают на принадлежность его к изофлавонам [6]. Это же подтверждается наличием в спектре ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) характерного для изофлавонов сигнала протона H2 в виде синглета при 8.19 м. д. [6, 7]. Кроме того, в спектре проявляются сигналы протонов 3-гидроксиметил-2-бутенильной группировки при 1.67 (3H, уш. с, $=\text{C}-\text{CH}_3$), 3.23 (2H, д, J 7.0 Гц, $\text{Ar}-\text{CH}_2$), 3.43 (2H, уш. с, $=\text{C}-\text{CH}_2\text{OH}$) и 5.36 м. д. (1H, уш. т, J 7.0 Гц, $=\text{CH}-\text{CH}_2$), сигналы протонов *para*-замещенного ароматического кольца В

при 6.81 (2H, д, J 7.1 Гц, H3', H5') и 7.33 м. д. (2H, д, J 7.1 Гц, H2', H6'), одного ароматического протона кольца А при 6.43 м. д. (1H, с, H8), а также протонов спиртовых и фенольных гидроксильных групп при 4.89 (1H, уш. с, $-\text{CH}_2\text{OH}$), 9.84 (2H, уш. с) и 13.17 м. д. (1H, с, 5-OH) [6].

Изучение УФ-спектров вещества (II), снятых в присутствии диагностических добавок [6], и данные спектра ^1H -ЯМР указывают на наличие гидроксильных групп в положениях 5, 7 и 4' изофлавонового ядра.

Ацетилирование глабризофлавона (II) искусственным ангидридом в пиридине привело к получению тетраацетильного производного (III), в спектре ^1H -ЯМР которого проявляются сигналы четырех ацетоксильных групп. Судя по химическим сдвигам, одна из них при 1.99 м. д. (3H, с) находится в алифатической, а три других – в ароматической части при 2.26 (6H, с) и 2.30 м. д. (3H, с) тетраацетата (III).

Для установления стереохимии изопреновой части молекулы глабризофлавона (II) были проведены эксперименты по облучению дополнительной радиочастотой протонов метильной группы 3-гидроксиметил-2-бутенильной группировки. Измеренный эффект Оверхаузера для протонов метиленовой группы H1'' ($\text{Ar}-\text{CH}_2$) составил 6%, а для протонов метиленовой группы H4'' – 4%. Это свидетельствует о *E*-конфигурации двойной связи боковой цепи соединения (II). Из данных спектра ^1H -ЯМР следует, что 3-гидроксиметил-2-бутенильная группировка глабризофлавона (II) расположена при C6 или при C8, однако по температуре плавления глабризофлавоном (II) отличается от близкого ему по строению ганкаонина С (IV) [7] и поэтому, возможно, является позиционным изомером последнего.

С целью однозначного установления месторасположения боковой цепи в соединении (II) были изучены спектры ^{13}C -ЯМР соединения (II), полученные с помощью методики DEPT [8, 9]. Отнесение сигналов проводили сравнением с параметрами спектров ^{13}C -ЯМР близких по структуре изофлавонов ганкаонина С (IV) и вигтеона (V) [7] (таблица). Из данных таблицы видно, что значения химических сдвигов сигналов углерода C6 (111.5 м. д.) и C8 (93.6 м. д.) глабризофлавоном (II) почти совпадают с таковыми для вигтеона (V) и значительно отличаются от химических сдвигов сигналов C6 и C8 ганкаонина С (IV). Это однозначно указывает на месторасположение гидроксипренильной группы. Удвоение сигнала углерода C2 в глабризофлавоном (II) видимо вызвано заторможенным вращением вокруг связи C3–C1'.

Положение сигналов углерода метильной (C5'') и гидроксиметиленовой (C4'') групп в спектре ^{13}C -ЯМР вещества (II) (14.1 и 66.9 м. д. соответственно) подтверждает *E*-конфигурацию двой-

ной связи в боковой гидроксипренильной цепи [10]. Таким образом, глабризофлавоны (II) имеют строение (*E*)-5,7,4'-тригидрокси-6-(3-гидрокси-метил-2-бутенил)изофлавоны.

Глабризофлавоны (II) являются новыми изофлавононами, а 7-*O*-метилглабранин (I) выделен из *G. glabra* L. впервые.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры снимали на спектрофотометре Perkin-Elmer System 2000 FT-IR в таблетках с KBr, УФ-спектры – на спектрофотометре “Lambda 16” Perkin-Elmer в метаноле. Масс-спектры получали на приборе MX-1310 при ионизации электронным ударом (50 эВ, EI-MS). Спектры ¹H- и ¹³C-ЯМР снимали на спектрометре BS-567 A (Tesla) в пиридине-*d*₅ или CDCl₃ с рабочей частотой по протону 100 МГц и Varian Unity 400/(+) в DMSO-*d*₆ с рабочей частотой по протону 400 и по углероду 100 МГц. Температуру плавления определяли на приборе “Voetius”.

Для колоночной хроматографии использовали силикагель марки КСК 100/160 мкм. ТСХ проводили на пластинках Silufol. Вещества на пластинках обнаруживали проявлением парами аммиака и 1% раствором ванилина в концентрированной серной кислоте.

Экстракция и разделение флавоноидов. Воздушно-сухую измельченную надземную часть солодки голой (2.2 кг), собранную в период цветения (19.05.1990 г.) в Ташкентской области Республики Узбекистан, экстрагировали при комнатной температуре 6 раз этанолом (6 × 6 л). Спиртовый экстракт упаривали и сгущенный остаток (0.6 л) разбавляли водой в соотношении 1 : 1, экстрагировали хлороформом (6 × 500 мл) и этилацетатом (8 × 500 мл). После упаривания растворителя получили 200.0 г хлороформной и 22.0 г этилацетатной фракции.

Часть хлороформной фракции (100.0 г) хроматографировали на колонке с 1200 г силикагеля с применением систем растворителей хлороформ-петролейный эфир (3 : 7) с градиентным уменьшением количества петролейного эфира до 0% и ступенчатого градиента метанола (0–10%) в хлороформе. Собирали фракции по 500 мл. При элюировании колонки смесью растворителей хлороформ-петролейный эфир (50 : 50) получили 0.1 г 7-*O*-метилглабранина (I) и 0.5 г 6-*C*-пренилпиноцембрина, смесью растворителей хлороформ-петролейный эфир (75 : 25) – 2.5 г глабранина (Ia), смесью хлороформ-петролейный эфир (90 : 10) – 11.0 г пиноцембрина, чистым хлороформом – 1.2 г галангина и смесью растворителей хлороформ-метанол (97 : 3) – 0.5 г соединения (II).

7-*O*-Метилглабранин (I), т. пл. 130–132°C; УФ-спектр, λ_{max}, нм: 241, 298, 343. ИК-спектр,

ν_{max}, см⁻¹: 3135, 1635, 1587, 1490, 775, 697. EI-MS, *m/z* (*I*, %): 338 (95) [M]⁺, 323 (60), 307 (10), 295 (28), 270 (32), 219 (100), 206 (37), 193 (27), 191 (72), 179 (51), 131 (14), 104 (76), 91 (37), 77 (60), 69 (50), 65 (24), 51 (52).

При метилировании глабранина (Ia) эфирным раствором диазометана получили вещество, идентичное 7-*O*-метилглабранину (I) [4] по температуре плавления, хроматографической подвижности (ТСХ), ИК-спектру.

Глабризофлавоны (II), т. пл. 247–249°C; УФ-спектр, λ_{max}, нм: 212, 267, 328; +AlCl₃: 234, 270, 309, 362; +CH₃COONa: 271, 334; ¹H-ЯМР (пиридин-*d*₅): 1.98 (3H, уш. с, =C-CH₃), 3.55 (2H, д, *J* 7.5 Гц, Ar-CH₂-), 4.22 (2H, уш. с, =C-CH₂-OH), 6.16 (1H, уш. т, *J* 7.5 Гц, =CH-CH₂), 6.56 (1H, с, H8), 7.16 (2H, д, *J* 9.0 Гц, H3', H5'), 7.61 (2H, д, *J* 9.0 Гц, H2', H6'), 8.00 (1H, с, H2), 13.78 м. д. (1H, с, 5-OH). Спектр ¹H-ЯМР в DMSO-*d*₆ см. в тексте.

Ацетилирование глабризофлавоны (II). Раствор 30 мг глабризофлавоны (II) в смеси 3 мл уксусного ангидрида и 1 мл пиридина выдерживали в течение 4 ч при комнатной температуре. При добавлении ледяной воды выпал осадок, который перекристаллизовали из этанола. Получили 23 мг тетраацетата (III) с т. пл. 89–91°C. ¹H-ЯМР (CDCl₃): 1.76 (3H, уш. с, =C-CH₃), 1.99 (3H, с, -CH₂-OCOCH₃), 2.26 (3H, с, Ar-OCOCH₃), 2.30 (6H, с, 2 × Ar-OCOCH₃), 3.34 (2H, д, *J* 7.5 Гц, Ar-CH₂-), 4.37 (2H, уш. с, -CH₂OAc), 5.42 (1H, уш. т, *J* 7.5 Гц, -CH₂-CH=), 6.70 (1H, с, H8), 7.13 (2H, д, *J* 8.0 Гц, H3', H5'), 7.49 (2H, д, *J* 8.0 Гц, H2', H6'), 7.90 (1H, с, H2).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Флора СССР. М.-Л.: Изд-во АН СССР, 1948. Т. 13. С. 233.
2. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейства Hydrangeaceae–Haloragaceae. Ленинград: Наука, 1987. С. 137.
3. Халматов Х.Х., Харламов И.А., Алимбаева П.К., Каррыев М.О., Хаитов И.Х. Основные лекарственные растения Средней Азии. Ташкент: Медицина, 1984. С. 127.
4. Батиров Э.Х., Киямитдинова Ф., Маликов В.М. // Химия природ. соед. 1986. № 1. С. 111–112.
5. Jayaraman I., Ghanim A., Khan H.A. // Phytochemistry. 1980. V. 19. P. 1267–1268.
6. Mabry T.J., Markham K.R., Thomas M.B. The Systematic Identification of Flavonoids. Berlin: Springer-Verlag, 1970.
7. Fukai T., Wang Q.-H., Nomura T. // Heterocycles. 1989. V. 29. P. 1369–1378.
8. Дероули Э. Современные методы ЯМР для химических исследований. М.: Мир, 1992. С. 205–210.

9. Эрнст Б., Боденхаузен Дж., Вокаун А. ЯМР в одном и двух измерениях. М.: Мир, 1990. С. 245–248.
10. Brouwer H., Stothers J.B. // Can. J. Chem. 1972. V. 50. P. 1361–1370.

Structural Study of Glabrisoflavone, a Novel Isoflavone from *Glycyrrhiza glabra* L.

M. P. Yuldashev[#], E. Kh. Batirov, A. D. Vdovin, and N. D. Abdullaev

*Yunusov Institute of the Chemistry of Plant Substances, Academy of Sciences of Uzbekistan,
prosp. Akademika Abdullaeva 77, Tashkent, 700170 Uzbekistan*

7-*O*-Methylglabranin, 6-*C*-prenylpinocembrin, glabranin, pinocembrin, galangin, and a novel isoflavonoid, (*E*)-5,7,4'-trihydroxy-6-(3-hydroxymethyl-2-butenyl)isoflavone (glabrisoflavone) were isolated from the aerial parts of *Glycyrrhiza glabra* L. The structure of the novel isoflavonoid was elucidated on the basis of chemical transformations and spectral data.

Key words: Glycyrrhiza glabra, 7-O-methylglabranin, 6-C-prenylpinocembrin, glabranin, pinocembrin, galangin, (E)-5,7,4'-trihydroxy-6-(3-hydroxymethyl-2-butenyl)isoflavone

[#] To whom correspondence should be addressed; phone: (371) 137-6022.

For the full text of English translation of this article, see *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2000, vol. 26, no. 11. It is also available (free) in PDF format through the Web Site <http://www.maik.rssi.ru/>.