

*Хомидов Иномидин Илмидинович*

*кандидат химических наук*

*доцент*

*Андижанский государственный медицинский институт*

*Узбекистан, г. Андижан*

## **1-БЕНЗИЛИЗОХИНОЛИНОВЫЕ АЛКАЛОИДЫ ТИПА ПАПАВЕРИНА**

*Аннотация: В данной статье проанализировано некоторые пути синтеза 1-бензилизохинолинового алкалоида – папаверина в лабораторных условиях и в растениях. А также, приведено физиологическая роль природного и синтетического папаверина и его производного.*

*Ключевые слова: химия, вещество, физиологически активные, алкалоиды, растения, бензилизохинолины, семейство, Berberidaceae, Papaveraceae.*

*Khamidov Inomidin*

*PhD of Chemistry, Andijan Region State Medical Institute,*

*Uzbekistan, Andijan*

## **1-BENZYLISOQUINOLINE ALKALOIDS OF THE PAPAVERINE TYPE**

*Abstract: This article analyzes some ways of synthesis of 1-benzylisoquinoline alkaloid – papaverine in laboratory conditions and in plants. Also, the physiological role of natural and synthetic papaverine and its derivatives is considered.*

*Key words: chemistry, compounds, alkaloids, plants, physiologically active, amines, benzilizoquinoline, family, berberidaceae, papaveraceae.*

Папаверин по химической структуре является 1-Бензилизохинолиновым алкалоидом. В эту подгруппу входит ряд алкалоидов, выделенных из разных семейств растений: *Berberidaceae*, *Papaveraceae* и других. Первый представитель этой подгруппы - папаверин,

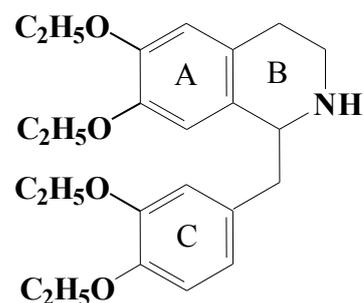
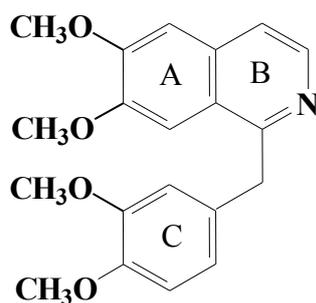
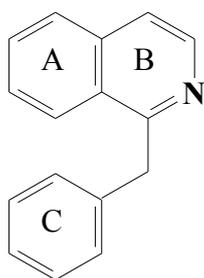
впервые выделен в 1848 году Георгом Мерком из опиума - *Papaver somniferum*, который содержит его в количестве около 1%. Строение папаверина было выяснено многолетними работами Гольдшмита (1876-1881). Первый синтез его осуществлен Пикте и Гамсом в 1910 году.

Химии и фармакологии папаверина посвящён ряд обзорных работ. Несмотря на то, что папаверин известен издавна, химия и фармакология его до сих пор изучаются с большим интересом.

При изучении биогенеза папаверина [1] было предложено, что он в растении образуется из своего фенольного тетрагидропроизводного предшественника норлауданозолина через норретикулин и тетрагидропапаверин. При *in vitro* O-метилировании норлауданозолина с помощью катехол O-метилтрансферазы образуются 4 изомера: норретикулин, норрореанталлин, норпротосиноменин и норизооранталлин. Метилированием норретикулина эфирным раствором диазометана в метаноле получено тетрагидропапаверин с выходом 22 %. Ароматизация кольца В тетрагидропапаверина приводит к образованию папаверина. Установлено, что только норретикулин и норрореанталлин метилированием превращаются в тетрагидропапаверин, а в случае норпротосиноменина и норизооранталлина сначала метилируется ОН-группа кольца С и образуется норкодамин. А он через изопакодин превращается в папаверин.

В биосинтезе папаверина большая роль играет стереоселективность. То есть, только (-)-(S) изомеры норретикулина и норрореанталлина через (-)-(S) изомер тетрагидропапаверина превращаются в папаверин. А также, действие этильного радикала вместо одного метила в тетрагидропапаверине существенно влияет на эффект реакции превращения его в соответствующие аналоги папаверина. В случае, когда этоксильная группа находится в кольце А выход реакции ароматизации в 5-10 раз больше, чем в случае, когда этоксильная группа находится в кольце С. Можно сделать вывод, что если заменить один метоксил ( $\text{CH}_3\text{O}$ ) на этоксил ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ ), реакция ароматизации

происходит в такой же степени, как обычный тетрагидропапаверин независимо от наличия ОН-группы в кольце А или С.



### 1-Бензилизохинолин

### Папаверин

### Дротаверин (Но-Шпа)

В настоящее время папаверин получает синтетическим путем. Существует путь синтеза бензилизохинолиновых алкалоидов, использованием оксазолы. Был применен вератриловый альдегид в качестве исходного продукта [2]. Процесс синтеза папаверина через оксазолы имеет важное значение в области химии природных соединений.

В современной медицине папаверин применяется в виде таблеток и в виде 1% ного раствора, как спазмолитического, гипотензивного и сосудорасширяющего средства при спазмах кровеносных сосудов и гладкой мускулатуры брюшной полости, при гипертонии, стенокардии, а также при бронхиальной астме. Позже на основе папаверина создан его синтетический производный дротаверин, так называемый в медицине, как Но-Шпа. Оно имеет более выраженное физиологическое действие, чем папаверин.

Растворы папаверина в органических растворителях относительно устойчивы в темноте, а при попадании на них солнечных лучей они быстро окисляются и могут образовать несколько продуктов, в том числе папаверальдин. При этом растворы препарата хлоргидрата папаверина желтеют и теряют свою спазмолитическую активность.

Ранее выделенные нами из *Berberis turcomanica* туркоманин и туркоманидин являются алкалоидами папаверинового типа. По этому при доказательстве химической структуры этих алкалоидов осуществлен их синтез из папаверина [3].

Из другого вида барбариса – *Berberis densiflora* нами выделено в виде хлорида четвертичный N-метил производный папаверина, который названо денсиберином [4]. В литературе имеется сведение о получении хлорида N-метил папаверина, но он никак не охарактеризован. Нами синтезировано иодид N-метилпапаверин из папаверина. Затем оно переведена в хлорид, пропуская иодида через колонку, наполненный анионитом в Cl-форме. А также для доказательства химической структуры денсиберина восстановлением его получен лаудонозин.

#### Литература

1. Opium alkaloids. The biosynthesis of 1-benzylisoquinolines in *Papaver somniferum* / Brochmann-Hanssen E., Chen C.H., Chen C.R. et al. // J. Chem. Soc. Perkin I. - 1975. - P. 1531-1536.
2. Oxazoles in Organic Chemistry. Application to the Synthesis of Benzylisoquinoline Alkaloids / Kamada Y., Iwamura H. // J. Org. Chem. - 1980. - Vol. 45. - P. 2548-4553.
3. Азотные основания растений рода *Berberis* / И.И.Хомидов // Международный научно-практический журнал “Экономика и социум”. – 2020. – 09 (76). С. 391.
4. Алкалоиды *Berberis turkomanika* Kar. / И.И.Хомидов // Международный научно-практический журнал “Экономика и социум”. – 2021. – 04 (83). С. 655.