

## АЛКАЛОИДЫ BERBERIS.

ХУП. ИССЛЕДОВАНИЕ АЛКАЛОИДОВ *Berberis heteropoda* Schrenk.

**М.М. Юсупов.**

Андижанский Медицинский институт.

**Аннотацию:** Изучен алкалоидный состав молодых побегов и листьев *B.heteropoda*. Наряду с известными алкалоидами выделены два новых алкалоида N – метилдигидроберберин и 8-оксоберберубин, структуры которых установлены путём химических превращений и изучением спектральных свойств. Из известных алкалоидов бербамунин, аромолин, глауцин, таликмидин, изокоридин и ретикулин впервые найдены в растении *B.heteropoda*. Псевдопальматин и лауданозин впервые обнаружены в растениях рода *Berberis*.

**Ключевые слова:** *Алкалоид, ИК-спектре, ЯМР-спектра, масс-спектре, ПМР-спектр, Хлороформ-метанол, Баргустанин, УФ-спектр, метилирование баргустанина*

**Abstract:** The alkaloid composition of young shoots and leaves of *B. heteropoda* has been studied. Along with the known alkaloids, two new N alkaloids, methyl dihydroberberine and 8-oxoberberubine, were isolated, the structures of which were established by means of chemical transformations and the study of spectral properties. Of the known alkaloids, berbamunin, aromoline, glaucine, talikmidin, isocoridin, and reticuline were first found in plant *B.heteropoda*. Pseudopalmitine and laudanoline were first found in plants of the genus *Berberis*.

**Keywords:** Alkaloid, IR spectrum, NMR spectrum, mass spectrum, PMR spectrum, Chloroform-methanol, Bargustanin, UV spectrum, methylation of bargustanin

Продолжая исследование алкалоидного состава растений рода *Berberis*, мы изучали молодые побеги и листья *B.heteropoda*, собранные в фазу плодоношения на Джунгарском Алатау, в окрестностях селения Сарыбель (Алматинская обл.) /1/. Этанольной экстракцией молодых побегов выделили 2,5 % суммы алкалоидов.

Разделением эфирной суммы на колонке с силикагелем выделили лауданозин /2/ оксиакантин, бербамунин и аромалин /3/, идентифицированные по физико – химическим свойствам, спектральным данным, а также сравнением с подлинными образцами. Разделением по растворимости и хроматографированием на колонке с окисью алюминия из четвертичной суммы выделили берберин, магнофлорин, колумбамин, ятропорицин, в виде хлоридов /4/. Кроме выше перечисленных алкалоидов выделили еще два

алкалоида: основание I с т.пл. 212-213<sup>0</sup> (хлороформ) и основаные II с т.пл. 210-212 Основание I в Уф-спектре имеет поглощения при  $\lambda_{C_2H_5OH}/max$  нм: 263, 288, 307 (плечо), 330, 379, (1g 4,14; 4,45; 4,32; 4,10; 3,66), характерные для протобербериновых солей /5/. В ПМР-спектре I снятом в CDC I<sub>3</sub> проявляются сигналы при (б-шкала) м.д.: 3,97 (3H.C.OCH<sub>3</sub>), 3,99 (3H.C.OCH<sub>3</sub>). 4, 14 (3H.C.OCH<sub>3</sub>), (3I.C.OCH<sub>3</sub>), 3.25 (2H.T.CH<sub>2</sub>), 4.97 (2H.T.CH<sub>2</sub>) 6.85 (IH.C.). 7.43 (IH.C.). 7.90 (2H.C.).8.65 (IH.C.). 9.75 (IH.C.). Основание I по ТСХ и ИК- спектру отличается от пальматин хлорида /4/. Приведенные данные позволяют идентифицировать I с псевдопальматин хлоридом /5/.

Основание II в Уф-спектре имеет поглощения при  $\lambda_{C_2H_5OH}/max$  241.350 (1g 4,37: 3,92) . характерные для дигидропротоберберинов /6/. В его масс-спектре проявляются пики ионов с 352, 351, 337, 337, 336, 321, 320, 303, 307, 292, 278. В ПМР- спектре снятом проявляются сигналы при (сигма-шкала) м.д.: 6,05 (3P. vш.с.N\*/CH<sub>3</sub>). 3.22- 4.48 (бн.т) , 6,49 (IH.C.). 7,44 (2H.C.).7,85 (IH.C.). Восстановлением II NaBH<sub>4</sub> получили (+) –N – метил – тетрагидроберберин (III), который при термическом деметилировании, при 300<sup>0</sup> в вакууме дает (+) – тетрагидроберберина (IV) /7/, идентифицированное с подлинным образцом.

Таким образом основание II – является метилдигидроберберином, который ранее было синтезирован /3/.

Хлороформной экстракцией листьев выделили 0,24 % суммы алкалоидов. Хроматографированием на колонке с силикагелем выделили глауцин, оксиокантин, таликмидин, изокоридин, ретикулин /9/ и основание V с т.пл. 251-252<sup>0</sup>. В УФ – спектре имеет максимумы поглощения при C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH им: 220, 364 (1g 3,97; 3,94) , характерные для 8-оксопротоберберинов /10/. В ИК –спектре имеются полосы поглощения при см – I: 3450(OH), 1650 (C=O), 1490 (OCH<sub>2</sub>O).

В масс – спектре V имеются пики ионов с (%): 337(M+100). 323 (22), 322 (50), 308 (13), 294 (63), 279 (27). Характерные для 8-оксопротоберберинов / I II/. В ПМР – спектре его снятое в CDCI<sub>3</sub> наблюдаются сигналы в виде двух протонного синглета от метилendioкси группы при 5,95м.д. в виде трех протонного синглета от метоксильной группы при 3,87 м.д.два двух протонных триплетов при 2,80 и 4,13 м.д. от двух пар метиленовых протонов. В области ароматических протонов обнаруживаются три однопротонные синглеты при 6,60: 6,66: 7,11 м.д. два двух протонных дублета при 6,86: 7,13 м.д. и однопротонный синглет при

12,75 м.д. от гидроксильной группы находящейся в пери положении к карбонильной группе /15/. По приведённым данным V относится к протобербербиновым алкалоидам, имеющим амидный карбонил и фенольный гидроксил. Ацетилирование V уксусным ангидридом в ацетоне в присутствии уксуснокислого натрия получили 0- ацетилпроизводное VI. При метилировании V диметилсульфатом получили 8-оксоберберин (VII), идентичный с подлинным образцом. Таким образом У имеет метилendioксигруппу в положениях 2,3, а положениях 9,10 имеются гидроксильный, метоксильный заместители. Для подтверждения взаимного расположения заместителей в кольце D нами получено V из VII в условиях /12,13/. По приведенным данным основание V является 8-оксоберберрубином. Однако необходимо отметить, что Перкин /14/ и Говиндачари /12/ получили последний из 8-оксоберберина (VII) и назвали изооксиберберин. По данным /12/, изооксиберберин не растворим: в  $CDCl_3$  и даже в DMCO. По этой причине авторы снимали ПМР –спектр изооксиберберина в трифторуксусной кислоте, в то же время выделенный нами алкалоид V легко растворим в хлороформе. Поэтому мы подтвердили положение 5а.

При обработке Х I I I хлорокисью фосфора , с дальнейшим восстановлением полученного продукта, натрий боргидридом, получили 0-ацетилтетрагидроберберрубин (XV)/ При омылении последнего, соляной кислотой, получили (+тетрагидроберберрубин) /2/, идентичный с подлинным образцом по ИК-спектру и по отсутствию депрессии т.пл. смешанной пробы. Таким образом 5 является 8-оксоберберрубином. В результате исследования молодых побегов и листьев *B. heteropoda* выделили всего 15 алкалоидов. Из них n-метилдигидроберберин и 8-оксоберберрубин является новыми природными основаниями, бербемунин, аромолин, глауцин, таликмидин, изокоридин и ретикулин впервые выделили из данного растения, а псевдопаьматин и лауданозин впервые из растений рода *Berberis*.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Состав смеси алкалоидов и индивидуальность соединений контролировали на закреплённом тонком слое силикагеля марки LS 5/40 с 13% гипса в системах растворителей:

- 1) Хлороформ – метанол-конц. HCl (50:50:0.1), 2) хлороформ-метанол 9:1, 95:5, 99:5. 3) Бензол –этанол (9:1). Для колоночной хроматографии использовали силикагель марки КСК и окись алюминия (2 степени активности по Брокману). УФ-спектры снимали на спектрофотометре

Nitachi ( в этаноле), ИК-спектры на спектрофотометре UR-20 (КВ р) масс-спектры на приборе mx 1310 с системной прямого ввода в ионной источник, ПМР-спектр – на приборе Tesla BS-567A.

## ВЫДЕЛЕНИЕ И РАЗДЕЛЕНИЕ СУММЫ АЛКАЛОИДОВ ИЗ МОЛОДЫХ ПОБЕГОВ. *V.heteropoda*

2,5 кг измельченного сырья смачивали 5%-ным раствором уксусной кислоты в этаноле, в соотношении 1:1. Затем заливали этанолом в соотношении сырье-экстрагент 1:4 и кипятили обратным холодильником в течение 4 часов. По охлаждении экстракт сливали и сырье заливали этанолом (в соотношении сырье экстрагент 1:3) и кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. Затем раствор охладили, экстракт сливали, объединяли с предыдущей фракцией и упарили под пониженным давлением до густой массы. Последний охладили до комнатной температуры и разбавили 0,5л дистиллированной воды, фильтровали, подщелачивали конц. аммиаком до pH 9 и извлекали эфиром, затем хлороформом. При этом получили 12,4 г эфирную (А) и 18,1 г хлороформную (Б) сумм.

Водно щелочной маточник подкислили конц. HCl до pH 1 и добавили 4,5 г кристаллического йодид калия. При этом сразу выпадает ярко-желтый осадок берберин иодида, которой отделили фильтрованием, промывали водой, этанолом и ацетоном. Затем высушили и получили 7,75 г берберин иодида. Из кислого фильтрата при стояний выпадает коричневая смола четвертичных иодидов, которые через сутки отделили деконтированием. Смолу промывали водой и растворили в метаноле, при этом кристаллизуется 10,25 г магнофлорин иодида. Маточник упарили, высушили и получили 14г сумму четвертичных иодидов (В).

### Разделение эфирной суммы (А)

6,2 г эфирной суммы хроматографировали на колонке с силикагелем. Алкалоиды элюировали хлороформом и смесями хлороформа с метанолом в различных соотношениях. Из фракции элюированной хлороформом выделили 0,2г лауданозина, т.пл. 87-88<sup>0</sup> (бензол), из фракции хлороформ – метанол 98:2 и 97:3 выделили 3,2 г оксиакантин т.пл. 217 – 218<sup>0</sup> (гексан), 1,4 г бербамунина т.пл. 190-191<sup>0</sup> (ацетон). Из фракций 96:4 выделили 0,6 г аромалина, т.пл.196-197<sup>0</sup> (метанол). Масс-спектр м.з. (%): 594(M+100), 593(55), 332(47), 381(85), 368 (9), 367(42), 192(17), 161,5(19), 191(75), 174(17). ИК-спектр: см-3400(он). УФ-спектор: мах: 228 (плечо),284 ( 161044,65:3393).

### Разделение четвертичной суммы (В)

а) Превращение в хлориды суммы алкалоидов В.

Сумма алкалоидов В (14 г) растворили в 100 мл этанола и раствор медленно пропустили через колонку (2x110см) с анионитом ИРА400 (СР-форма). Полученные элюаты объединили, упарали и получили 10,1 г суммы хлоридов (с), в виде желтого порошка.

б) Разделение суммы С.

Сумму четвертичных хлоридов (С) 10,1 г, хроматографировали на колонке с окисью алюминия (II степени, активности по Брокману), при соотношении суммы алкалоидов к адсорбенту 1:40. Алкалоиды элюировали хлороформом и смесями хлороформа с метанолом в различные соотношения. Из фракции, элюированной смесью хлороформа с метанолом 99:1 : 98:2 выделили 2,4 г берберин хлорида т.пл. 204–205° (метанол). 0,8 г псевдопальматин хлорида т.п. 212-213° (CHCl<sub>3</sub>), из фракции 97:3. 0,9 г колумбамин хлорида т.пл. 238-239° (метанол) и из фракции 95:5 - 0,7 г ятронрицин хлорида т.пл. 205-206° (метанол), из фракции 94:6 выделили 0,14 г N-метилдигидроберберин хлорида, т.пл. 211-212° (метанол).

ВЫДЕЛЕНИЕ И РАЗДЕЛЕНИЕ СУММЫ АЛКАЛОИДОВ ИЗ ЛИСТЬЕВ  
V.heteropoda

1,8 кг воздушно-сухих листьев предварительно смачивали 8%-ным раствором NH<sub>4</sub>OH и экстрагировали хлороформом (3 слива). Хлороформный экстракт упаривали до 700 мл объёма и алкалоиды извлекали 5% ным раствором соляной кислоты. Кислый раствор промывали эфиром, затем подщелачивали конц. аммиаком до pH 9, алкалоиды последовательно извлекали эфиром и хлороформом. После упаривания растворителя получили 1,76 г эфирной (Д) и 2,56 г хлороформной (Е) суммы.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Каримов А. Бутаяров А. Юсупов М. Мирзаматов Р. Шакиров Р. Химия природ.соедин. 2012.
2. Voit G. Ergebnisse der alkaloid chemie bis 1990. Berlin.Akad.verleg,1991.
3. Guha K.P, Mukerjee B., Mukerjee R., Jour.Natur.Prod.1979.V.42.P.1.
4. Юнусов С.Ю. Алкалоиды. Т фан. 1931.
5. Patra A., Kontgomery C.T.Preyer A.J.Guinadeau H., Shamma M., Tanisewwie B., Pharadaj K., Phytochem.2007.V.26.P.547.
6. Shamma M., Hillman M.J., Jones C. Chem. Rev.1999.V.69.P.779.